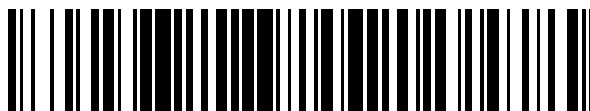


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 192**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/12** (2006.01) **A61K 31/497** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07F 7/18** (2006.01)  
**A61K 31/41** (2006.01)  
**A61K 31/4155** (2006.01)  
**A61K 31/427** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09732665 .6**  
 96 Fecha de presentación: **06.04.2009**  
 97 Número de publicación de la solicitud: **2274297**  
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2011**

54 Título: **Pirrolidinonas como activadores de glucoquinasa**

30 Prioridad:  
**16.04.2008 US 45370 P**  
**20.01.2009 US 145761 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.08.2012**

73 Titular/es:  
**F. Hoffmann-La Roche AG**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:  
**BERTHEL, Steven, Joseph;**  
**BRINKMAN, John, A.;**  
**HAYDEN, Stuart;**  
**HAYNES, Nancy-Ellen;**  
**KESTER, Robert, Francis;**  
**McDERMOTT, Lee, Apostle;**  
**QIAN, Yimin;**  
**SARABU, Ramakanth;**  
**SCOTT, Nathan, Robert y**  
**TILLEY, Jefferson, Wright**

74 Agente/Representante:  
**Isern Jara, Jorge**

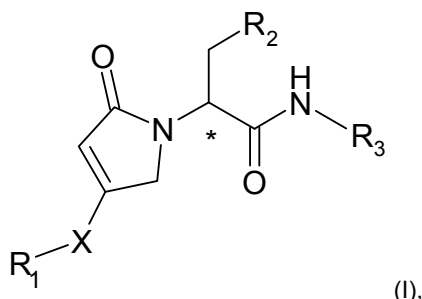
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

ES 2 386 192 T3

## DESCRIPCIÓN

Pirrolidinonas como activadores de glucoquinasa

5 La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I):



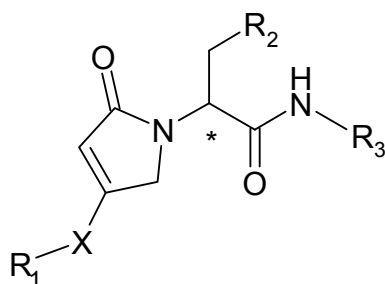
y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. Los compuestos y composiciones aquí descritos son activadores de glucoquinasa útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos metabólicos, con preferencia de la diabetes mellitus, con mayor preferencia de la diabetes mellitus de tipo II.

10 La glucoquinasa (GK) es una de las cuatro hexoquinasas que se encuentran en mamíferos (Colowick, S.P., en: *The Enzymes*, vol. 9 (coord. P. Boyer), Academic Press, Nueva York, NY, páginas 1-48, 1973). Las hexoquinasas catalizan el primer paso del metabolismo de la glucosa, es decir, la conversión de la glucosa en glucosa-6-fosfato. La glucoquinasa tiene una distribución celular limitada, encontrándose principalmente en las células  $\beta$  pancreáticas y en las células del parénquima hepático. Además, la GK es una enzima que controla la velocidad del metabolismo de la glucosa en estos tipos de células, conocidas por desempeñar un rol crítico en la homeostasis de glucosa en el conjunto del organismo (Chipkin, S.R., Kelly, K.L. y Ruderman, N.B. en: *Joslin's Diabetes* (coord. C.R. Khan y G.C. Wier), Lea & Febiger, Philadelphia, PA, páginas 97-115, 1994). La concentración de glucosa, en la que la GK despliega su actividad semimáxima, es aproximadamente 8 mM. Las tres hexoquinasas restantes se saturan con glucosa a concentraciones mucho más bajas (<1 mM). Por lo tanto, el flujo de la glucosa a través del mecanismo de la GK aumenta a medida que aumenta la concentración de la glucosa en la sangre desde el ayuno (5 mM) hasta los niveles postprandiales ( $\approx$ 10-15 mM) después de la ingestión de una comida que contenga hidratos de carbono (Printz, R.G., Magnuson, M.A. y Granner, D.K. en: *Ann. Rev. Nutrition*, vol. 13 (coord. R.E. Olson, D.M. Bier y D.B. McCormick), Annual Review, Inc., Palo Alto, CA, páginas 463-496, 1993). Estos resultados contribuyeron a lo largo de una década a la hipótesis de que la GK actúa como sensor de glucosa en células y hepatocitos (Meglsson, M.D. y Matschinsky, F.M., *Amer. J. Physiol.* **246**, E1-E13, 1984). En los últimos años, los estudios realizados en animales transgénicos han confirmado que la GK desempeña efectivamente un papel crítico en la homeostasis de la glucosa en el conjunto del organismo. Los animales, que no expresan la GK, mueren a los pocos días de nacer por diabetes severa, mientras que los animales que sobreexpresan la GK tienen mejor tolerancia a la glucosa (Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. y col., *Cell* **83**, 69-78, 1995; Ferrie, T., Riu, E., Bosch, F. y col., *FASEB J.* **10**, 1213-1218, 1996). Un aumento de exposición a la glucosa atribuible a la GK en las células  $\beta$  conlleva una mayor secreción de insulina y en los hepatocitos conlleva una mayor deposición de glucógeno y tal vez una menor producción de glucosa.

35 El hallazgo de que la diabetes de tipo II iniciada en la madurez de los jóvenes (MODY-2) se debe a la pérdida de las mutaciones funcionales del gen de la GK sugiere que la GK también actúa como sensor de glucosa en los humanos (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. y col., *Biochem. J.* **309**, 167-173, 1995). Hay indicios adicionales que apoyan el rol importante de la GK en la regulación del metabolismo de la glucosa en los humanos, estos indicios se han obtenido por identificación de pacientes que expresan una forma mutante de la GK, de mayor actividad enzimática. Estos pacientes presentan una hipoglucemia en ayunas asociada con un nivel inadecuadamente alto de insulina en plasma (Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. y col., *New England J. Med.* **338**, 226-230, 1998). Las mutaciones del gen GK no se encuentran en la mayor parte de pacientes de diabetes del tipo II, pero los compuestos que activan la GK y, de este modo, aumentan la sensibilidad del sistema sensor de GK podrían ser útiles para el tratamiento de la hiperglucemia, característica de todos los tipos de diabetes de tipo II. Los activadores de glucoquinasa aumentarán el flujo del metabolismo de la glucosa en células  $\beta$  y hepatocitos, lo cual conlleva una mayor secreción de insulina. Tales agentes podrían ser útiles para el tratamiento de la diabetes de tipo II.

La WO2008/132139 cita derivados heterocíclicos para el tratamiento de trastornos del SNC. La WO01/62726 cita derivados de 2-oxo-1-pirrolidina para el tratamiento de trastornos neurológicos.

50 En una forma de ejecución de la presente invención se proporcionan compuestos de la fórmula I:



(I),

en la que:

X es O, NH o N(alquilo C<sub>1-9</sub>);

- 5 R<sub>1</sub> se elige entre el grupo formado por  
 -alquilo C<sub>1-9</sub>,  
 -alcoxi C<sub>1-9</sub>-alquilo C<sub>1-9</sub>,  
 -cicloalquilo,  
 -CH<sub>2</sub>-cicloalquilo,  
 10 -heterociclilo,  
 -arilo, sin sustituir o mono-, bi- o tri-sustituido con independencia por alquilo C<sub>1-9</sub>, alqueno C<sub>2-9</sub>, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>,  
 halógeno, alcoxi C<sub>1-9</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -S(CH<sub>3</sub>), -S(O<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-arilo, heteroarilo, ciano, alcanoilo C<sub>1-9</sub>, -  
 O-arilo, -O-CH<sub>2</sub>-arilo, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo, heterociclilo, -C(O)-heterociclilo, o alquilo C<sub>1-9</sub>  
 mono- o di-sustituido por hidroxilo,  
 15 -CH<sub>2</sub>-arilo,  
 -heteroarilo, sin sustituir o sustituido por alquilo C<sub>1-9</sub> o halógeno,  
 -1-metil-1H-indazol-4-ilo,  
 -benzoxazol-4-ilo,  
 20 -2-metil-benzoxazol-4-ilo,  
 -2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo,  
 -2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetilo,  
 -5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ilo,  
 -naftalen-1-ilo e  
 25 -isoquinolinilo;
- R<sub>2</sub> se elige entre el grupo formado por  
 - alquilo C<sub>1-9</sub> o alquilo C<sub>1-9</sub> mono- o di-sustituido por hidroxilo,  
 - alógeno-alquilo C<sub>1-9</sub>,  
 30 - alcoxi C<sub>1-9</sub>-alquilo C<sub>1-9</sub> o alquilsulfanilalquilo C<sub>1-9</sub>,  
 - alcoxi C<sub>1-9</sub>,  
 - cicloalquilo, sin sustituir o mono- o di-sustituido con independencia por halógeno  
 o alquilo C<sub>1-9</sub>,  
 -heterociclilo,  
 35 -arilo, sin sustituir o mono- o di-sustituido con independencia por halógeno y  
 -heteroarilo que tiene por lo menos un heteroátomo en el anillo que es O o S; y
- R<sub>3</sub> es un heteroarilo sin sustituir o sustituido unido mediante un átomo de carbono de anillo al grupo amina  
 40 representado, un heteroátomo es nitrógeno que es adyacente al átomo de carbono que realiza la unión  
 anterior, dicho heteroarilo está sustituido en una posición diferente a la adyacente a dicho átomo de carbono  
 que realiza la unión anterior por un resto elegido con independencia entre el grupo formado por:  
 alquilo C<sub>1-9</sub>, halógeno, (alcoxi C<sub>1-9</sub>)-carbonilo, ciano, carboxilo, cicloalquilo, arilo, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilo, -  
 N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, 2,2,-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo, -CH<sub>2</sub>-dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silaniloxi-etilo, -CH<sub>2</sub>-  
 45 arilo sin sustituir, -CH<sub>2</sub>-arilo sustituido por ciano o alcoxi C<sub>1-9</sub>, heterociclilo, -CH<sub>2</sub>-heterociclilo, -6-(CH<sub>2</sub>)-2,2-  
 dimetil-[1,3]dioxan-4-il-acetato de tert-butilo y alquilo C<sub>1-9</sub> mono-, bi- o tri-sustituido con independencia por  
 hidroxilo, halógeno, alcoxi C<sub>1-9</sub>, -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, alcanoilo C<sub>1-9</sub>, (alcoxi C<sub>1-9</sub>)-carbonilo, (alquenoilo C<sub>2-9</sub>)-  
 carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo o (alcoxi C<sub>1-9</sub>)-carbonilamino,

y en donde

- 50 "cicloalquilo" significa un radical mono- o policarbocíclico monovalente de tres a diez átomos de carbono,  
 "heterociclilo" significa un anillo saturado mono- o policíclico, en donde uno, dos o tres de los átomos de  
 carbono se sustituye por un heteroátomo tal como N, O o S,  
 "arilo" significa un radical mono- o policarbocíclico aromático de 6 a 12 átomos de carbono que tiene por lo  
 55 menos un anillo aromático, y

"heteroarilo" significa un radical mono- o policíclico aromático de 5 a 12 átomos con por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos de anillo elegidos entre N, O y S,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En una forma preferida de ejecución, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que X es O.

10 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención, en la que X es NH o N(alquilo inferior), siendo especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que X es NH.

15 En otra forma de ejecución son preferidos aquellos compuestos de la fórmula I según la invención, en la que R<sub>1</sub> es fenilo sin sustituir o mono-, bi- o tri-sustituido con independencia por alquilo inferior, alquenilo inferior, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, halógeno, alcoxi inferior, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -S(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>-arilo, heteroarilo, ciano, alcanóilo inferior, -O-arilo, -O-CH<sub>2</sub>-arilo, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo, heterociclilo, -C(O)-heterociclilo, o alquilo inferior mono- o di-sustituido por hidroxilo, siendo especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R<sub>1</sub> es fenilo mono-, di- o tri-sustituido con independencia por alquilo inferior, alquenilo inferior, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, halógeno, alcoxi inferior, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -S(CH<sub>3</sub>), -ciano, -O-bencilo, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo, pirrolidinilo o alquilo inferior mono- o di-sustituido por hidroxilo.

20 Son preferidos además los compuestos de la fórmula I, en la que R<sub>1</sub> se elige entre el grupo formado por

-cicloalquilo, -heterociclilo,  
-heteroarilo, sin sustituir o sustituido por alquilo inferior o halógeno,  
-1-metil-1H-indazol-4-ilo,  
25 -benzooxazol-4-ilo,  
-2-metil-benzooxazol-4-ilo,  
-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo,  
-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetilo,  
-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ilo,  
30 -naftalen-1-ilo e  
-isoquinolinilo;

En una forma preferida de ejecución, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que:

35 R<sub>1</sub> es arilo, sin sustituir o mono-, bi- o tri-sustituido con independencia por alquilo inferior, alquenilo inferior, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, halógeno, alcoxi inferior, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -S(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>-arilo, heteroarilo, ciano, alcanóilo inferior, -O-arilo, -O-CH<sub>2</sub>-arilo, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo, heterociclilo, -C(O)-heterociclilo o alquilo inferior mono- o di-sustituido por hidroxilo; y

40 R<sub>3</sub> es un heteroarilo sin sustituir o sustituido, unido mediante un átomo de carbono de anillo al grupo amina representado, un heteroátomo es nitrógeno que es adyacente al átomo de carbono que realiza la unión anterior, dicho heteroarilo está sustituido en una posición diferente a la adyacente a dicho átomo de carbono que realiza la unión anterior por un resto elegido con independencia entre el grupo formado por: alquilo inferior, halógeno, (alcoxi inferior)-carbonilo, ciano, carboxilo, cicloalquilo, arilo, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilo, -N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo, -CH<sub>2</sub>-dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silaniloxi-etilo, -CH<sub>2</sub>-arilo sin sustituir, -CH<sub>2</sub>-arilo sustituido por ciano o alcoxi, heterociclilo, -CH<sub>2</sub>-heterociclilo, -6-(CH<sub>2</sub>)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il-acetato de tert-butilo, y alquilo inferior mono-, bi- o tri-sustituido con independencia por hidroxilo, halógeno, alcoxi, -N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, alcanóilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquenilo inferior)-carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo o (alcoxi inferior)-carbonilamino.

50 Además, son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R<sub>1</sub> se elige entre el grupo formado por 2,3-dicloro-fenilo, 2,3-difluor-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,4-difluor-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,5-difluor-fenilo, 2,6-difluor-fenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ilo, (S)-2-metoxi-1-metil-etoxi, 3-cloro-2,6-difluor-fenilo, 2,6-difluor-3-isopropoxi-fenilo, 2,6-difluor-3-metoxi-fenilo, 3-etoxi-2,6-difluor-fenilo, 4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-fenilo, 4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenilo, 3-(1,2-dihidroxi-etil)-2-fluor-fenilo, 2-fluor-3-vinil-fenilo, 2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilo, 3-ciclopropil-2-fluor-fenilo, 3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenilo, 3-dimetilamino-2-fluor-fenilo, 2-fluor-3-pirrolidin-1-il-fenilo, 2-fluor-3-hidroxi-fenilo, 2-amino-3-hidroxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 2-cloro-3-etoxi-fenilo, 3-etoxi-2-fluor-fenilo, 2-benciloxi-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetilo, 1-metil-1H-indazol-4-ilo, 2-bromo-fenilo, 2-cloro-3-metoxi-fenilo, 2-cloro-6-fluor-fenilo, 2-cloro-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-fluor-3-metil-fenilo, 2-fluor-5-metil-fenilo, 2-fluor-fenilo, 2-isopropoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metil-benzooxazol-4-ilo, 2-metilsulfanil-fenilo, 2-propil-fenilo, 2-tert-butil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-bromo-2-fluor-fenilo, 3-bromo-fenilo, 3-cloro-2-fluor-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-fluor-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, benzooxazol-4-ilo, bencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, metilo, metil-piridin-3-ilo, m-tolilo, naftalen-1-ilo, o-tolilo, fenilo, propilo y tetrahidropiran-4-ilo.

65

En otra forma de ejecución son preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención, en la que R<sub>2</sub> se elige entre el grupo formado por:

- alquilo inferior o alquilo inferior mono- o di-sustituido por hidroxilo,
- halogenoalquilo inferior,
- 5 -alcoxilalquilo inferior o alquilsulfanilalquilo inferior,
- alcoxi inferior,
- cicloalquilo, sin sustituir o mono- o di-sustituido con independencia por halógeno o alquilo inferior,
- heterociclilo y
- 10 -arilo, sin sustituir o mono- o di-sustituido con independencia por halógeno.

Con mayor preferencia, R<sub>2</sub> se elige entre el grupo formado por:

- alquilo inferior o alquilo inferior mono- o di-sustituido por hidroxilo,
- halogenoalquilo inferior,
- 15 -alcoxilalquilo inferior o alquilsulfanilalquilo inferior,
- alcoxi inferior,
- cicloalquilo, sin sustituir o mono- o di-sustituido con independencia por halógeno o alquilo inferior y
- heterociclilo.

Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R<sub>2</sub> se elige entre el grupo formado por 1,1-difluor-etilo, 2,2,2-trifluor-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluor-1-trifluormetil-etilo, 2,2,2-trifluor-etilo, 2,2-dimetil-propilo, 2,6-dicloro-fenilo, 2,6-difluor-fenilo, (S)-sec-butilo, (R)-1-etoxi-etilo, 3-metil-ciclobutilo, 3-metil-ciclobutano, (S)-tetrahidro-piran-2-ilo, (R)-sec-butilo, (S)-1-etoxi-etilo, (1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentilo, 1-fluor-ciclopentilo, 1-fluor-1-metil-etilo, 2-cloro-fenilo, 2-fluor-fenilo, 4-fluor-fenilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, biciclo[2.2.1]hept-7-ilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, difluormetilo, etilo, hidroximetilo, isopropilo, metoximetilo, metilo, metilsulfanilmetilo, fenilo, tert-butoxi, tetrahidro-furan-2-ilo, tetrahidro-piran-2-ilo, tetrahidro-piran-4-ilo y trifluormetilo.

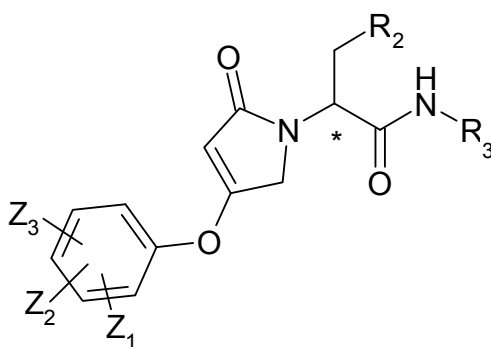
En una forma preferida de ejecución, dicho heteroarilo del R<sub>3</sub> se elige entre el grupo formado por piridina, pirazol, pirazina, tiadiazol, tiazol o benzotiazol sin sustituir o sustituidos.

Con mayor preferencia, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que R<sub>3</sub> es un resto heteroarilo que se elige entre el grupo formado por: 1H-pirazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, [1,2,4]tiadiazol-5-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo y pirazin-2-ilo, sin sustituir o sustituidos en una posición diferente a la adyacente a dicho átomo de carbono que realiza la unión anterior con independencia por un resto elegido entre el grupo formado por: alquilo inferior, halógeno, (alcoxi inferior)-carbonilo, ciano, carboxilo, cicloalquilo, arilo, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilo, -N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, 2,2,-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo, -CH<sub>2</sub>-dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silaniloxi-etilo, -CH<sub>2</sub>-arilo sin sustituir, -CH<sub>2</sub>-arilo sustituido con ciano o alcoxi, heterociclilo, -CH<sub>2</sub>-heterociclilo, -6-(CH<sub>2</sub>)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il-acetato de tert-butilo, y alquilo inferior mono-, bi- o tri-sustituido con independencia por hidroxilo, halógeno, alcoxi, -N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, alcanóilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alqueniloxi inferior)-carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo o (alcoxi inferior)-carbonilamino.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que dicho heteroarilo de R<sub>3</sub> está sustituido por halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior mono-, bi- o tri-sustituido con independencia por hidroxilo, halógeno, alcoxi, -N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, alcanóilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alqueniloxi inferior)-carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo o (alcoxi inferior)-carbonilamino, siendo más preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R<sub>3</sub> está sustituido por halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior mono- o di-sustituido por hidroxilo.

Además, son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R<sub>3</sub> se elige entre el grupo formado por: 3-(2-oxo-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, 3-dimetilamino-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, 3-etil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, 3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, 1-((R)-2-amino-3-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-((2S,4R)-5-carboxi-2,4-dihidroxi-pentil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-((2S,4R)-5-tert-butoxicarbonil-2,4-dihidroxi-pentil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-((S)-3-dietilamino-2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-((4S,6R)-6-tert-butoxicarbonilmetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-((S)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-carbamoilmetil-1H-pirazol-3-ilo, 1-carboximetil-1H-pirazol-3-ilo, 1-etoxicarbonilmetil-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(3-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-tert-butoxicarbonilamino-etil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-ilo, ácido 8-{1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-quinolina-4-carboxílico, 1-(2-isopropoxi-etil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-ilo, 5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-ilo, 5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-ilo, 3-aliloxicarbonilmetil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, 3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, 3-(3,3,3-trifluor-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, 3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, 3-metoximetil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, 3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, 5-fluor-tiazol-2-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-carboxi-piridin-2-ilo, 5-cloro-tiazol-2-ilo, 5-metoxicarbonil-piridin-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, metilcarbamóilo, pirazin-2-ilo y tiazol-2-ilo.

En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I que tienen la fórmula



(Ia),

en la que:

5  $Z_1, Z_2, Z_3$  con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo  $C_{1-9}$ , alqueno  $C_{1-9}$ , hidroxilo,  $-NH_2$ , halógeno, alcoxi  $C_{1-9}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-S(CH_3)$ ,  $-CH_2$ -arilo, heteroarilo, ciano, alcanóilo  $C_{1-9}$ ,  $-O$ -arilo,  $-O-CH_2$ -arilo,  $-N(CH_3)_2$ , cicloalquilo, heterociclilo,  $-C(O)$ -heterociclilo o alquilo  $C_{1-9}$  mono- o di-sustituido por hidroxilo;

10  $R_2$  se elige entre el grupo formado por alquilo  $C_{1-9}$ , alquilo  $C_{1-9}$  mono- o di-sustituido por hidroxilo, alquilo-alquilo  $C_{1-9}$ , alcoxi  $C_{1-9}$ -alquilo  $C_{1-9}$ , alquilsulfanilalquilo  $C_{1-9}$ , alcoxi  $C_{1-9}$ , cicloalquilo, dicho cicloalquilo está sin sustituir o mono- o di-sustituido con independencia por halógeno o alquilo  $C_{1-9}$ , heterociclilo y arilo, dicho arilo está sin sustituir o mono- o di-sustituido con independencia por halógeno; y

15  $R_3$  es un heteroarilo sin sustituir o sustituido unido mediante un átomo de carbono de anillo al grupo amina representado, un heteroátomo es nitrógeno que es adyacente al átomo de carbono que realiza la unión anterior, dicho heteroarilo está sustituido en una posición diferente a la adyacente a dicho átomo de carbono que realiza la unión anterior por un resto elegido con independencia entre el grupo formado por: alquilo  $C_{1-9}$ , halógeno, (alcoxi  $C_{1-9}$ )-carbonilo, ciano, carboxilo, cicloalquilo, arilo, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilo,  $-N$ (alquilo  $C_{1-9}$ )<sub>2</sub>, 2,2,-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo,  $-CH_2$ -dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silaniloxi-etilo,  $-CH_2$ -arilo sin sustituir,  $-CH_2$ -arilo sustituido por ciano o alcoxi, heterociclilo,  $-CH_2$ -heterociclilo,  $-6-(CH_2)_2$ -2,2-dimetil-[1,3]-dioxan-4-il-acetato de tert-butilo, y alquilo  $C_{1-9}$  mono-, bi- o tri-sustituido con independencia por hidroxilo, halógeno, alcoxi,  $-N$ (alquilo  $C_{1-9}$ )<sub>2</sub>,  $-NH_2$ , alcanóilo  $C_{1-9}$ , (alcoxi  $C_{1-9}$ )-carbonilo, (alquenoiloxi  $C_{1-9}$ )-carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo o (alcoxi  $C_{1-9}$ )-carbonilamino,

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

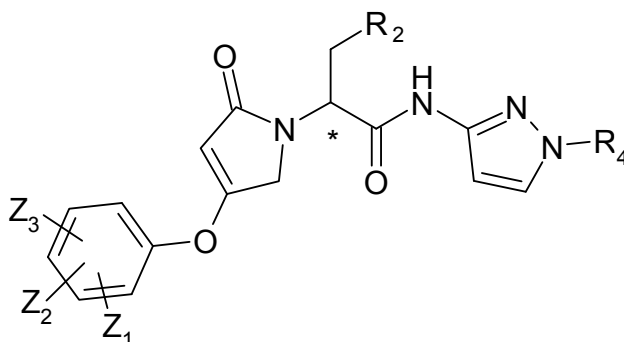
Dentro de este grupo son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que:

$Z_1, Z_2, Z_3$  con independencia entre sí son halógeno, alquilo, alcoxi,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-S(O_2)CH_3$ ,  $-CH_2$ -arilo o heteroarilo;

30  $R_2$  es 2,6-difluor-fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, 1-etoxi-etilo, fenilo, tert-butoxi, tetrahydro-furan-2-ilo, tetrahydro-piran-2-ilo, tetrahydro-piran-4-ilo o ciclobutilo; y

35  $R_3$  se elige entre el grupo formado por 3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, 1-(2-hidroxil-etil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-hidroxil-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-isopropoxi-etil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(3-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-tert-butoxicarbonilamino-etil)-1H-pirazol-3-ilo, 5-fluor-tiazol-2-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-carboxi-piridin-2-ilo, 5-cloro-tiazol-2-ilo, 5-metoxicarbonil-piridin-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, metilcarbamoilo, pirazin-2-ilo y tiazol-2-ilo.

40 En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I que tienen la fórmula (Ib):



(Ib),

en la que:

5  $Z_1, Z_2, Z_3$  con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, hidroxilo,  $-NH_2$ , halógeno, alcoxi inferior,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-S(CH_3)$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-CH_2$ -arilo, heteroarilo, ciano, alcanóilo inferior,  $-O$ -arilo,  $-O-CH_2$ -arilo,  $-N(CH_3)_2$ , cicloalquilo, heterociclilo,  $-C(O)$ -heterociclilo o alquilo inferior mono- o di-sustituido por hidroxilo;

10  $R_2$  se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, alquilo inferior mono- o di-sustituido por hidroxilo, halogenoalquilo inferior, alcoxialquilo inferior, alquiloalquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo, dicho cicloalquilo está sin sustituir o mono- o di-sustituido con independencia por halógeno o alquilo inferior, heterociclilo y arilo, dicho arilo está sin sustituir o mono- o di-sustituido con independencia por halógeno; y

15  $R_4$  se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, (alcoxi inferior)-carbonilo, ciano, carboxilo, cicloalquilo, arilo, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilo,  $-N$ (alquilo inferior) $_2$ , 2,2,-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo,  $-CH_2$ -dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silaniloxi-etilo,  $-CH_2$ -arilo sin sustituir,  $-CH_2$ -arilo sustituido por ciano o alcoxi, heterociclilo,  $-CH_2$ -heterociclilo,  $-6-(CH_2)-2,2$ -dimetil-[1,3]dioxan-4-il-acetato de tert-butilo, y alquilo inferior mono-, bi- o tri-sustituido con independencia por hidroxilo, halógeno, alcoxi,  $-N$ (alquilo inferior) $_2$ ,  $-NH_2$ , alcanóilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alqueno inferior)-carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo o (alcoxi inferior)-carbonilamino,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I que tienen la fórmula Ib, en la que  $Z_1, Z_2$  y  $Z_3$ , con independencia entre sí son hidrógeno, trifluormetilo, cloro, flúor, bromo, alcanóilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, ciclopentilo, etoxi, metoxi o metilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I que tienen la fórmula Ib, en la que  $R_4$  se elige entre el grupo formado por 1-(S)-2,3-dihidroxi-propilo, 1-(R)-2,3-dihidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 2-hidroxi-etilo y 2-metoxi-etilo.

25 Además, son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención, en la que  $R_2$  se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidropirranilo y tetrahidrofurano.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, que se eligen entre el grupo formado por:

30 (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-N-benzotiazol-2-il-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

((S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

35 (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida,

2-(3-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-pirazol-1-il)-etil)-carbamato de tert-butilo,

(S)-3-ciclopentil-N-(5-fluor-tiazol-2-il)-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,

6-(S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo,

40 ácido 6-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-nicotínico,

(S)-N-[1-(3-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,

45 (S)-2-(4-benciloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentiloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

50 (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclohexiloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclobutoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

55 (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-isopropoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentiloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentiloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

60 (S)-3-ciclopentil-N-(pirazin-2-il)-2-(4-isopropoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-propoxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

65 (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-tiazol-2-il-propionamida,

- (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 5 (S)-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 (S)-3-ciclohexil-N-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 (S)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propionamida,  
 10 (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 15 N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida,  
 3-tert-butoxi-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 20 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 25 6-((S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionilamino)-nicotinato de metilo,  
 6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo,  
 (S)-6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo,  
 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,  
 30 (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,  
 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,  
 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 35 6-((S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-nicotinato de metilo,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 40 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,  
 45 (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,  
 (R)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,  
 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,  
 50 (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 55 (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,  
 (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 1-{2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionil}-3-metil-urea,  
 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluor-fenil)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 60 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 65 ((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,



- (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 5 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido ((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 10 (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida,  
 6-((S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino)-nicotinato de metilo,  
 ácido 6-((S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino)-nicotínico,  
 (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-pirazin-2-il-propionamida, clorhidrato,  
 15 (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 6-((S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino)-nicotinato de metilo,  
 ácido 6-((S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino)-nicotínico,  
 (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida,  
 20 clorhidrato,  
 (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 clorhidrato,  
 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato,  
 25 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato,  
 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato,  
 30 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato,  
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato,  
 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 35 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato,  
 [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato,  
 (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 45 (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 (S)-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-oxo-4-(2-trifluormetil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 50 clorhidrato,  
 (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-trifluormetil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida, clorhidrato,  
 (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidropiran-2-il)-propionamida,  
 55 (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidropiran-2-il)-propionamida,  
 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4R)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-etoxi-pentanoico,  
 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-etoxi-pentanoico,  
 60 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(3-trifluormetil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 65 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ilo)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico,

- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(4-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[4-(naftalen-1-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico,
- 5 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-5-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 10 [3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- (3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- [3-(3,3,3-trifluor-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 15 (3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- (3-dimetilamino-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- [3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 20 [3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- (5-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-acetato de alilo,
- (3-metoximetil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 25 [3-(2-oxo-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 30 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 35 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico,
- 40 {1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico,
- [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico,
- [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico,
- 45 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico,
- [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico,
- [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-hidroxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 50 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-hidroxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 55 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 60 {1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 65 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

- [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 5 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-ciano-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 10 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato,  
 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-pirrolidin-1-il-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 15 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-pirrolidin-1-il-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-[2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 20 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 25 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 (3-((S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-il)-acetato de etilo,  
 30 ácido (3-((S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-il)-acético,  
 [5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 35 [5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 40 pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-[3-(1,2-dihidroxi-etil)-2-fluor-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 (1-carbamoilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 45 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-butiramida,  
 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(1-fluor-ciclo-pentil)-propionamida,  
 50 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 55 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 (S)-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 60 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 65 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- 5 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-3-metoxifenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-fluor-4-metil-pentanoico,  
[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-fluor-4-metil-pentanoico,
- 10 [1-((S)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
[1-((S)-3-dietilamino-2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 15 [1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 20 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- 25 (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
(R)-6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo,
- (S)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propionamida,  
(S)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propionamida,
- 30 [1-((R)-2-amino-3-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-fenil-propionamida,
- 35 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-fluor-fenil)-propionamida,  
(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-fluorfenil)-propionamida,
- (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-fluor-fenil)-propionamida,  
(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2,6-difluorfenil)-propionamida,
- 40 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(4-fluor-fenil)-propionamida,  
(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(4-fluorfenil)-propionamida,
- 45 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-clorofenil)-propionamida,  
(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-clorofenil)-propionamida,
- 50 (5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
(5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
[[6-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-[4R,6S]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-acetato de tert-butilo,
- (3R,5S)-6-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-il)-3,5-dihidroxi-hexanoato de tert-butilo,
- 55 ácido (3R,5S)-6-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-il)-3,5-dihidroxi-hexanoico,  
(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,
- 60 (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metilsulfanil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
(S)-2-[4-(2-tert-butil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-propil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,
- 65 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

- (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- 5 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- (S)-2-[4-(2-benciloxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- 10 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- (S)-2-[4-(3-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- 15 (S)-2-[4-(3-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,
- 20 (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-m-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,
- 25 (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-fenoxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,
- 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida,
- 30 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida,
- (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida,
- 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-propionamida,
- 35 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluor-pentanoico,
- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-4-trifluorometil-pentanoico,
- 40 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-pentanoico,
- 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4,4-difluor-butiramida,
- (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-hidroxi-butiramida,
- 45 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-metilsulfanil-butiramida,
- 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4,4,4-trifluor-butiramida,
- 3-(2,6-dicloro-fenil)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- 50 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-4-metil-pentanoico,
- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il] amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5-dimetil-hexanoico,
- 55 3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- 3-biciclo[2.2.1]hept-7-il-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-metoxi-butiramida,
- 60 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3,4-dicloro-fenilamino)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropilamino-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,
- 65 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(etil-metil-amino)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

- (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropilamino-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida  
(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 5 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 10 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 15 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[4-(1-metil-1H-indazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico,  
[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-amino-3-hidroxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(benzooxazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 20 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[4-(2-metil-benzooxazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico,  
pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 25 pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-[2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,
- 30 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,  
[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,4S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,
- 35 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,  
[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,  
[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,
- 40 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,4R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,  
[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,
- 45 2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,  
(S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,  
(R)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida o
- 50 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4S)-4-etoxi-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico,  
[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
2-[4-(2-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
- 55 (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(S)-tetrahidro-piran-2-il-propionamida,  
2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- 60 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Es especialmente preferido un compuesto de la fórmula I según la invención, que es la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de ejecución también preferida de la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticas, que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

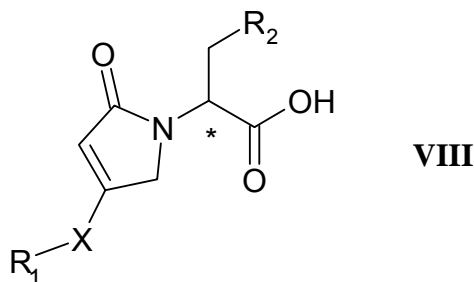
5 En otra forma de ejecución, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I para el uso como sustancias terapéuticamente activas, con preferencia para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos metabólicos, con mayor preferencia para el tratamiento de la diabetes mellitus.

10 En otra forma de ejecución preferida, la invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula I para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad y/o trastorno metabólico, con preferencia para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la diabetes mellitus.

15 En otra forma de ejecución más se proporciona un método para tratar una enfermedad y/o un trastorno metabólicos, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I a un paciente que lo necesite.

En otra forma de ejecución, la invención se refiere a un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula I, dicho proceso consiste en:

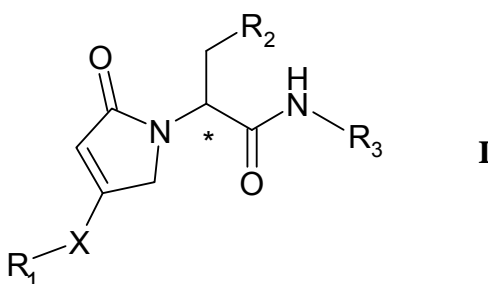
20 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII)



en la que X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula (IX)

25  $R_3-NH_2$  (IX),

en la que R<sub>3</sub> tiene el significado definido en la reivindicación 1, en presencia de un reactivo de condensación amídica y una base para obtener un compuesto de la fórmula I



30 y, si se desea, convertir el compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

35 Los reactivos idóneos para la condensación amídica son por ejemplo el TSTU (tetrafluorborato de O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametiluronio), DIC (la N,N'-diisopropilcarbodiimida), la EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, clorhidrato) o el BOP (hexafluorborato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetil-amino)fosfonio). Las bases apropiadas son por ejemplo el HOBT (N-hidroxibenzotriazol) o la DIPEA (DIEA, diisopropiletilamina).

40 Se da por supuesto que la terminología aquí empleada tiene por finalidad describir las formas de ejecución concretas, pero no se pretende que sea limitante. Además, aunque para la puesta en práctica y verificación de la invención pueda utilizarse cualquier método, dispositivo y material similares o equivalentes a los aquí descritos, ahora se describen los métodos, dispositivos y materiales preferidos.

Tal como se emplea aquí, el término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez átomos de carbono.

- 5 El término “alquilo inferior”, solo o en combinación con otros restos, indica un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a nueve átomos de carbono, con preferencia de uno a seis átomos de carbono. Este término se ilustra con restos del tipo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etilbutilo y similares. Son especialmente preferidos el metilo y el etilo.
- 10 El término “alqueno inferior”, solo o en combinación con otros grupos, se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a nueve átomos de carbono, con preferencia de uno a seis átomos de carbono y contiene un enlace olefínico. El alqueno inferior preferido es el 2-propeno.
- 15 El término “cicloalquilo” significa un resto mono- o policarbocíclico monovalente, de tres a diez átomos de carbono, con preferencia de tres a siete átomos de carbono y con mayor preferencia de cuatro a seis átomos de carbono. Este término se ilustra con restos del tipo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bornilo, adamantilo, biciclo[2.2.1]heptilo, indenilo y similares. En una forma preferida de ejecución, “cicloalquilo” significa ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 20 El término “heterociclilo” indica un anillo saturado, mono- o policíclico, en el que uno, dos o tres de los átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo del tipo N, O o S. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a: morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxanilo y similares. Los grupos heterociclilo preferidos son el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o tetrahidropirranilo. Los grupos heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos y la unión puede realizarse a través de su estructura carbonada o a través de su o sus heteroátomos, si procede, dando por supuesto que dichos sustituyentes no están a su vez sustituidos, a menos que en los ejemplos y reivindicaciones que siguen se indique otra cosa.
- 25 El término “arilo” indica un resto mono- o policíclico aromático de 6 a 12 átomos de carbono que tiene por lo menos un anillo aromático. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 1,2-dihidronaftaleno, indanilo, 1H-indenilo y similares. Los grupos arilo preferidos son fenilo o naftilo, siendo especialmente preferido el fenilo.
- 30 El término “heteroarilo” indica un resto mono- o policíclico aromático de 5 a 12 átomos, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C. Uno o dos átomos de carbono del resto heteroarilo pueden reemplazarse por un grupo carbonilo. Los anillos heteroarilo preferidos se eligen entre el grupo formado por pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, piranilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, 7-azaindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, quinoxalinilo, benzofuranilo, benzoxazinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, cumarinilo, isocumarinilo y benzopirranilo. Los restos heteroarilo preferidos se eligen entre el grupo formado por 1H-pirazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, [1,2,4]tiadiazol-5-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, piridilo, pirazinilo y pirimidinilo.
- 35 El término “heteroarilo” indica un resto mono- o policíclico aromático de 5 a 12 átomos, que tiene por lo menos un anillo aromático y contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C. Uno o dos átomos de carbono del resto heteroarilo pueden reemplazarse por un grupo carbonilo.
- 40 El término “alcoxi inferior” se emplea aquí para indicar el grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido antes. Los ejemplos de grupos alcoxi inferior son el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, con preferencia el metoxi y el etoxi.
- 45 El término “alcoxialquilo inferior” indica un grupo -R'-O-R', en el que R' significa un resto alquilo inferior ya definido antes y R" significa un resto alquilo inferior, por ejemplo metileno, etileno o propileno. Los ejemplos de restos alcoxialquilo inferior son el metoximetilo o el 2-metoxi-etilo.
- 50 El término “halógeno” se emplea aquí para indicar un resto flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia un resto flúor, cloro o bromo y con mayor preferencia un resto flúor o cloro.
- 55 El término “halogenoalquilo inferior” indica restos alquilo inferior ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial por flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenados preferidos están el trifluormetilo, difluormetilo, trifluoretilo, 2,2-difluoretilo, fluormetilo y clorometilo, siendo especialmente preferido el trifluormetilo.
- 60 El término “halogenoalcoxi inferior” indica restos alcoxi inferior, ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alcoxi inferior se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia por flúor o cloro, con preferencia especial por flúor. Entre los grupos alcoxi inferior halogenados preferidos están el trifluormetoxi, difluormetoxi, fluormetoxi y clorometoxi, siendo especialmente preferido el trifluormetoxi.
- 65



El término "hidroxialquilo inferior" indica restos alquilo inferior ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Los restos hidroxialquilo inferior preferidos son el 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-butilo, 1,2-dihidroxietilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo y los restos que se mencionan específicamente en esta descripción. Son especialmente preferidos el 2-hidroxi-2-metil-propilo, 2,3-dihidroxi-propilo y 1,2-dihidroxietilo.

El término "carboxilo" indica un grupo  $-\text{COOH}$ , mientras que el término "aminocarbonilo" indica un grupo  $-\text{CO-NH}_2$ .

El término "(alcoxi inferior)-carbonilo" indica un grupo  $-\text{CO-OR}'$ , en el que  $\text{R}'$  es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" tiene el significado definido antes. Los restos (alcoxi inferior)-carbonilo preferidos son el metoxicarbonilo y el etoxicarbonilo.

El término "aminocarbonilalquilo inferior" indica un grupo  $-\text{R}''-\text{CO-NH}_2$ , en el que  $\text{R}''$  significa un resto alquileo inferior, por ejemplo el metileno, etileno o propileno.

El término "(alcoxi inferior)-carbonilamino" indica un grupo  $-\text{NH-CO-OR}'$ , en el que  $\text{R}'$  es alquilo inferior.

El término "(alquenilo inferior)-carbonilo" indica un grupo  $-\text{CO-OR}^*$ , en el que  $\text{R}^*$  es un resto alquenilo inferior. Un resto "(alquenilo inferior)-carbonilo preferido es el 2-propen-1-iloxicarbonilo y el aliloxicarbonilo.

El término "alcanoilo inferior" se emplea aquí para indicar un grupo  $-\text{CO-R}'$  en el que  $\text{R}'$  es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" tiene el significado definido anteriormente. El grupo alcanoilo inferior preferido es el acetilo.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o por cromatografía asimétrica (cromatografía empleando adsorbentes o eluyentes quirales). La invención contempla todas estas formas.

Tal como se emplea aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" indica cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I). Las sales pueden obtenerse a partir de ácidos y bases no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, incluidos los ácidos y las bases inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, al ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico y similares. Son especialmente preferidos los ácidos fumárico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, succínico y metanosulfónico. Las sales de bases aceptables incluyen las sales de metales alcalinos (p.ej. sodio, potasio), de metales alcalinotérreos (p.ej. calcio, magnesio) y de aluminio.

Para la puesta en práctica del método de la presente invención se administra una cantidad eficaz de uno cualquiera de los compuestos de esta invención o una combinación de uno cualquiera de los compuestos de esta invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por cualquiera de los métodos habituales y aceptables de la técnica, ya sea a título individual o en combinación. Por tanto, los compuestos o composiciones pueden administrarse por vía oral (p.ej. a la cavidad bucal), sublingual, parenteral (p.ej. intramuscular, intravenosa o subcutánea), rectal (p.ej. con supositorios o lavativas), transdérmica (p.ej. por electroporación cutánea) o por inhalación (p.ej. mediante un aerosol) y en forma de dosificación sólida, líquida o gaseosa, incluidas las tabletas y las suspensiones. La administración puede realizarse con una forma de dosificación unitaria y terapia continua o bien en una terapia de dosis única tomada arbitrariamente. La composición terapéutica puede adoptar también la forma de una emulsión o dispersión en aceite en combinación con una sal lipófila, por ejemplo del ácido pamoico, o la forma de una composición biodegradable de liberación sostenida para la administración subcutánea o intramuscular.

Los vehículos farmacéuticos útiles para la fabricación de las composiciones presentes pueden ser sólidos, líquidos o gaseosos. Por tanto, las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios, polvos, formulaciones recubiertas entéricamente o protegidas de otro modo (p.ej. fijándolas sobre resinas de intercambio iónico o envasándolas en ampollas de lípido-proteína), formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles y similares. El vehículo puede elegirse entre varios aceites, incluyendo a los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, p.ej. el aceite de cacahuete, el aceite de soja, el aceite mineral, el aceite de sésamo y similares. Para las soluciones inyectables son vehículos líquidos preferidos el agua, la solución salina, la dextrosa acuosa y los glicoles, en especial cuando se hacen isotónicos con la sangre. Por ejemplo, las formulaciones para la administración intravenosa contienen soluciones acuosas estériles del o de los ingredientes activos, que se preparan disolviendo el o los ingredientes activos sólidos en agua para producir la solución acuosa y después esterilizando dicha solución. Los excipientes farmacéuticos idóneos incluyen al almidón, la celulosa, el talco, la glucosa, la lactosa, el talco, la gelatina, la malta, el arroz, la harina, la creta, el sílice, el estearato magnésico, el estearato sódico, el monoestearato de glicerina, el cloruro sódico, la leche desnatada en

5 polvo, la glicerina, el propilenglicol, el agua, el etanol y similares. Las composiciones pueden incorporar además los aditivos farmacéuticos convencionales, como son los conservantes, los estabilizantes, los agentes humectantes o emulsionantes, las sales para ajustar la presión osmótica, los tampones y similares. Los vehículos farmacéuticos idóneos y su formulación se describen en el manual Remington's Pharmaceutical Sciences, coordinado por E.W. Martin. En cualquier caso, tales composiciones contendrán una cantidad eficaz del compuesto activo junto con un vehículo apropiado, de modo que se pueda preparar la forma de dosificación adecuada para la administración idónea al receptor.

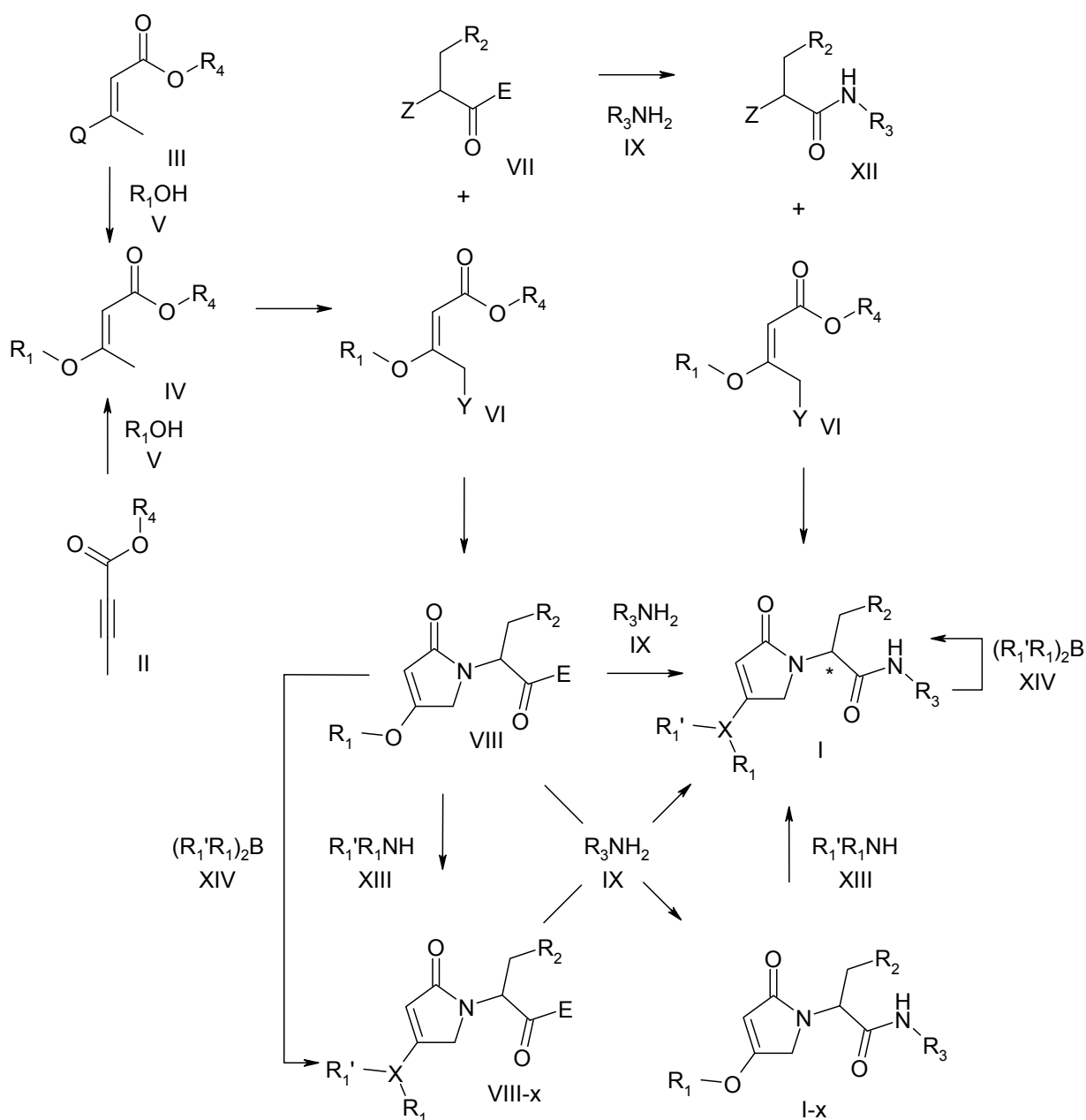
10 La dosis de un compuesto de la presente invención dependerá de muchos factores, por ejemplo, el modo de administración, la edad y el peso corporal del sujeto, la enfermedad a tratar, en cualquiera deberá decidirla el facultativo que atiende al paciente o el veterinario. Dicha cantidad de compuesto activo que decidan el médico o el veterinario se denominará aquí y en las reivindicaciones como "cantidad terapéuticamente eficaz". Por ejemplo, la dosis de un compuesto de la presente invención se sitúa típicamente entre 1 y 1000 mg al día. Con preferencia, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad comprendida entre 1 mg y 500 mg al día.

15 Se puede apreciar que los compuestos de la fórmula general I de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en el compuesto original. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que son capaces de regenerar a los compuestos originales de la fórmula general I "in vivo" están contemplados también dentro del alcance de esta invención.

20 Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse a partir de materiales que son productos comerciales y aplicando técnicas y procedimientos de síntesis que los expertos ya conocen. Los productos químicos pueden adquirirse a compañías tales como Aldrich, Argonaut Technologies, VWR y Lancaster. Los reactivos y equipos para la cromatografía pueden adquirirse a compañías tales como AnaLogix, Inc., Burlington, WI; Biotage AB, Charlottesville, VA; Analytical Sales and Services, Inc., Pompton Plains, NJ; Teledyne Isco, Lincoln, NE; VWR International, Bridgeport, NJ; Varian Inc., Palo Alto, CA, y Multigram II Mettler Toledo Instrument Newark, DE. Las columnas Biotage, ISCO y Analogix son columnas que llevan un relleno previo de gel de sílice y se emplean para la cromatografía estándar.

30 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo al siguiente esquema general de reacción.

Esquema general de reacción



Los compuestos de la fórmula IV, en la que R<sub>4</sub> es alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo, y R<sub>1</sub> es un grupo arilo sustituido por ejemplo por uno, dos o tres grupos hidrógeno, halógeno, alquilo, fluor-alquilo o perfluoralquilo, alcoxi, o perfluoralcoxi o combinaciones de los mismos, por ejemplo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,6-difluor-fenilo, 3-cloro-2,6-difluor-fenilo, 2-cloro-3-metoxi-fenilo, 2-cloro-6-fluor-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo o 2-trifluorometil-fenilo, pueden obtenerse tratando los compuestos de la fórmula II, en la que R<sub>4</sub> es alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo, con compuestos de la fórmula V, en la que R<sub>1</sub> es un grupo arilo, por ejemplo sustituido por uno, dos o tres grupos hidrógeno, halógeno, alquilo, fluor- y perfluor-alquilo, alcoxi o perfluoralcoxi o combinaciones de los mismos, por ejemplo 2,3-dicloro-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,6-difluor-fenilo, 3-cloro-2,6-difluor-fenilo, 2-cloro-3-metoxi-fenilo, 2-cloro-6-fluor-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, o 2-trifluorometil-fenilo, en condiciones básicas, por ejemplo 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en tetrahidrofurano a reflujo (J. Am. Chem. Soc. 119, 479, 1997) o t-butoxido potásico en tetrahidrofurano.

Los compuestos de la fórmula IV, en la que R<sub>4</sub> es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, y R<sub>1</sub> es un grupo heteroarilo, por ejemplo sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos hidrógeno, halógeno, alquilo, fluor- o perfluor-alquilo, alcoxi o perfluoralcoxi o combinaciones de los mismos, por ejemplo un grupo 3-piridilo, 8-quinolilo, 5-isoquinolilo o 5-quinolilo, pueden obtenerse tratando compuestos de la fórmula II, en la que R<sub>4</sub> es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, con compuestos de la fórmula V, en la que R<sub>1</sub> es un grupo heteroarilo, por ejemplo sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos halógeno, alquilo, fluor- o perfluor-alquilo, alcoxi o perfluoralcoxi o combinaciones de los mismos, por ejemplo un grupo 3-piridilo, 8-quinolilo, 5-isoquinolilo o 5-quinolilo, en condiciones

básicas, por ejemplo 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en tetrahydrofurano a reflujo (en condiciones similares a las descritas en J. Am. Chem. Soc. 119, 479, 1997).

Los compuestos de la fórmula IV, en la que R<sub>4</sub> es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, y R<sub>1</sub> es un grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo, por ejemplo un grupo (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilo, pueden obtenerse tratando compuestos de la fórmula II, en la que R<sub>4</sub> es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, con compuestos de la fórmula V, en la que R<sub>1</sub> es un grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo, por ejemplo un grupo (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilo, en condiciones básicas, por ejemplo 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en tetrahydrofurano a reflujo (en condiciones similares a las descritas en J. Am. Chem. Soc. 119, 479, 1997) o tributilfosfina en tetrahydrofurano (en condiciones similares a las descritas en Tetrahedron 54, 637, 1998).

Los compuestos de la fórmula II, en la que R<sub>4</sub> es metilo o etilo, son productos comerciales.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula IV, en la que R<sub>4</sub> es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, y R<sub>1</sub> es un grupo arilo, por ejemplo sustituido por uno, dos o tres grupos hidrógeno, halógeno, alquilo, fluor- o perfluor-alquilo, alcoxi, o perfluoralcoxi o combinaciones de los mismos, 2,3-dicloro-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,6-difluor-fenilo, 3-cloro-2,6-difluor-fenilo, 2-cloro-3-metoxi-fenilo, 2-cloro-6-fluor-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo o 2-trifluormetil-fenilo, pueden obtenerse tratando compuestos de la fórmula III, en la que R<sub>4</sub> es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo y Q es halógeno, por ejemplo cloro, con sales de metales alcalinos, por ejemplo sódicas o potásicas, de compuestos de la fórmula V. Las sales alcóxido de compuestos de la fórmula V pueden obtenerse en un paso separado a partir de compuestos de la fórmula V aplicando cualquier método convencional de desprotonación del grupo hidroxilo fenólico con una base apropiada. Como alternativa, los compuestos de la fórmula IV pueden obtenerse tratando compuestos de la fórmula III y compuestos de la fórmula V con un metal alcalino, por ejemplo el sodio, disuelto en un alcohol, por ejemplo en etanol (J. Pharm. Sci. 53, 902, 1964).

Como alternativa, los compuestos de la fórmula IV, en la que R<sub>4</sub> es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, y R<sub>1</sub> es un grupo heteroarilo, por ejemplo sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos halógeno, alquilo, fluor- o perfluor-alquilo, alcoxi o perfluoralcoxi o combinaciones de los mismos, por ejemplo un grupo 3-piridilo, 8-quinolilo, 5-isoquinolilo o 5-quinolilo, pueden obtenerse tratando compuestos de la fórmula III, en la que R<sub>4</sub> es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo y Q es halógeno, por ejemplo cloro, con sales de metales alcalinos, por ejemplo sódicas o potásicas, de compuestos de la fórmula V. Las sales de los compuestos de la fórmula V pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula V aplicando cualquier método convencional de desprotonación de un grupo hidroxilo fenólico. Como alternativa, los compuestos de la fórmula IV pueden obtenerse tratando compuestos de la fórmula III y compuestos de la fórmula V con un metal alcalino, por ejemplo sodio, disuelto en un alcohol, por ejemplo en etanol (en condiciones similares a las descritas en J. Pharm. Sci. 53, 902, 1964).

Como alternativa, los compuestos de la fórmula IV, en la que R<sub>4</sub> es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, y R<sub>1</sub> es un grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo, pueden obtenerse tratando compuestos de la fórmula III, en la que R<sub>4</sub> es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo y Q es halógeno, por ejemplo cloro, con sales de metales alcalinos, por ejemplo sódicas o potásicas, de compuestos de la fórmula V. Las sales de los compuestos de la fórmula V pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula V aplicando cualquier método convencional de desprotonación de un alcohol. Como alternativa, los compuestos de la fórmula IV pueden obtenerse tratando compuestos de la fórmula III y compuestos de la fórmula V con un metal alcalino, por ejemplo sodio, disuelto en un alcohol, por ejemplo en etanol (en condiciones similares a las descritas en J. Pharm. Sci. 53, 902-905, 1964).

Los compuestos de la fórmula III, en la que R<sub>4</sub> es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo y Q es halógeno, por ejemplo cloro, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula III, en la que R<sub>4</sub> es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, y Q es hidroxilo, tal como se representa o en forma tautómera ceto, por cualquier método convencional de formación de un haluro de vinilo a partir del compuesto ceto, por ejemplo un tratamiento con pentacloruro de fósforo en éter de dietilo (en condiciones similares a las descritas en Synth. Commun. 11, 419, 1981; J. Am. Chem. Soc. 77, 1136, 1955; Arch. Pharm. (Weinheim, Alemania) 310, 522, 1977).

Los compuestos de la fórmula III, en la que R<sub>4</sub> es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, y Q es hidroxilo, como los representados o en la forma ceto tautómera, son productos comerciales.

Los compuestos de la fórmula V, en la que R<sub>1</sub> es un grupo arilo, por ejemplo sustituido por uno, dos o tres grupos halógeno, alquilo, fluor- y perfluor-alquilo, alcoxi, o perfluoralcoxi o combinaciones de los mismos, son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos convencionales (en condiciones similares a las descritas en Chemistry of Phenols 1, 395, 2003; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 16, 2529, 2000 y las referencias que allí se citan). Por ejemplo, los siguientes compuestos de la fórmula V son productos comerciales: el fenol, 2-cloro-3-metoxi-fenol, 2-metoxi-fenol, 3-metoxi-fenol, 4-metoxi-fenol, 2-trifluormetil-fenol, 3-trifluormetil-fenol, 4-trifluormetil-fenol, (2-hidroxi-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona, 2-ciclohexilfenol, 2-ciclopentilfenol, 2-fenilfenol, 1-naftol, 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol, 2'-hidroxiacetofenona, 2-hidroxibenzonitrilo, o-cresol, 3-fluorfenol, 2-fluorfenol, 2,3-difluorfenol, 2,4-difluorfenol, 2,5-difluorfenol, 2,6-difluorfenol, 2-(metilsulfonil)fenol, 3-fenoxifenol, 3-hidroxi-2-metilpiridina, 2-(1-pirrolidino)fenol, 2-(1-piperidino)fenol, 2-(4-morfolino)fenol, 3-hidroxipiridina, 8-hidroxiquinolina, 5-hidroxiisoquinolina y 5-hidroxiquinolina. Los fenoles pueden obtenerse también a partir de ácidos aril-borónicos por tratamiento con

peróxido de hidrógeno (en condiciones similares a las descritas en *Liquid Crystals* **34**, 489, 2007). Los grupos funcionales del fenol pueden modificarse antes de las reacciones con compuestos de la fórmula II o III. Los fenoles con cadenas laterales que contienen grupos funcionales éster pueden convertirse en fenoles con cadenas laterales de grupos funcionales alcohol por reducción del éster o por adición de reactivos de Grignard en condiciones estándar. Los fenoles con cadenas laterales que contienen grupos funcionales  $\alpha$ -hidroxi-ácido pueden convertirse en dioles o dioles protegidos aplicando condiciones estándar. Los grupos hidroxilo fenólicos pueden requerir una protección y desprotección durante estas modificaciones. Los benzooxazol-4-oles pueden obtenerse a partir de las correspondientes 2-hidroxi-anilinas sustituidas por hidroxilo mediante tratamiento con ortoformiatos u ortoacetatos de alquilo.

Los compuestos de la fórmula VI, en la que  $R_4$  es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, Y es halógeno, por ejemplo bromo y  $R_1$  es un grupo arilo o heteroarilo, por ejemplo sustituido por uno, dos o tres grupos hidrógeno, halógeno, alquilo, fluor- o perfluor-alquilo, alcoxi o perfluoralcoxi o combinaciones de los mismos, por ejemplo 2,3-dicloro-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,6-difluor-fenilo, 3-cloro-2,6-difluor-fenilo, 2-cloro-3-metoxi-fenilo, 2-cloro-6-fluor-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo o 2-trifluormetil-fenilo, pueden obtenerse tratando los compuestos correspondientes de la fórmula IV en condiciones halogenantes alílicas adecuadas, por ejemplo con N-bromosuccinimida/peróxido de benzoilo en tetracloruro de carbono a reflujo (en condiciones similares a las descritas en *Tetrahedron Lett.* **27**, 5285, 1986; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1**, 717, 1987) o N-bromosuccinimida/2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) en diclorometano (en condiciones similares a las descritas en *J. Het. Chem.* **23**, 813, 1986).

Los compuestos de la fórmula VI, en la que  $R_4$  es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, Y es halógeno, por ejemplo bromo y  $R_1$  es un grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo, pueden obtenerse tratando los compuestos correspondientes de la fórmula IV en condiciones halogenantes alílicas idóneas, por ejemplo N-bromosuccinimida/peróxido de benzoilo en tetracloruro de carbono a reflujo (en condiciones similares a las descritas en *Tetrahedron Lett.* **27**, 5285, 1986; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1**, 717, 1987).

Si se desea obtener un compuesto de la fórmula VIII, en la que E es alcoxi inferior,  $R_2$  es alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo o arilo, dicho alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo y arilo pueden estar mono- o disustituidos por grupos halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto, y  $R_1$  es alquilo, cicloalquilo o heterociclilo, tal compuesto puede obtenerse a partir del correspondiente compuesto de la fórmula VII, en la que Z es amino y el correspondiente compuesto de la fórmula VI, en la que  $R_4$  es alquilo inferior, Y es t-butil-dimetil-silaniloxi y  $R_1$  es alquilo, cicloalquilo o heterociclilo (en condiciones similares a las descritas en *Synthesis* 869, 2002). Los compuestos de la fórmula VI, en la que  $R_4$  es alquilo inferior, Y es t-butil-dimetil-silaniloxi y  $R_1$  es alquilo, cicloalquilo o heterociclilo, pueden obtenerse en condiciones similares a las descritas en *Synthesis* 869, 2002.

Los compuestos de la fórmula VIII, en la que E es alquilo inferior o benciloxi, por ejemplo metoxi, etoxi, benciloxi o t-butoxi,  $R_1$  es un grupo arilo o heteroarilo, por ejemplo sustituido por uno, dos o tres grupos hidrógeno, halógeno, alquilo, fluor- o perfluor-alquilo, alcoxi o perfluoralcoxi o combinaciones de los mismos, por ejemplo 2,3-dicloro-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,6-difluor-fenilo, 3-cloro-2,6-difluor-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetilo, 2-cloro-3-metoxi-fenilo, 2-cloro-6-fluor-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo o 2-trifluormetil-fenilo y  $R_2$  es alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido por grupos halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto, por ejemplo 2,6-dicloro-fenilo, 2,6-difluor-fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, fenilo, t-butoxi, tetrahidro-furan-2-ilo, tetrahidro-piran-2-ilo o tetrahidro-piran-4-ilo, pueden obtenerse tratando los compuestos correspondientes de la fórmula VI, en la que  $R_4$  es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, Y es halógeno, por ejemplo bromo, con los correspondientes compuestos de la fórmula VII, en la que Z es amino, E es alquilo inferior o benciloxi, por ejemplo metoxilo, etoxi, benciloxi o t-butoxi en condiciones básicas de condensación, por ejemplo con una base de tipo amina orgánica y calentamiento (en condiciones similares a las descritas en *Org. Lett.* **5**, 4341, 2003; *Tetrahedron Lett.* **27**, 5285, 1986; *J. Org. Chem.* **49**, 3222, 1984; *Synlett* 247, 2004; *Tetrahedron Lett.* **48**, 2819, 2007; *Tetrahedron Lett.* **46**, 525, 2005) o por irradiación de microondas. Como alternativa, los compuestos de la fórmula VI pueden tratarse con compuestos de la fórmula VII, en la que Z es un clorhidrato de amina en condiciones básicas, por ejemplo bicarbonato sódico en etanol con eliminación azeotrópica del agua y posterior calentamiento con ácido acético (las condiciones de ácido acético son similares a las descritas en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18**, 1628, 2008).

Los compuestos de la fórmula VIII, en la que E es alquilo inferior o benciloxi, por ejemplo metoxilo, etoxi, benciloxi o t-butoxi,  $R_1$  es alquilo, cicloalquilo o heterociclilo y  $R_2$  es alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo o arilo, dichos alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo y arilo pueden estar mono- o disustituidos por grupos halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto, por ejemplo 2,6-dicloro-fenilo, 2,6-difluor-fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, fenilo, t-butoxi, tetrahidro-furan-2-ilo, tetrahidro-piran-2-ilo o tetrahidro-piran-4-ilo, pueden obtenerse tratando los compuestos correspondientes de la fórmula VI, en la que  $R_4$  es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, Y es halógeno, por ejemplo cloro y  $R_1$  es alquilo, cicloalquilo o heterociclilo con los correspondientes compuestos de la fórmula VII, en la que Z es amino, E es alquilo inferior o benciloxi, por ejemplo metoxilo, etoxi, benciloxi o t-butoxi, en condiciones básicas de condensación, por ejemplo una base amina orgánica y posterior calentamiento (en condiciones similares a las descritas en *Org. Lett.* **5**, 4341, 2003; *Tetrahedron Lett.* **27**, 5285, 1986; *J. Org. Chem.*

49, 3222, 1984; Synlett 2004, 247; Tetrahedron Lett. 48, 2819, 2007; Tetrahedron Lett. 46, 525, 2005) o por irradiación de microondas.

5 Los compuestos de la fórmula VIII, en la que E es hidroxilo, R<sub>1</sub> es un grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo, por ejemplo metilo o etilo, y R<sub>2</sub> es alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo o arilo, dichos alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo y arilo pueden estar mono- o disustituidos por grupos halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto, por ejemplo 2,6-dicloro-fenilo, 2,6-difluor-fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, fenilo, t-butoxi, tetrahidro-furan-2-ilo, tetrahidro-piran-2-ilo o tetrahidro-piran-4-ilo, pueden obtenerse por hidrólisis de compuestos de la fórmula VIII, en la que E es alquilo inferior o benciloxi, por ejemplo metoxi, etoxi, benciloxi o t-butoxi, en condiciones estándar ya conocidas de los expertos (véase por ejemplo, Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991).

15 Los compuestos de la fórmula V, en la que R<sub>1</sub> es un grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o heterociclilo, por ejemplo bencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, metilo, propilo o tetrahidro-piran-4-ilo, son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por cualquier método convencional de síntesis de alcoholes. Por ejemplo, los alcoholes pueden sintetizarse fácilmente a partir de haluros de alquilo, olefinas o compuestos carbonilo por procedimientos estándar. Los compuestos de la fórmula V que tienen grupos funcionales que requieren por ejemplo transformación, conversión o protección, pueden transformarse, convertirse o protegerse a los grupos funcionales deseados aplicando métodos convencionales en el momento oportuno de la síntesis (véase por ejemplo, Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991).

20 Los compuestos de la fórmula VI, en la que R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son metilo, o R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son etilo e Y es cloro, son productos comerciales.

25 Los compuestos de la fórmula VIII, en la que E es alcoxi inferior, por ejemplo metoxi o etoxi, R<sub>1</sub> es un grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o heterociclilo, por ejemplo bencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, metilo, propilo, o tetrahidro-piran-4-ilo, y R<sub>2</sub> es alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo o arilo, dichos alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo y arilo pueden estar mono- o disustituidos por grupos hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto, por ejemplo 2,6-dicloro-fenilo, 2,6-difluor-fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, fenilo, t-butoxi, tetrahidro-furan-2-ilo, tetrahidro-piran-2-ilo o tetrahidro-piran-4-ilo, pueden obtenerse tratando el correspondiente compuesto previo de la fórmula VIII, en la que E es alcoxi inferior, por ejemplo metoxi o etoxi, y R<sub>1</sub> es metilo, con compuestos de la fórmula V, en la que R<sub>1</sub> es un grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o heterociclilo, por ejemplo bencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, metilo, propilo o tetrahidro-piran-4-ilo, en un proceso de dos pasos en medio ácido y con aplicación de calor. Los compuestos de la fórmula VIII, en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula VIII, en la que R<sub>1</sub> es metilo por hidrólisis ácida (en condiciones similares a las descritas en EP 252363). Los compuestos de la fórmula VIII, en la que R<sub>1</sub> es alquilo, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula VIII, en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno por tratamiento con compuestos de la fórmula V en condiciones ácidas. Como alternativa, estos dos pasos pueden realizarse sin aislar los compuestos de la fórmula VIII, en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno (en condiciones similares a las descritas en J. Org. Chem. 73, 2345, 2008; EP 252363).

45 Los compuestos de la fórmula I, en la que X es O, R<sub>1</sub> es H, R<sub>1</sub>' está ausente, R<sub>2</sub> es alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo o arilo, dichos alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo y arilo pueden estar mono- o disustituidos por grupos hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto, y R<sub>3</sub> es cualquier grupo heteroarilo sin sustituir o sustituido, son productos comerciales o compuestos ya conocidos por la bibliografía técnica, pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula VIII, en la que E es hidroxilo y R<sub>1</sub> es H, y de los compuestos de la fórmula IX por cualquier medio convencional que permita formar un enlace amida entre un ácido carboxílico y una amina (en condiciones similares a las descritas en Tetrahedron 61, 10827, 2005). Dichos grupos heteroarilo pueden incluir, por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo y [1,2,4]tiadiazol-5-ilo sin sustituir o sustituidos. El compuesto de la fórmula VIII, en la que E es hidroxilo y R<sub>1</sub> es H, puede obtenerse a partir de un compuesto previo, en el que R<sub>1</sub> sea metilo y E sea alcoxi inferior, en condiciones ácidas y con aplicación de calor, y posterior hidrólisis del éster resultante.

55 Los compuestos de la fórmula I, en la que X es N, R<sub>1</sub>' es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, R<sub>1</sub> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, R<sub>2</sub> es alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo o arilo, dichos alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo y arilo pueden estar mono- o disustituidos por grupos hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto, y R<sub>3</sub> es cualquier grupo heteroarilo sin sustituir o sustituido, son productos comerciales o compuestos ya conocidos por la bibliografía técnica, pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula I-x y R<sub>1</sub> es metilo por tratamiento con los correspondientes compuestos de la fórmula XIII, en la que R<sub>1</sub>' es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, por ejemplo metilo o etilo, y R<sub>1</sub> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en un proceso de dos pasos en medio ácido y con aplicación de calor. Los compuestos de la fórmula I-x, en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula I-x, en la que R<sub>1</sub> es metilo, por hidrólisis ácida (en condiciones similares a las descritas en EP 252363). Los compuestos de la fórmula I, en la que X es N, R<sub>1</sub>' es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, R<sub>1</sub> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula I-x, en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno por tratamiento con compuestos de la fórmula XIII en condiciones ácidas (en condiciones similares a las descritas en Org. Lett. 5, 4341-4344, 2003). Los com-

puestos de la fórmula XIII, en la que R<sub>1</sub>' es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, por ejemplo metilo o etilo, y R<sub>1</sub> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, son productos comerciales o compuestos que se obtienen fácilmente aplicando métodos convencionales. Si los compuestos de la fórmula I son una mezcla de enantiómeros o de diastereómeros, entonces podrán utilizarse las técnicas cromatográficas apropiadas, por ejemplo la cromatografía de líquidos supercríticos, para obtener los compuestos de la fórmula I quiralmente puros o quiralmente enriquecidos. Dichos grupos heteroarilo pueden incluir, por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo y [1,2,4]tiadiazol-5-ilo sin sustituir o sustituidos.

Los compuestos de la fórmula I, en la que X es O, R<sub>1</sub>' está ausente, R<sub>1</sub> es un grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula VIII, en la que E es OH y de compuestos de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> es cualquier grupo heteroarilo sin sustituir o sustituido, son productos comerciales o compuestos ya conocidos por la bibliografía técnica, que pueden obtenerse por cualquier medio convencional de formar un enlace amida entre un ácido carboxílico y una amina (en condiciones similares a las descritas en Tetrahedron 61, 10827, 2005). Si los compuestos de la fórmula I son una mezcla de enantiómeros o de diastereómeros, entonces podrán utilizarse las técnicas cromatográficas apropiadas, por ejemplo la cromatografía de líquidos supercríticos, para obtener los compuestos de la fórmula I quiralmente puros o quiralmente enriquecidos. Dichos grupos heteroarilo pueden incluir, por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo y [1,2,4]tiadiazol-5-ilo sin sustituir o sustituidos.

Los compuestos de la fórmula I, en la que X es O, R<sub>1</sub>' está ausente, R<sub>1</sub> es un grupo arilo o heteroarilo, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula VIII o VIII-x, en las que E es OH y compuestos de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> es cualquier grupo heteroarilo sin sustituir o sustituido, que son productos comerciales o compuestos ya conocidos por la bibliografía técnica, pueden obtenerse por cualquier medio convencional de formar un enlace amida entre un ácido carboxílico y una amina (en condiciones similares a las descritas en Tetrahedron 61, 10827, 2005). Como alternativa, esta transformación puede efectuarse empleando como reactivo el anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosónico (Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 2648, 2006). Si los compuestos de la fórmula I son una mezcla de enantiómeros o de diastereómeros, entonces podrán utilizarse las técnicas cromatográficas apropiadas, por ejemplo la cromatografía de líquidos supercríticos, para obtener los compuestos de la fórmula I quiralmente puros o quiralmente enriquecidos. Dichos grupos heteroarilo pueden incluir, por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo y [1,2,4]tiadiazol-5-ilo sin sustituir o sustituidos.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula I, en la que X es O, R<sub>1</sub>' está ausente, R<sub>1</sub> es alquilo inferior o cicloalquilo, por ejemplo isopropilo, n-propilo y (S)-1-metoxi-propilo, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula I, en la que R<sub>1</sub> es metilo, por tratamiento con compuestos de la fórmula V, en la que R<sub>1</sub> es alquilo inferior, por ejemplo isopropilo, n-propilo y (S)-1-metoxi-propilo, con los mismos grupos R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> que antes, en un proceso de dos pasos, en medio ácido y aportando calor. Los compuestos de la fórmula I-x, en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula I-x, en la que R<sub>1</sub> es metilo, por hidrólisis ácida (en condiciones similares a las descritas en EP 252363). Los compuestos de la fórmula I, en la que X es O, R<sub>1</sub>' está ausente, R<sub>1</sub> es alquilo inferior o cicloalquilo, por ejemplo isopropilo, n-propilo y (S)-1-metoxi-propilo, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula I-x, en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno, por tratamiento con compuestos de la fórmula V en condiciones ácidas. Como alternativa, estos dos pasos pueden efectuarse sin aislar los compuestos de la fórmula I-x, en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno (en condiciones similares a las descritas en J. Org. Chem. 73, 2345, 2008; EP 252363).

Los compuestos de la fórmula I, en la que X es O, R<sub>1</sub> es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, R<sub>1</sub>' está ausente, R<sub>2</sub> es alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo o arilo, dichos alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo y arilo pueden estar mono- o disustituidos por grupos hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto, y R<sub>3</sub> es cualquier grupo heteroarilo sin sustituir o sustituido, que son productos comerciales o compuestos ya conocidos por la bibliografía técnica, pueden obtenerse como alternativa a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula XII, en la que Z es un grupo amino por tratamiento con los correspondientes compuestos de la fórmula VI, en la que Y es halógeno, por ejemplo bromo, por ejemplo una base amina orgánica y posterior calentamiento (en condiciones similares a las descritas en Org. Lett. 5, 4341, 2003; Tetrahedron Lett. 27, 5285, 1986; J. Org. Chem. 49, 3222, 1984; Synlett 247, 2004; Tetrahedron Lett. 48, 2819, 2007; Tetrahedron Lett. 46, 525, 2005) o por irradiación de microondas. Dichos grupos heteroarilo pueden incluir, por ejemplo, al 1H-pirazol-3-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, y [1,2,4]tiadiazol-5-ilo sin sustituir o sustituidos.

Los compuestos de la fórmula XII, en la que Z es amino, R<sub>2</sub> es alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo o arilo, dichos alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo y arilo pueden estar mono- o disustituidos por grupos hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto, y R<sub>3</sub> es cualquier grupo heteroarilo sin sustituir o sustituido, que son productos comerciales o compuestos ya conocidos por la bibliografía técnica, pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula VII, en la que Z es un grupo amino protegido, por ejemplo por t-butoxicarbonilo, E es hidroxilo, y compuestos de la fórmula IX empleando cualquier medio convencional de formar un enlace amida entre un ácido carboxílico y una amina (en condiciones similares a las descritas en Tetrahedron 61, 10827, 2005) y posterior desprotección del nitrógeno amínico en condiciones estándar, por ejemplo por tratamiento con un ácido. Dichos grupos heteroarilo pueden incluir, por ejemplo, al 1H-pirazol-3-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo y [1,2,4]tiadiazol-5-ilo sin sustituir o sustituidos.

Los compuestos de la fórmula I-x, en la que R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo o arilo, dichos alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo y arilo pueden estar mono- o disustituidos por grupos hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto, y R<sub>3</sub> es cualquier grupo heteroarilo sin sustituir o sustituido, que son productos comerciales o compuestos ya conocidos por la bibliografía técnica, pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula VIII, en la que R<sub>1</sub> es metilo y E es OH y compuestos de la fórmula IX empleando cualquier medio convencional de formar un enlace amida entre un ácido carboxílico y una amina (en condiciones similares a las descritas en Tetrahedron 61, 10827, 2005). Dichos grupos heteroarilo pueden incluir, por ejemplo, al 1H-pirazol-3-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, y [1,2,4]tiadiazol-5-ilo sin sustituir o sustituidos.

Los compuestos de la fórmula I, en la que X es N, R<sub>1</sub>' es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, R<sub>1</sub> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, R<sub>2</sub> es alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo o arilo, dichos alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo y arilo pueden estar mono- o disustituidos por grupos hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto, y R<sub>3</sub> es cualquier grupo heteroarilo sin sustituir o sustituido, que son productos comerciales o compuestos ya conocidos por la bibliografía técnica, pueden obtenerse como alternativa a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula VIII-x, en la que E es hidroxilo, X es N, R<sub>1</sub>' es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, R<sub>1</sub> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo y los correspondientes compuestos de la fórmula IX empleando cualquier medio convencional de formar un enlace amida entre un ácido carboxílico y una amina (en condiciones similares a las descritas en Tetrahedron 61, 10827-10852, 2005). Dichos grupos heteroarilo pueden incluir, por ejemplo, al 1H-pirazol-3-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo y [1,2,4]tiadiazol-5-ilo sin sustituir o sustituidos.

Los compuestos de la fórmula VIII-x, en la que E es alcoxi inferior, por ejemplo metoxi o etoxi, en la que X es N, R<sub>1</sub>' es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, R<sub>1</sub> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, R<sub>2</sub> es alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo o arilo, dichos alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo y arilo pueden estar mono- o disustituidos por grupos hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto, por ejemplo 2,6-dicloro-fenilo, 2,6-difluor-fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, fenilo, t-butoxi, tetrahidro-furan-2-ilo, tetrahidro-piran-2-ilo, o tetrahidro-piran-4-ilo, pueden obtenerse tratando el correspondiente compuesto de la fórmula VIII, en la que E es alcoxi inferior, por ejemplo metoxi o etoxi, y R<sub>1</sub> es metilo, con compuestos de la fórmula XIII, en la que R<sub>1</sub>' es alquilo, por ejemplo metilo o etilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, y R<sub>1</sub> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en un proceso de dos pasos en medio ácido y con aplicación de calor. Los compuestos de la fórmula VIII, en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula VIII, en la que R<sub>1</sub> es metilo por hidrólisis ácida (en condiciones similares a las descritas en EP 252363). Los compuestos de la fórmula VIII-x, en la que X es N, R<sub>1</sub>' es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, R<sub>1</sub> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula VIII, en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno por tratamiento con compuestos de la fórmula XIII en condiciones ácidas (en condiciones similares a las descritas en Org. Lett. 5, 4341, 2003). Los compuestos de la fórmula XIII, en la que R<sub>1</sub>' es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, por ejemplo metilo o etilo, y R<sub>1</sub> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, son productos comerciales o compuestos que se obtienen fácilmente aplicando métodos convencionales. Los compuestos de la fórmula VIII-x, en la que E es OH pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula VIII-x, en la que E es alcoxi inferior, por hidrólisis.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula VIII-x, en la que X es O, R<sub>1</sub>' está ausente, R<sub>1</sub> es un grupo arilo o heteroarilo, por ejemplo sustituido por uno, dos o tres grupos halógeno, alquilo, fluor- o perfluor-alquilo, alcoxi, o perfluoralcoxi o combinaciones de los mismos, por ejemplo 2,3-dicloro-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,6-difluor-fenilo, (R)-2-metoxi-1-metil-etilo, 3-cloro-2,6-difluor-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetilo, 2-cloro-3-metoxi-fenilo, 2-cloro-6-fluor-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo o 2-trifluorometil-fenilo, y R<sub>2</sub> es alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido por grupos halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto, por ejemplo 2,6-dicloro-fenilo, 2,6-difluor-fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, fenilo, t-butoxi, tetrahidro-furan-2-ilo, tetrahidro-piran-2-ilo o tetrahidro-piran-4-ilo, pueden obtenerse por condensación directa de los correspondientes compuestos de la fórmula V con compuestos de la fórmula VIII-x, en la que X es boro y R<sub>1</sub>' y R<sub>1</sub> son alcoxi, de modo individual o juntos, para formar un anillo y E es un grupo alcoxi, en condiciones básicas empleando como catalizador el acetato cúprico (en condiciones similares a las descritas en Tetrahedron Lett. 39, 2933, 1998; J. Org. Chem. 69, 5087, 2004). Los correspondientes compuestos de la fórmula VIII-x, en la que X es boro y R<sub>1</sub>' y R<sub>1</sub> son alcoxi de modo individual o juntos para formar un anillo y E es un grupo alcoxi, pueden obtenerse a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula VIII, en la que R<sub>1</sub> es trifluorometanosulfonilo, por tratamiento con compuestos de la fórmula XIV, en la que R<sub>1</sub>' y R<sub>1</sub> son alcoxi de modo individual o juntos para formar un anillo (en condiciones similares a las descritas en J. Organometallic Chem. 687, 284, 2003). Los correspondientes compuestos de la fórmula VIII, en la que R<sub>1</sub> es trifluorometanosulfonilo, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula VIII, en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno, por tratamiento con una base y anhídrido triflico (en condiciones similares a las descritas en Synthesis 15, 2317, 2007). Los correspondientes compuestos de la fórmula VIII, en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula VIII, en la que R<sub>1</sub> es alquilo inferior, por ejemplo metilo, en medio ácido y con aportación de calor (en condiciones similares a las descritas en CN 101121688; J. Org. Chem. 58, 4010, 1993).

Como alternativa, los compuestos de la fórmula I, en la que X es O, R<sub>1</sub>' está ausente, R<sub>1</sub> es un grupo arilo o heteroarilo, por ejemplo sustituido por uno, dos o tres grupos halógeno, alquilo, fluor- o perfluor-alquilo, alcoxi o per-



- floralcoxi o combinaciones de los mismos, por ejemplo 2,3-dicloro-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,6-difluor-fenilo, (R)-2-metoxi-1-metil-etilo, 3-cloro-2,6-difluor-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil, 2-cloro-3-metoxi-fenilo, 2-cloro-6-fluor-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, o 2-trifluormetil-fenilo y R<sub>2</sub> es alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido por grupos halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto, por ejemplo 2,6-dicloro-fenilo, 2,6-difluor-fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, fenilo, t-butoxi, tetrahidro-furan-2-ilo, tetrahidro-piran-2-ilo o tetrahidro-piran-4-ilo, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados definidos anteriormente, pueden obtenerse por condensación directa de los correspondientes compuestos de la fórmula V con los correspondientes compuestos de la fórmula I, en la que X es boro y R<sub>1</sub>' y R<sub>1</sub> son alcoxi de modo individual o juntos para formar un anillo, en condiciones básicas y empleando como catalizador el acetato cúprico (en condiciones similares a las descritas en *Tetrahedron Lett.* **39**, 2933, 1998; *J. Org. Chem.* **69**, 5087, 2004). Los correspondientes compuestos de la fórmula I, en la que X es boro y R<sub>1</sub>' y R<sub>1</sub> son alcoxi de modo individual o juntos para formar un anillo y R<sub>3</sub> es cualquier grupo heteroarilo sin sustituir o sustituido, que son productos comerciales o compuestos ya conocidos por la bibliografía técnica, pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula I, en la que X es O, R<sub>1</sub> es H, R<sub>1</sub>' está ausente, por tratamiento con compuestos de la fórmula XIV, en la que R<sub>1</sub>' y R<sub>1</sub> son alcoxi de modo individual o juntos para formar un anillo (en condiciones similares a las descritas en *J. Organometallic Chem.* **687**, 284, 2003). Los correspondientes compuestos de la fórmula I, en la que R<sub>1</sub> es trifluorometanosulfonilo y R<sub>1</sub>' está ausente, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula I, en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno y R<sub>1</sub>' está ausente, por tratamiento con base y anhídrido triflico (en condiciones similares a las descritas en *Synthesis* **15**, 2317, 2007). Los correspondientes compuestos de la fórmula I, en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno y R<sub>1</sub>' está ausente, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula I, en la que R<sub>1</sub> es alquilo inferior, por ejemplo metilo, y R<sub>1</sub>' está ausente, en medio ácido y con aportación de calor (en condiciones similares a las descritas en CN 101121688; *J. Org. Chem.* **58**, 4010, 1993). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen al 1H-pirazol-3-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo y [1,2,4]tiadiazol-5-ilo.
- Los compuestos de la fórmula I, en la que R<sub>3</sub> es alquil-carbamoilo, pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula VIII, en la que E es alcoxi inferior, por ejemplo metoxi o etoxi, por tratamiento con N-alquilureas, por ejemplo N-metil-urea, en presencia de metóxido magnésico (en condiciones similares a las descritas en US-6528543).
- Los compuestos de la fórmula I o de la fórmula I-x que tienen grupos funcionales que puedan requerir transformación, conversión o protección pueden transformarse convertirse o desprotegerse al grupo funcional deseado aplicando métodos convencionales en el paso intermedio adecuado o después del paso de la condensación amídica de la síntesis (en condiciones similares a las descritas en Greene, T.W., *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991). Tales conversiones pueden incluir la saponificación de un éster para formar un ácido o un alcohol en condiciones básicas, la eliminación de los acetales o cetales empleados para obtener aldehídos, cetonas o dioles, la eliminación del grupo protector sililo de un alcohol, la conversión de un ácido en amida, la conversión de una olefina en alcohol, diol, aldehído, ácido o éster o la eliminación del grupo protector del nitrógeno amínico. Los alcoholes pueden convertirse en grupos salientes, por ejemplo haluros, mesilatos o tosilatos y después desplazarse con nucleófilos del tipo aminas, alcoholes o tioles. Estas conversiones pueden incluir la deshalogenación de mono-, di-, y trihaluros bencílicos (en condiciones similares a las descritas en *J. Amer. Chem. Soc.* **129**, 12656, 2007; *Synlett* **4**, 485, 2001; *Russian J. Org. Chem.* (traducción) **36**, 1488, 2000; *Chem. Ber.* **92**, 1700, 1959), la hidrogenación de alquenos y alquinos o la condensación de haluros o triflatos de arilo con reactivos de condensación alquilo o arilo, por ejemplo, pero sin limitarse a ellos: los ácidos borónicos, aminas, alquinos, haluros de vinilo o de alquilo (en condiciones similares a las descritas en *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **10**, 672, 2007; *Chem. Rev.* **107**, 5318, 2007; *Eur. J. Org. Chem.* 4166, 2007; *Chem. Rev.* **107**, 874, 2007; *Chem. Rev.* **107**, 133, 2007). Además, si los compuestos de la fórmula I o de la fórmula I-x son una mezcla de enantiómeros o de diastereómeros, entonces podrán utilizarse las técnicas cromatográficas apropiadas, por ejemplo la cromatografía de líquidos supercríticos, para obtener los compuestos de la fórmula I o de la fórmula I-x quiralmente puros o quiralmente enriquecidos.
- Los compuestos de la fórmula VII, en la que Z es un grupo amino y E es hidroxilo, son aminoácidos, muchos de ellos son productos comerciales. Diversos aminoácidos naturales y sintéticos son productos comerciales o compuestos fácilmente obtenibles por diversos métodos descritos en la bibliografía técnica (en condiciones similares a las descritas en D.J. Ager, en *Handbook of chiral Chemicals*, 2ª edición, pp. 11-30, editorial CRC Press). Entre estos métodos está la hidrogenación asimétrica de enamidas (en condiciones similares a las descritas en Ager, D.J., Laneman, S. A., *The Synthesis of Unnatural Amino Acids*, en: *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Blaser, H.-U., Schmidt, E., editorial Wiley-VCH: Weinheim, 2004, p. 23), los auxiliares quirales derivados de los métodos de inducción asimétrica (en condiciones similares a las descritas en *Pure and Appl. Chem.* **55**, 1799, 1983; *Tetrahedron* **44**, 5541, 1988; *J. Amer. Chem. Soc.* **112**, 4011, 1990); los métodos asimétricos efectuando alquilaciones catalizadas con transferencia de fases quiral (en condiciones similares a las descritas en *Acc. Chem. Research* **37**, 506, 2004); la condensación de los aldehídos correspondientes con glicina, glicina protegida o derivados fosfonato de glicina protegida y posterior hidrogenación (en condiciones similares a las descritas en *J. Org. Chem.* **54**, 4511, 1989; *Org. Lett.* **7**, 5433, 2005; *J. Org. Chem.* **70**, 5840, 2005); y alquilación de los diésteres del ácido 2-(acetilamino)-propanodioico con reactivos alquilantes apropiados y posterior resolución enzimática o descarboxilación (en condiciones similares a las descritas en *Chemistry & Biology*, **13**, 607, 2006; *Acc. Chem. Research* **37**, 506, 2004 y las referencias que allí se citan); por alquilación (ésteres de alquilo del ácido benzhidrilideno-amino)-acético con derivados haluro, triflato, tosilato o mesilato y los derivados de benzhidrilideno resultantes pueden convertirse en amino-

ácidos aplicando procedimientos estándar (en condiciones similares a las descritas en J. Med. Chem. 49, 6074, 2006). Los haluros, triflatos, tosilatos o mesilatos pueden obtenerse a partir de los alcoholes correspondientes aplicando cualquier condición conocida que permita convertir un alcohol en un haluro, triflato, tosilato o mesilato. Los aldehídos pueden obtenerse oxidando los alcoholes correspondiente empleando condiciones estándar, o reduciendo los ácidos, ésteres o amidas de Weinreb correspondientes aplicando condiciones estándar. Los alcoholes pueden adquirirse u obtenerse a partir de los ácidos, ésteres o aldehídos correspondientes aplicando condiciones ya conocidas de la obtención de alcoholes. Aplicando estos métodos se pueden obtener compuestos de la fórmula VII, en la que R<sub>2</sub> es un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicilo, arilo o heteroarilo.

Los alquil- y cicloalquil-aminoácidos, por ejemplo la ciclopentil-alanina, ciclohexil-alanina y ciclobutil-alanina, son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse fácilmente a partir de los correspondientes haluros o tosilatos o mesilatos por los métodos generales ya descritos antes. De manera similar, los aminoácidos que contienen restos arilo y heteroarilo son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse fácilmente a partir de haluros de aril- o heteroaril-metilo aplicando los métodos estándar descritos anteriormente. Pueden obtenerse aminoácidos tales como la 2,6-difluorfenil-alanina, 2-tienil-alanina, ácido 2-amino-3-isoxazol-5-il-propiónico. Se pueden obtener varias leucinas sustituidas por flúor o cloro, por ejemplo, el ácido 2-amino-4-fluor-4-metil-pentanoico, el ácido 2-amino-4-cloro-4-metil-pentanoico, el ácido 2-amino-5,5,5-trifluor-4-metil-pentanoico, el ácido 2-amino-4,4-difluor-butírico y el ácido 2-amino-4,4-dicloro-butírico aplicando métodos ya conocidos de la bibliografía técnica (en condiciones similares a las descritas en Bioorg. & Med. Chem. Lett. 923, 2008; Synthesis 12, 1419, 1996). Como alternativa, los compuestos fluorados pueden obtenerse a partir de los alcoholes, aldehídos o cetonas correspondientes por tratamiento con agentes fluorantes, tales como el trifluoruro de dietilamino-azufre (en condiciones similares a las descritas en Organic Syn. 57, 50, 1977; Chimia 35, 134, 1985). Por ejemplo, el ácido 2-amino-4,4-difluor-pentanoico puede obtenerse a partir de la cetona correspondiente, (S)-2-benciloxicarbonilamino-4-oxo-pentanoato de metilo (en condiciones similares a las descritas en WO 2005/040142) empleando el trifluoruro de dietilamino-azufre. Como alternativa, el ácido 2-amino-4,4-difluor-butírico puede obtenerse alquilando un diéster del ácido 2-(acetilamino)-propanodioico con trifluor-metanosulfonato de 2,2-difluor-etilo. El trifluor-metanosulfonato de 2,2-difluor-etilo puede obtenerse del modo descrito en la bibliografía técnica (en condiciones similares a las descritas en WO 99/64442). La leucina sustituida por hidroxilo, el ácido 2-amino-4-hidroxi-4-metil-pentanoico, puede obtenerse a partir de una leucina de sustitución apropiada por reacción con la N-bromosuccinimida, del modo ya publicado (en condiciones similares a las descritas en Tetrahedron Lett. 31, 7059, 1990). De modo similar, los aminoácidos sustituidos por flúor pueden obtenerse por métodos conocidos (en condiciones similares a las descritas en Tetrahedron 60, 6711, 2004). Si se requiere un cicloalquilo sustituido por difluor en posición geminal, este podrá obtenerse a través del correspondiente derivado cetona, empleando el trifluoruro de dietilamino-azufre (en condiciones similares a las descritas en Organic Syn. 57, 50, 1977; Chimia 35, 134, 1985). El derivado difluorciclopentano vecinal, el 2-amino-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-propionato de metilo, puede obtenerse por reacción del correspondiente aldehído con un derivado fosfonato de glicina protegido y posterior hidrogenación (en condiciones similares a las descritas en J. Org. Chem. 54, 4511, 1989; Org. Lett. 7, 5433, 2005; J. Org. Chem. 70, 5840, 2005). El aldehído puede obtenerse a partir del correspondiente alcohol aplicando cualquier procedimiento conocido de oxidación de un alcohol a aldehído, por ejemplo la oxidación de Swern. El alcohol correspondiente, el ((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-metanol, puede obtenerse en condiciones similares a las descritas en WO 2008/111473.

Los aminoácidos que contienen una cicloalcanona, por ejemplo la ciclopentan-3-ona, pueden obtenerse empleando el tosilato o mesilato de ciclopentano-3-ona-metilo protegido de modo apropiado (en condiciones similares a las descritas en solicitud internacional PCT WO 2003/095438; solicitud internacional PCT WO 2007/115968), de ello resulta la obtención del aminoácido protegido, el ácido 2-amino-3-(8,8-dimetil-6,10-dioxo-espiro[4.5]dec-2-il)-propiónico, por métodos generales de síntesis de aminoácidos descritos antes. Los derivados aminoácido que tienen un anillo de pirrolidinona en la cadena lateral, por ejemplo el ácido 2-amino-3-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-propiónico, pueden obtenerse con arreglo a artículos de la bibliografía técnica (WO 99/57135). El aminoácido que contiene un heterocicilo, el ácido 2-amino-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propiónico, es un producto comercial, mientras que el análogo correspondiente, el ácido 2-amino-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propiónico, puede obtenerse con arreglo a artículos técnicos publicados (en condiciones similares a las descritas en la solicitud internacional PCT WO 2001/005783; solicitud internacional PCT WO 2007/070201). Los aminoácidos con anillo de 2-tetrahydrofurano, el ácido 2-amino-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propiónico, pueden obtenerse a partir del derivado 2-furilo por hidrogenación del anillo 2-furilo y posterior separación de los diastereómeros aplicando métodos estándar (en condiciones similares a las descritas en solicitud internacional PCT WO 2004/033462; solicitud internacional PCT WO 92/14706).

Los aminoácidos con sistemas bicíclicos, por ejemplo anillos norbornilo, pueden obtenerse por reacción de los aldehídos correspondientes con un derivado fosfonato de glicina protegido y posterior hidrogenación (en condiciones similares a las descritas en J. Org. Chem. 54, 4511, 1989; Org. Lett. 7, 5433, 2005; J. Org. Chem. 70, 5840, 2005). Los aldehídos pueden obtenerse a partir de los alcoholes correspondientes aplicando cualquier procedimiento conocido de oxidación de alcoholes a aldehídos, por ejemplo la oxidación de Swern. Los alcoholes correspondientes son productos comerciales (por ejemplo el 2-norborananometanol) o compuestos que pueden obtenerse con arreglo a métodos de la bibliografía técnica (por ejemplo el biciclo[2.2.1]hept-7-il-metanol, en condiciones similares a las descritas en J. Med. Chem. 48, 8103, 2005).

En los referente a los derivados aminoácido de la fórmula VII, en la que R<sub>2</sub> es cicloalquilo sustituido por un flúor en el átomo de carbono de unión con el anillo del metino, por ejemplo el ácido 2-amino-3-(1-fluor-ciclobutil)-propiónico, el ácido 2-amino-3-(1-fluor-ciclopentil)-propiónico o el ácido 2-amino-3-(1-fluor-ciclohexil)-propiónico, estos compuestos pueden obtenerse por alquilación de ésteres de alquilo del ácido (benzhidrilideno-amino)-acético con derivados triflato, tosilato o mesilato de los correspondientes análogos del (1-fluor-cicloalquil)-metanol o los correspondientes correspondiente bromuros. Los derivados benzhidrilideno resultantes pueden convertirse en aminoácidos aplicando procedimientos estándar (en condiciones similares a las descritas en J. Med. Chem. 49, 6074, 2006). Los derivados triflato, tosilato o mesilato de los correspondientes análogos del (1-fluor-cicloalquil)-metanol pueden obtenerse a partir de alcoholes aplicando cualquier método conocido para convertir un alcohol en un triflato, tosilato o mesilato. Los derivados bromuro pueden obtenerse a partir de alcoholes aplicando métodos ya conocidos de conversión de un alcohol en un bromuro. Los análogos de (1-fluor-cicloalquil)-metanol ya son conocidos por la bibliografía técnica (en condiciones similares a las descritas en Synthesis 4, 310, 1988; solicitud internacional PCT WO 2006/064286) o pueden obtenerse a partir del correspondiente epóxido (en condiciones similares a las descritas en Chem. Ber. 55, 2725, 1922) por tratamiento con un agente fluorante apropiado, por ejemplo el fluorhidrato de piridina (en condiciones similares a las descritas en J. Fluorine Chem. 74, 283, 1995). Los epóxidos correspondientes pueden obtenerse a partir de los correspondientes alquenos exocíclicos directamente o a través de las halohidrinas aplicando métodos estándar (en condiciones similares a las descritas en J. Amer. Chem. Soc. 76, 4373, 1954). Las halohidrinas correspondientes pueden obtenerse en condiciones similares a las descritas en J. Org. Chem. 36, 2915, 1971. El análogo acíclico afín, el éster etílico de la 4-fluor-leucina, puede obtenerse por procedimientos ya conocidos de la bibliografía técnica (en condiciones similares a las descritas en J. Org. Chem. 70, 2372, 2005).

En cuanto a los derivados aminoácido de la fórmula VII, en la que R<sub>2</sub> es alquilo o cicloalquilo sustituidos por un resto hidroxilo sobre el átomo de carbono de unión al anillo del metino, por ejemplo el ácido 2-amino-4-hidroxi-4-metil-pentanoico, el ácido 2-amino-3-(1-hidroxi-ciclobutil)-propiónico, el ácido 2-amino-3-(1-hidroxi-ciclopentil)-propiónico o el ácido 2-amino-3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propiónico, estos compuestos pueden obtenerse por alquilación de ésteres de alquilo del ácido (benzhidrilideno-amino)-acético con derivados triflato, tosilato o mesilato de los correspondientes análogos de (1-hidroxi-cicloalquil)-metanol (el 1-hidroximetil-ciclohexanol es un producto comercial, respecto al 2-metil-propano-1,2-diol véase J. Org. Chem. 54, 4677, 1989; J. Org. Chem. 54, 3523, 1989; respecto al 1-hidroximetil-ciclopentanol véase Tetrahedron Lett. 25, 4245, 1984, respecto al 1-hidroximetil-ciclobutanol véase J. Am. Chem. Soc. 71, 3925, 1949; J. Org. Chem. 58, 3140, 1993), los correspondiente a bromuros (para el 1-halo-2-metil-propano-2-ol véase Organometal. Chem. Syn. 1, 127, 1971; sobre el 1-halometil-ciclopentanol véase Tetrahedron 7, 165, 1959; Bull. Chem. Soc. Jpn 55, 1498, 1982; J. Org. Chem. 49, 4497, 1984; Tetrahedron Lett. 27, 3891, 1986; Can. J. Chem. 66, 168, 1988; Green Chem. 7, 100, 2005; respecto al 1-halometil-ciclobutanol véase Tetrahedron 7, 165, 1959; J. Org. Chem. 36, 2915, 1971; J. Org. Chem. 38, 1463, 1973, respecto al 1-halometil-ciclohexanol véase J. Org. Chem. 45, 924, 1980; J. Org. Chem. 46, 1283, 1981; J. Org. Chem. 49, 4497, 1984), o los correspondiente análogos protegidos con alcoholes terciarios (sobre el 1-hidroxi-2-metil-propano-2-ol véase J. Am. Chem. Soc. 122, 8837, 2000; sobre el 1-hidroximetil-ciclopentanol véase la solicitud internacional PCT WO 1996/0117; respecto al 1-hidroximetil-ciclohexanol véase J. Org. Chem. 63, 2422, 1998). Los derivados benzhidrilideno resultantes pueden convertirse en aminoácidos aplicando procedimientos estándar (en condiciones similares a las descritas en J. Med. Chem.; 49, 6074, 2006). Los derivados triflato, tosilato o mesilato pueden obtenerse a partir de alcoholes utilizando cualquier método conocido de conversión de alcohol a triflato, tosilato o mesilato. Los derivados bromuro pueden obtenerse a partir de alcoholes utilizando cualquier método conocido de conversión de alcohol a bromuro. Como alternativa, estos compuestos pueden obtenerse por condensación de los correspondientes aldehídos con glicina, glicina protegida o fosfonato de glicina protegida y posterior hidrogenación (en condiciones similares a las descritas en J. Org. Chem. 54, 4511, 1989; Org. Lett. 7, 5433, 2005; J. Org. Chem. 70, 5840, 2005). Los aldehídos protegidos con el correspondiente alcohol ya son conocidos en la bibliografía técnica (respecto al 2-hidroxi-2-metil-propionaldehído protegido véase J. Am. Chem. Soc. 122, 8837, 2000; Tetrahedron Lett. 46, 6495, 2005; sobre el 1-hidroxi-ciclopentanocarbaldehído protegido véase J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1119, 1988, respecto al 1-hidroxi-ciclohexancarbaldehído protegido véase Synlett 479, 1991; Tetrahedron 50, 2821, 1994; J. Org. Chem. 63, 2422, 1998) o pueden obtenerse a partir de alcoholes aplicando cualquier método idóneo de oxidación de alcoholes primarios a aldehídos. Para desenmascarar el grupo funcional alcohol se puede aplicar cualquier método conocido de conversión de un alcohol protegido, por ejemplo un alcohol protegido con sililo o un alcohol protegido con éster, en alcohol desprotegido.

En lo referente a los derivados aminoácido de la fórmula VII, en la que R<sub>2</sub> es un grupo dihaloalquilo geminal, por ejemplo el ácido 2-amino-4,4-difluor-butírico, el ácido 2-amino-4,4-dicloro-butírico o el ácido 2-amino-4,4-difluor-pentanoico, estos compuestos o sus derivados adecuadamente protegidos, pueden obtenerse del modo descrito en la bibliografía técnica (en condiciones similares a las descritas en la solicitud internacional PCT WO 2005/040142; Synthesis 12, 1419, 1996).

Los compuestos de la fórmula VII, en la que R<sub>2</sub> es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido y E es hidroxilo o un hidroxilo funcionalizado y Z es halógeno, por ejemplo bromuro, o cualquier grupo funcional que pueda desplazarse o condensarse a través de un carbono, pueden obtenerse a partir de materiales que son productos comerciales. Por ejemplo, el derivado R<sub>2</sub> apropiado puede hacerse reaccionar con un derivado malonato en condiciones estándar para obtener un malonato sustituido (en condiciones similares a las descritas en J. Med.

Chem. 33, 263, 1990). Después puede someterse el malonato sustituido resultante a hidrólisis para formar un diácido (en condiciones similares a las descritas en J. Med. Chem. 33, 263, 1990). A continuación puede calentarse el diácido en condiciones que favorezcan la descarboxilación para formar el ácido apropiadamente sustituido (en condiciones similares a las descritas en J. Med. Chem. 33, 263, 1990). En algunos casos, el mono-ácido deseado es un producto comercial. Seguidamente puede tratarse el ácido sustituido resultante en condiciones tales que permitan obtener el cloruro de ácido. En algunos casos, el cloruro de ácido deseado es un producto comercial. Después puede tratarse el cloruro de ácido resultante en condiciones estándar para formar el correspondiente compuesto de la fórmula VII, en la que Z es halógeno, por ejemplo bromo y E es cloro, (en condiciones similares a las descritas en la solicitud de patente europea 864564; J. Org. Chem. 50, 5507, 1985; J. Med. Chem. 24, 481, 1981). Los cloruros de ácido pueden tratarse después con un reactivo que contenga un grupo hidroxilo, por ejemplo el metanol, para formar el correspondiente compuesto de la fórmula VII, en la que E es alcoxi, cicloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi o bien puede tratarse el cloruro de ácido con una amina o con una amina funcionalizada para formar el correspondiente compuesto de la fórmula VII, en la que E es aminoheteroarilo sustituido o sin sustituir, el grupo heteroarilo es por ejemplo 2H-[1,2,3]triazol-4-ilo, 2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, pirimidin-4-ilo, furazan-3-ilo, piridazin-3-ilo, tiazol-4-ilo, dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-benzoimidazol-2-ilo, [1,2,5]tiadiazol-3-ilo, benzooxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-oxazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, [1,2,4]triazin-3-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, isoquinolin-3-ilo, quinolin-2-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo y [1,2,4]tiadiazol-5-ilo. Esta secuencia de reacciones puede llevarse a cabo en un solo reactor, en condiciones similares a las descritas en J. Med. Chem. 24, 481, 1981.

Los compuestos de la fórmula IX pueden ser grupos heteroarilo o heterociclijo sin sustituir o sustituidos, que son productos comerciales o compuestos ya conocidos por la bibliografía técnica. Los grupos heteroarilo más preferidos incluyen al 2H-[1,2,3]triazol-4-ilo, 2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, pirimidin-4-ilo, furazan-3-ilo, piridazin-3-ilo, tiazol-4-ilo, dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-benzoimidazol-2-ilo, [1,2,5]tiadiazol-3-ilo, oxazol-2-ilo, benzooxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-oxazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, [1,2,4]triazin-3-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, isoquinolin-3-ilo y quinolin-2-ilo. Los grupos heteroarilo especialmente preferidos incluyen al 1H-pirazol-3-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, y [1,2,4]tiadiazol-5-ilo.

Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo 1H-pirazol-3-ilo sustituido, por ejemplo: 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilo o 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, estos compuestos son productos comerciales.

Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo 1H-pirazol-3-ilo sustituido, por ejemplo: 1-t-butoxicarbonil-5-metil-1H-pirazol-3-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT 2005/121110.

Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo 1H-pirazol-3-ilo sustituido, por ejemplo: 1-(2-t-butoxicarbonilamino-etil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-isopropoxi-etil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-metil-2-trietilsilaniloxi-propil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(4-metoxicarbonil-ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(3-carboxi-bencil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(4-metoxicarbonil-fenil)-butil-1H-pirazol-3-ilo, 1-(3-t-butoxicarbonilamino-bencil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(3-metoxicarbonil-bencil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(4-t-butoxicarbonilamino-but-2-inil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(4-hidroxi-but-2-inil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(3-metil-but-2-enil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(4-metoxicarbonil-bencil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-isobutil-1H-pirazol-3-ilo, 1-octil-1H-pirazol-3-ilo, 1-hexil-1H-pirazol-3-ilo, 1-(3-hidroxi-3-metil-butiril)-1H-pirazol-3-ilo, 1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-etanosulfonil-1H-pirazol-3-ilo, 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(3-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-3-ilo, 1-(4-metanosulfonil-bencil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-carbamoilmetil-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-t-butoxicarbonil-etil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-t-butoxicarbonilmetil-1H-pirazol-3-ilo, 1-propil-1H-pirazol-3-ilo, 1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-3-ilo, 1-(3,4-dicloro-bencil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-fenil-1H-pirazol-3-ilo, 1-t-butoxicarbonil-1H-pirazol-3-ilo, 1-isopropil-1H-pirazol-3-ilo, 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(4-hidroxi-butil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-butil-1H-pirazol-3-ilo, 1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 1-bencil-1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo o 1H-pirazol-3-ilo, estos compuestos son productos comerciales o pueden obtenerse con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032.

Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo 1H-pirazol-3-ilo sustituido, por ejemplo: 1-(dimetil-fosfinoilmetil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(dietoxi-fosforilmetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilo o 1-(dietoxi-fosforilmetil)-1H-pirazol-3-ilo, 1-(etoxi-metil-fosfinoilmetil)-1H-pirazol-3-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2008/ 005964.

Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea 1-difluormetil-1H-pirazol-3-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2005/090332.

Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo pirazin-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-ciano-pirazin-2-ilo, 5-metilsulfanil-pirazin-2-ilo, 5-cloro-pirazin-2-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo o 5-bromo-pirazin-2-ilo, estos compuestos son productos comerciales.

Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo pirazin-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-(dietoxi-fosforilmetil)-pirazin-2-ilo, 5-(diisopropoxi-fosforilmetil)-pirazin-2-ilo o 5-(etoxi-metil-fosfinoilmetil)-pirazin-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2008/005964.

5 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo pirazin-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-metoxicarbonil-pirazin-2-ilo, 5-dimetilamino-pirazin-2-ilo, 5-tiofen-2-il-pirazin-2-ilo, 5-(3-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilo, 5-(2-hidroxi-fenil)-pirazin-2-ilo, 5-(2-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilo, 5-vinil-pirazin-2-ilo, 5-metanosulfonilamino-pirazin-2-ilo, 5-dimetoximetil-pirazin-2-ilo, 5-{1-[(E)-t-butoxiimino]-etil}-pirazin-2-ilo, 5-t-butoxicarbonil-pirazin-2-ilo, 5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-ilo, 5-cianometil-pirazin-2-ilo, 5-(1,1-dimetoxi-etil)-pirazin-2-ilo, 5-(bis-etoxicarbonil-metil)-  
10 pirazin-2-ilo, 5-[1,3]dioxolan-2-il-pirazin-2-ilo, 5-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-pirazin-2-ilo, 5-(2-metoxi-etoxi)-pirazin-2-ilo, 5-aliloxi-pirazin-2-ilo, 5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-ilo, 5-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-ilo, 5-(2-benciloxi-1-benciloximetil-etoxicarbonil)-pirazin-2-ilo, 5-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etoxi]-pirazin-2-ilo, 5-(2-metil-propenil)-pirazin-  
15 pirazin-2-ilo, 5-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-ilo, 5-(tetrahydro-furan-2-il)-pirazin-2-ilo, 5-(2-metoxi-etilamino)-pirazin-2-ilo, 5-(2-trietilsilaniloxi-etilamino)-pirazin-2-ilo, 5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilo, 5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-pirazin-2-ilo, 5-tiofen-3-il-pirazin-2-ilo, 5-furan-3-il-pirazin-2-ilo, 5-(5-ciano-tiofen-2-il)-pirazin-2-ilo, 5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-pirazin-2-ilo, 5-alil-pirazin-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2004/052869.

20 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> es un grupo pirazin-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-ciclopropil-pirazin-2-ilo, 5-t-butoxicarbonilamino-pirazin-2-ilo, 5-(t-butoxicarbonil-metil-amino)-pirazin-2-ilo, 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-pirazin-2-ilo, 5-[2-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-pirazin-2-ilo, 5-isopropoxi-pirazin-2-ilo o 5-(4-acetil-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirazin-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2007/007886.

25 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> es un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 4-(4-isopropil-fenil)-tiazol-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, 4-acetil-tiazol-2-ilo, 4-carbamoil-tiazol-2-ilo, 4-carboximetil-tiazol-2-ilo, 4-clorometil-tiazol-2-ilo, 4-ciano-tiazol-2-ilo, 4-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-ilo, 4-etoxicarbonilmetil-5-etil-tiazol-2-ilo, 4-etoxicarbonilmetil-5-metil-tiazol-2-ilo, 4-etoxicarbonilmetil-tiazol-2-ilo, 4-etoxicarbonil-tiazol-2-ilo, 4-etoxioxalil-tiazol-2-ilo, 4-formil-tiazol-2-ilo, 4-hidroxi-  
30 metil-tiazol-2-ilo, 4-isopropil-tiazol-2-ilo, 4-metoxicarbonilmetil-tiazol-2-ilo, 4-metoxicarbonil-tiazol-2-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 4-t-butil-tiazol-2-ilo, 4-trifluorometil-tiazol-2-ilo, 5-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-4-metil-tiazol-2-ilo, 5-acetil-4-metil-tiazol-2-ilo, 5-bromo-tiazol-2-ilo, 5-bromo-tiazol-2-ilo, 5-bromo-tiazol-2-ilo, 5-cloro-tiazol-2-ilo, 5-cloro-tiazol-2-ilo, 5-cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-etoxicarbonil-4-metil-tiazol-2-ilo, 5-etoxicarbonilmetilsulfanil-tiazol-2-ilo, 5-etoxicarbonil-tiazol-2-ilo, 5-fluor-tiazol-2-ilo, 5-fluor-tiazol-2-ilo, 5-formil-tiazol-2-ilo, 5-hidroxi-  
35 metil-tiazol-2-ilo, 5-isopropil-4-metoxicarbonil-tiazol-2-ilo, 5-metanosulfonil-tiazol-2-ilo, 5-metoxicarbonilmetil-tiazol-2-ilo, 5-metoxicarbonil-tiazol-2-ilo, 5-metoxi-tiazol-2-ilo, 5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, 5-metil-tiazol-2-ilo, 5-nitro-tiazol-2-ilo, 5-tiocianato-tiazol-2-ilo, 6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilo, 6-bromo-tiazolo[4,5-b]pirazin-2-ilo, 6-carboximetil-benzotiazol-2-ilo, 6-fluor-benzotiazol-2-ilo, 6-metanosulfonil-benzotiazol-2-ilo, 6-nitro-benzotiazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 4-clorometil-tiazol-2-ilo o 4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-ilo, estos compuestos son productos comerciales.

45 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> es un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-(3-ciano-fenoxi)-tiazol-2-ilo, 5-(3-metoxicarbonil-fenoxi)-tiazol-2-ilo, 5-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-tiazol-2-ilo, 5-(5-metoxicarbonil-piridin-3-iloxi)-tiazol-2-ilo, 5-(6-fluor-piridin-3-iloxi)-tiazol-2-ilo o 5-(3,4-bis-metoxicarbonil-fenoxi)-tiazol-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2008/005914.

50 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> es un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 4-(dietoxi-fosforilmetil)-5-isopropil-tiazol-2-ilo, 4-(diisopropoxi-fosforilmetil)-tiazol-2-ilo, 4-(dimetil-fosfinoiloximetil)-tiazol-2-ilo, 4-(etoxi-metil-fosfinoilmetil)-tiazol-2-ilo, 4-(etoxi-metil-fosfinoiloximetil)-tiazol-2-ilo, 4-[2-(dietoxi-fosforil)-1-hidroxi-etil]-tiazol-2-ilo, 4-[2-(dietoxi-fosforil)-etil]-tiazol-2-ilo, 5-(dietoxi-fosforil)-tiazol-2-ilo, 5-(dietoxi-fosforilmetil)-tiazol-2-ilo, 4-(2-oxido-[1,3,2]dioxafosfinan-2-ilmetil)-tiazol-2-ilo, 4-((S)-etoxi-metil-fosfinoilmetil)-tiazol-2-ilo, 4-(dietoxi-fosforilmetil)-tiazol-2-ilo, 4-(dietoxi-fosforil)-tiazol-2-ilo o 4-bromo-tiazol-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2008/005964.

55 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> es un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 4-(2-etoxicarbonil-etilsulfanilmetil)-tiazol-2-ilo, 4-carboximetilsulfanilmetil-tiazol-2-ilo o 5-(2-etoxicarbonil-etilsulfanil)-tiazol-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2007/ 125103.

60 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> es un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 4-metoxi-6-metoxicarbonil-benzotiazol-2-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2007/122482.

65 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> es un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 4-(1-acetil-piperidin-4-il)-tiazol-2-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2007/089512.

Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> es un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-bromo-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2007041365.

5 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> es un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 4-(1,2-bis-benzoiloxi-etil)-tiazol-2-ilo, 4-(1,3-diacetoxi-propil)-tiazol-2-ilo, 4-(2,2,4-trimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-tiazol-2-ilo, 4-(2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-tiazol-2-ilo, 4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-tiazol-2-ilo, 4-(2-acetoxi-1-acetoximetil-1-metil-etil)-tiazol-2-ilo, 4-(2-acetoxi-1-acetoximetil-etil)-tiazol-2-ilo, 4-(3-acetoxi-2-acetoximetil-propil)-tiazol-2-ilo, 4-(4-etil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-tiazol-2-ilo, 4-(etoxicarbonil-hidroxi-metil)-5-etil-tiazol-2-ilo, 5-bromo-4-etoxioxalil-tiazol-2-ilo, 5-cloro-4-etoxioxalil-tiazol-2-ilo, 4-(1,1-bis-etoxicarbonil-etil)-tiazol-2-ilo, 5-(etoxicarbonil-hidroxi-metil)-tiazol-2-ilo o 4-((S)-1,2-bis-benzoiloxi-etil)-tiazol-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2007/026761.

15 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-(1-etoxicarbonil-1-metil-etilsulfanil)-tiazol-2-ilo, 5-(1-etoxicarbonil-ciclopropilsulfamoil)-tiazol-2-ilo, 5-(1-metoxicarbonil-ciclobutilsulfamoil)-tiazol-2-ilo, 5-(2,6-dimetil-piperidina-1-sulfonil)-tiazol-2-ilo, 5-(2-etoxicarbonil-etilsulfamoil)-tiazol-2-ilo, 5-(2-metoxicarbonil-etilsulfanil)-tiazol-2-ilo, 5-(2-metoxicarbonil-pirrolidina-1-sulfonil)-tiazol-2-ilo, 5-(etoxicarbonilmetil-sulfamoil)-4-metil-tiazol-2-ilo, 5-(etoxicarbonilmetil-sulfamoil)-tiazol-2-ilo, 5-(metoxicarbonilmetil-metil-sulfamoil)-4-metil-tiazol-2-ilo, 5-(metoxicarbonilmetil-sulfamoil)-tiazol-2-ilo, 5-(piperidina-1-sulfonil)-tiazol-2-ilo, 5-imidazol-1-il-tiazol-2-ilo, 5-isopropilsulfamoil-tiazol-2-ilo, 5-t-butilsulfamoil-tiazol-2-ilo o 5-((S)-2-metoxicarbonil-pirrolidina-1-sulfonil)-tiazol-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2007/006760.

25 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-(2-carboxi-etilsulfanil)-tiazol-2-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2007/006814.

30 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 4-metil-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-tiazol-2-ilo, 5-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazol-2-ilo, 5-cloro-4-etoxicarbonilmetil-tiazol-2-ilo o 5-cloro-4-etoxicarbonilmetil-tiazol-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2006/058923.

35 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-fluor-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo o tiazolo[4,5-b]pirazin-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2005090332.

40 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 4-etoxicarbonilmetil-5-imidazol-1-il-tiazol-2-ilo, 4-metil-5-(1-metil-piperidin-4-ilsulfamoil)-tiazol-2-ilo, 5-(2-etoxicarbonil-etilsulfanil)-4-metil-tiazol-2-ilo, 5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-tiazol-2-ilo, 5-(etoxicarbonilmetil-metil-amino)-tiazol-2-ilo, o 4-carboximetilsulfanil-tiazol-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2005/066145.

45 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 4-metoximetil-tiazol-2-ilo, 5-(1-amino-1-metil-etil)-tiazol-2-ilo, 5-trifluormetil-tiazol-2-ilo, 4-acetoximetil-tiazol-2-ilo o tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2004/081001.

50 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiazol-2-ilo, 4-(t-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol-2-ilo, 4-[1-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-tiazol-2-ilo, 4-[(R)-1-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-tiazol-2-ilo, tieno[3,2-d]tiazol-2-ilo o 4-[1-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-tiazol-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2004/076420.

55 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-fluor-tiazol-2-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2004/072031.

60 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 4-(2-metoxicarbonil-etilsulfanilmetil)-tiazol-2-ilo, 4-[2-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-tiazol-2-ilo, 4-azidometil-tiazol-2-ilo o 4-metilcarbamoilmetil-tiazol-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2004002481.

65 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-etoxioxalil-tiazol-2-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la patente US-6610846.

Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 4-hidroximetil-tiazol-2-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2001/085706.

- 5 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo tiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-formil-tiazol-2-ilo, 5-metoximetil-tiazol-2-ilo, 5-(2-dimetilamino-etoxi)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-etoxicarbonilmetoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-t-butoxicarbonilmetoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-(2-hidroxi-etoxi)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-carbamoilmetoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-metilcarbamoilmetoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-(2-t-butoxicarbonilamino-etoxi)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-(2-amino-etoxi)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-[2-(t-butoxicarbonilmetil-amino)-etoxi]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-dimetilsulfamoil-tiazol-2-ilo, 4-(2-dimetilcarbamoil-etil)-tiazol-2-ilo, 5-(3-dimetilamino-propil)-tiazol-2-ilo, 5-(3-dimetilamino-propil)-tiazol-2-ilo, 5-[2-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-(2-dimetilamino-etilsulfanil)-tiazol-2-ilo, 5-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-tiazol-2-ilo, 5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-tiazol-2-ilo, 5-(3-hidroxi-propilsulfanil)-tiazol-2-ilo, 5-(2-t-butoxicarbonilamino-etilsulfanil)-tiazol-2-ilo, 6-metoxi-tiazolo[4,5-b]pirazin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 5-metoxi-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 5-dimetil-amino-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-hidroximetil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-(t-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 6-[[2-(t-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-metil-amino]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-(2-dimetilamino-etilamino)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-[[2-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-metil-amino]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-[2-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-metilamino-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-(1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-((S)-1-t-butoxicarbonil-pirrolidin-3-iloxi)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-(1-t-butoxicarbonil-pirrolidin-3-iloxi)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-(2-t-butoxicarbonil-azetidín-3-iloxi)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-(2-t-butoxicarbonilamino-2-metil-propoxi)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-[3-(t-butoxicarbonil-metil-amino)-propoxi]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazol-2-ilo, 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-tiazol-2-ilo, 5-(4-acetil-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazol-2-ilo, 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazol-2-ilo, 5-(1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-ilsulfanil)-tiazol-2-ilo, 6-[2-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-benzotiazol-2-ilo, 6-[2-(t-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-benzotiazol-2-ilo, 6-(2-dimetilamino-etoxi)-benzotiazol-2-ilo, 5-amino-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, o 5-oxo-4,5-dihidro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2007/007886.

- Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo piridin-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-hidroximetil-piridin-2-ilo, 5-trifluormetil-piridin-2-ilo, 5-sulfamoil-piridin-2-ilo, 5-bromo-6-metil-piridin-2-ilo, 5-carboximetil-piridin-2-ilo, 5-metoxicarbonil-piridin-2-ilo, 5-fenil-piridin-2-ilo, 4-etil-piridin-2-ilo, isoquinolin-3-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 5-acetil-piridin-2-ilo, 6-bromo-piridin-2-ilo, 4-etoxicarbonil-piridin-2-ilo, 4-metoxi-piridin-2-ilo, 5-nitro-piridin-2-ilo, 5-ciano-piridin-2-ilo, 5-carboxi-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-bromo-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-2-ilo, quinolin-2-ilo, piridin-2-ilo, o 5-carbamoil-piridin-2-ilo, estos compuestos son productos comerciales.

- Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo piridin-2-ilo sustituido, por ejemplo 4-bromo-piridin-2-ilo o 5-(dietoxi-fosforilmetil)-piridin-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2008/005964.

- Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo piridin-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-(t-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-2-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2007/122482.

- Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo piridin-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-benciloxi-piridin-2-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2007/ 117381.

- Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo piridin-2-ilo sustituido, por ejemplo 4-(2,6-difluor-fenoxi)-piridin-2-ilo, 4-(quinolin-5-iloxi)-piridin-2-ilo, 5-bromo-4-(2,6-difluor-fenoxi)-piridin-2-ilo, 5-bromo-4-(5-etoxicarbonil-2,4-dimetil-piridin-3-iloxi)-piridin-2-ilo, 5-bromo-4-etoxicarbonilmetil-piridin-2-ilo, 4-etoxicarbonilmetil-piridin-2-ilo, 4-benciloxi-5-bromo-piridin-2-ilo, 5-bromo-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-piridin-2-ilo, 4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-piridin-2-ilo, 4-(2-cloro-5-etoxicarbonil-fenoxi)-piridin-2-ilo o 4-benciloxi-piridin-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2007/089512.

- Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo piridin-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-[5-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-piridin-2-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2007/061923.

- Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo piridin-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-benciloxicarbonil-piridin-2-ilo, 5-metoximetoximetil-piridin-2-ilo, 3-trimetilsililoxicarbonil-piridin-2-ilo, 5-((E)-2-etoxicarbonil-vinil)-piridin-2-ilo o 5-metanosulfonil-piridin-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en solicitud de patente US-2007099930.

- Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo piridin-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-(4-acetil-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilo, 5-metoxicarbonilmetilsulfanil-piridin-2-ilo o 2-amino-tiazolo[5,4-

b]piridin-5-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2007/007886.

5 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo piridin-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-((E)-2-etoxicarbonil-vinil)-piridin-2-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2005/066145.

10 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo piridin-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-ilo, 5-metanosulfonilamino-piridin-2-ilo o 5-dimetilamino-piridin-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2004/052869.

15 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo piridin-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-[t-butoxicarbonil-(2-metoxi-etil)-amino]-piridin-2-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2003/015774.

Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo [1,3,4]tiadiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-hidroximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en Pharmazie 58, 367, 2003.

20 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo [1,2,4]tiadiazol-5-ilo sustituido, por ejemplo 3-(2-hidroxi-etil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP-08151386.

25 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> es un grupo [1,3,4]tiadiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-(tiazol-2-ilcarbamoilmetilsulfanil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, 5-(1-t-butoxicarbonil-1-metil-etilsulfanil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, 5-etoxicarbonilmetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, 5-etoxicarbonil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, 5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, 5-etoxicarbonilmetilsulfanil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, 5-etilsulfanil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, 5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, 5-metilsulfanil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, 5-furan-2-il-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, 5-tioxo-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, 5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo o 5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, estos compuestos son productos comerciales.

30 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo [1,3,4]tiadiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-fenilsulfamoil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, 5-isopropilsulfamoil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, 5-(2-metoxi-etilsulfamoil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, 5-(piperidina-1-sulfonil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, 5-(etoxicarbonilmetil-metil-sulfamoil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo o 5-(etoxicarbonilmetil-sulfamoil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2007/006760.

35 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo [1,3,4]tiadiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-(3-etoxicarbonil-propilsulfanil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2005/080360.

40 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo [1,3,4]tiadiazol-2-ilo sustituido, por ejemplo 5-(2-etoxicarbonil-etilsulfanil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo o 5-(2-metoxicarbonil-etil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2007/006814.

45 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo [1,2,4]tiadiazol-5-ilo sustituido, por ejemplo 3-metoxi-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, 3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, [1,2,4]tiadiazol-5-ilo o 3-metilsulfanil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, estos compuestos son productos comerciales.

50 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo [1,2,4]tiadiazol-5-ilo sustituido, por ejemplo 3-hidroximetil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo o 3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, estos compuestos pueden obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2004/081001.

55 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo [1,2,4]tiadiazol-5-ilo sustituido, por ejemplo 3-(t-butil-dimetil-silaniloximetil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2004/076420.

60 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo [1,2,4]tiadiazol-5-ilo sustituido, por ejemplo: 3-(t-butil-dimetil-silaniloximetil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2004/076420.

Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo 2H-[1,2,3]triazol-4-ilo sustituido, por ejemplo 2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2007/122482.

65



Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo 2H-[1,2,4]triazol-3-ilo sustituido, por ejemplo: 2-fluor-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 3,5-dimetoxi-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 2,4-dinitro-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 2-metoxi-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 4-cloro-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 3,4,5-trimetoxi-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 5-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, o 2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, estos compuestos son productos comerciales.

5 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo pirimidin-4-ilo grupo sin sustituir o sustituido, por ejemplo pirimidin-4-ilo o 2-metil-pirimidin-4-ilo, estos compuestos son productos comerciales.

10 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo piridazin-3-ilo sustituido, por ejemplo 6-metil-piridazin-3-ilo, piridazin-3-ilo o 6-cloro-piridazin-3-ilo, estos compuestos son productos comerciales.

Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo tiazol-4-ilo, por ejemplo tiazol-4-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2004/081001.

15 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo sustituido, por ejemplo 5-tioxo-2,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, este compuesto es un producto comercial.

20 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo 1H-imidazol-2-ilo, por ejemplo 1H-imidazol-2-ilo, este compuesto es un producto comercial.

Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo 1H-benzoimidazol-2-ilo, por ejemplo 1H-benzoimidazol-2-ilo, este compuesto es un producto comercial.

25 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo [1,2,5]tiadiazol-3-ilo, por ejemplo [1,2,5]tiadiazol-3-ilo, este compuesto es un producto comercial.

Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo oxazol-2-ilo, por ejemplo oxazol-2-ilo, este compuesto es un producto comercial.

30 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo benzooxazol-2-ilo, por ejemplo benzooxazol-2-ilo, este compuesto es un producto comercial.

Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo 4,5-dihidro-oxazol-2-ilo sustituido, por ejemplo: 4-trifluormetil-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilo, este compuesto es un producto comercial.

35 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo pirimidin-2-ilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo pirimidin-2-ilo o 4-metil-pirimidin-2-ilo, estos compuestos son productos comerciales.

Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo [1,2,4]oxadiazol-5-ilo sustituido, por ejemplo 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, este compuesto es un producto comercial.

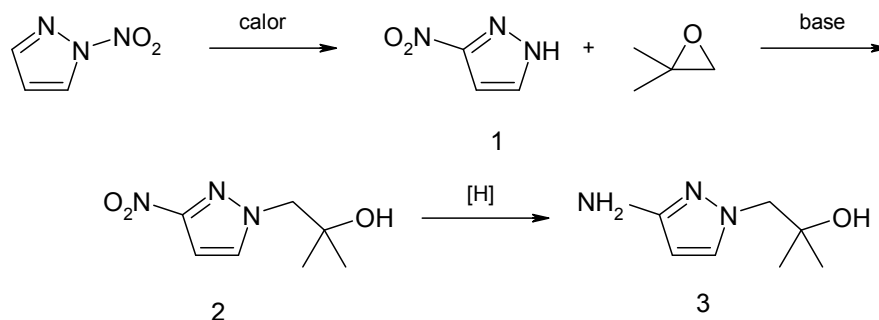
40 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo isoxazol-3-ilo, por ejemplo isoxazol-3-ilo o 5-metil-isoxazol-3-ilo, estos compuestos son productos comerciales.

45 Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> sea un grupo [1,2,4]triazin-3-ilo, por ejemplo [1,2,4]triazin-3-ilo, este compuesto es un producto comercial.

Si se desea obtener el compuesto de la fórmula IX, en la que R<sub>3</sub> es un grupo [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, por ejemplo [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, este compuesto puede obtenerse del modo descrito en la solicitud internacional PCT WO 2004/081001.

50

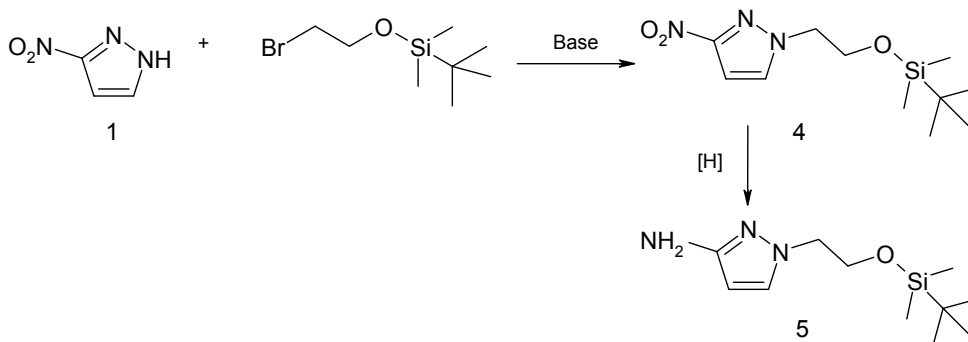
Esquema 1



55 El compuesto 3 puede sintetizarse con arreglo a las reacciones representadas en el esquema 1. El nitropirazol, compuesto 1, puede obtenerse por métodos descritos en la bibliografía química (en condiciones similares a las

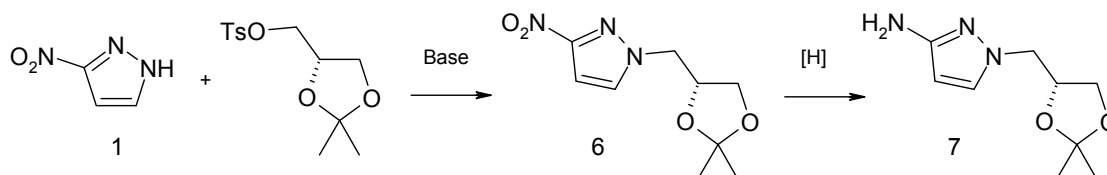
5 descritas en J. Org. Chem. 36, 3081, 1971; J. Org. Chem. 38, 1777, 1973). Después puede tratarse el compuesto 1 con un epóxido, por ejemplo con 2,2-dimetil-oxirano, en condiciones básicas para obtener el compuesto 2 (en condiciones similares a las descritas en Tet. Lett. 33, 4069, 1992; J. Med. Chem. 33, 868, 1990; J. Med. Chem. 48, 5162, 2005). El grupo nitro del compuesto 2 puede convertirse en un grupo amino en condiciones estándar de reducción para obtener el compuesto 3 del modo representado en el esquema 1 (en condiciones similares a las descritas en J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 672, 1977; solicitud de patente US-2008021032).

Esquema 2



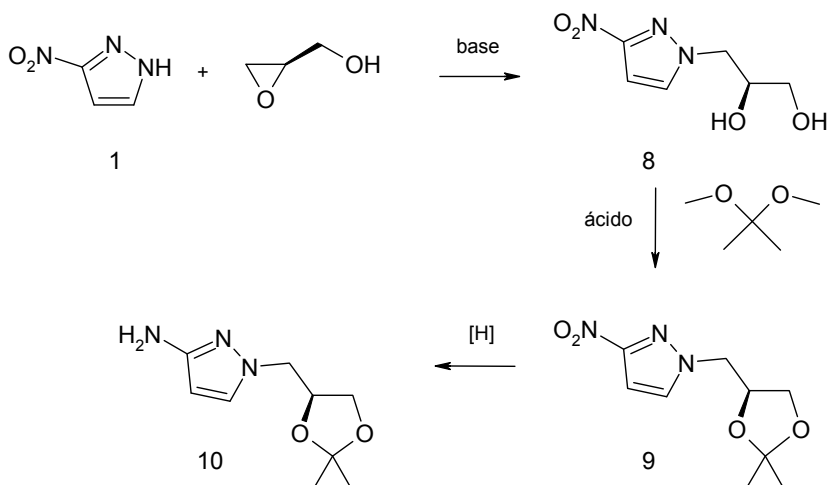
10 El compuesto 5 puede sintetizarse con arreglo a las reacciones representadas en el esquema 2. El nitropirazol, compuesto 1, puede obtenerse por métodos descritos en la bibliografía química (en condiciones similares a las descritas en J. Org. Chem. 36, 3081, 1971-4; J. Org. Chem. 38, 1777, 1973-82). Después puede tratarse el compuesto 1 con un reactivo comercial, por ejemplo, el (2-bromo-etoxi)-t-butil-dimetil-silano, en condiciones básicas para obtener el compuesto 4 (en condiciones similares a las descritas en J. Med. Chem. 48, 5162, 2005). También puede convertirse un haluro de alquilo (producto comercial) que contenga un grupo hidroxilo sin proteger en un reactivo apropiado para esta alquilación (ver ejemplos representativos en Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, pp. 77-81). El grupo nitro del compuesto 4 puede convertirse seguidamente en un grupo amino en condiciones estándar de reducción para obtener el compuesto 5, tal como se representa en el esquema 2 (en condiciones similares a las descritas en J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 672, 1977; solicitud de patente US-2008021032).

Esquema 3



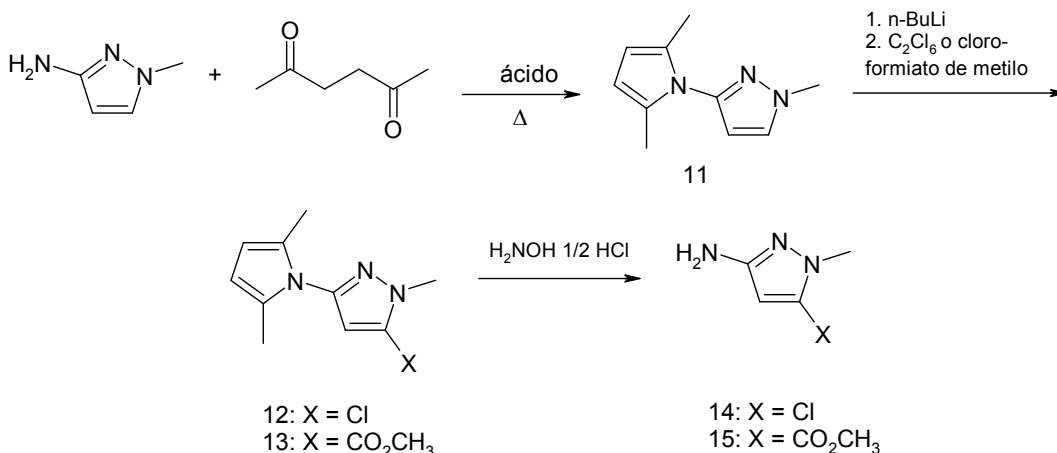
25 El compuesto 7 puede sintetizarse con arreglo a las reacciones representadas en el esquema 3. El nitropirazol, compuesto 1, puede obtenerse por métodos descritos en la bibliografía química (en condiciones similares a las descritas en J. Org. Chem. 36, 3081, 1971; J. Org. Chem. 38, 1777, 1973). Después puede tratarse el compuesto 1 con un reactivo comercial, por ejemplo, el p-toluenosulfonato de ((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo, en condiciones básicas para obtener el compuesto 6 (en condiciones similares a las descritas en J. Med. Chem. 30, 552, 1987; J. Med. Chem. 48, 5162, 2005). A continuación puede convertirse el grupo nitro del compuesto 6 en un grupo amino en condiciones estándar de reducción para obtener el compuesto 7 tal como se representa en el esquema 3 (en condiciones similares a las descritas en J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 672, 1977). Puede obtenerse el enantiómero opuesto de igual manera utilizando materiales de partida de la quiralidad opuesta.

## Esquema 4



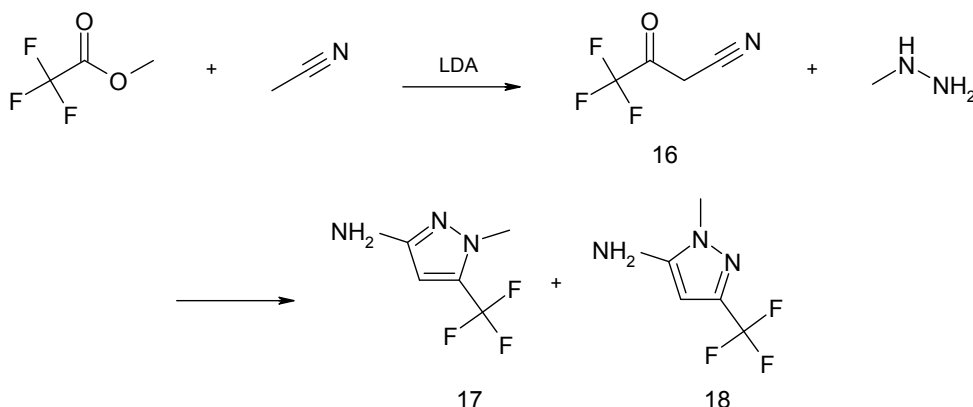
El compuesto 10 puede sintetizarse con arreglo a las reacciones representadas en el esquema 4. El nitropirazol del compuesto 1 puede obtenerse por métodos descritos en la bibliografía química (en condiciones similares a las descritas en J. Org. Chem. **36**, 3081, 1971; J. Org. Chem. **38**, 1777, 1973). Después puede tratarse el compuesto 1 con un reactivo comercial, por ejemplo, el (R)-1-oxiranil-metanol, en condiciones básicas para obtener el compuesto 8 (en condiciones similares a las descritas en Tet. Lett. **33**, 4069, 1992; J. Med. Chem. **33**, 868, 1990; J. Med. Chem. **48**, 5162, 2005). A continuación puede tratarse el compuesto 8 con 2,2-dimetoxipropano en condiciones ácidas para obtener el compuesto 9 (ver ejemplos representativos en Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, pp. 123-127; J. Org. Chem. **51**, 2637, 1986). Seguidamente puede convertirse el grupo nitro del compuesto 9 en un grupo amino en condiciones estándar de reducción para obtener el compuesto 10 tal como se representa en el esquema 4 (en condiciones similares a las descritas en J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1977, 672; solicitud de patente US-2008/ 021032). De igual manera puede obtenerse el enantiómero opuesto utilizando materiales de partida de la quiralidad opuesta.

## Esquema 5



Los compuestos 14 y 15 pueden sintetizarse con arreglo a las reacciones representadas en el esquema 5. Puede tratarse la 1-metil-1H-pirazol-3-amina (producto comercial) con acetnilacetona para obtener el compuesto 11 (en condiciones similares a las descritas en Synthesis 1599, 1998; solicitud internacional PCT WO 2005/044264). Después puede convertirse el pirazol del compuesto 11 en el compuesto 12 o bien en el compuesto 13 por métodos descritos en la bibliografía técnica (en condiciones similares a las descritas en la solicitud internacional PCT WO 2003/087098; solicitud de patente europea EP 0138622). Después puede eliminarse el grupo protector dimetilpirrol para desenmascarar la correspondiente amina libre y obtener el compuesto 14 y el 15 tal como se representa en el esquema 5 (en condiciones similares a las descritas en Synthesis 1599, 1998; solicitud internacional PCT WO 2005/044264; solicitud de patente europea EP 0138622).

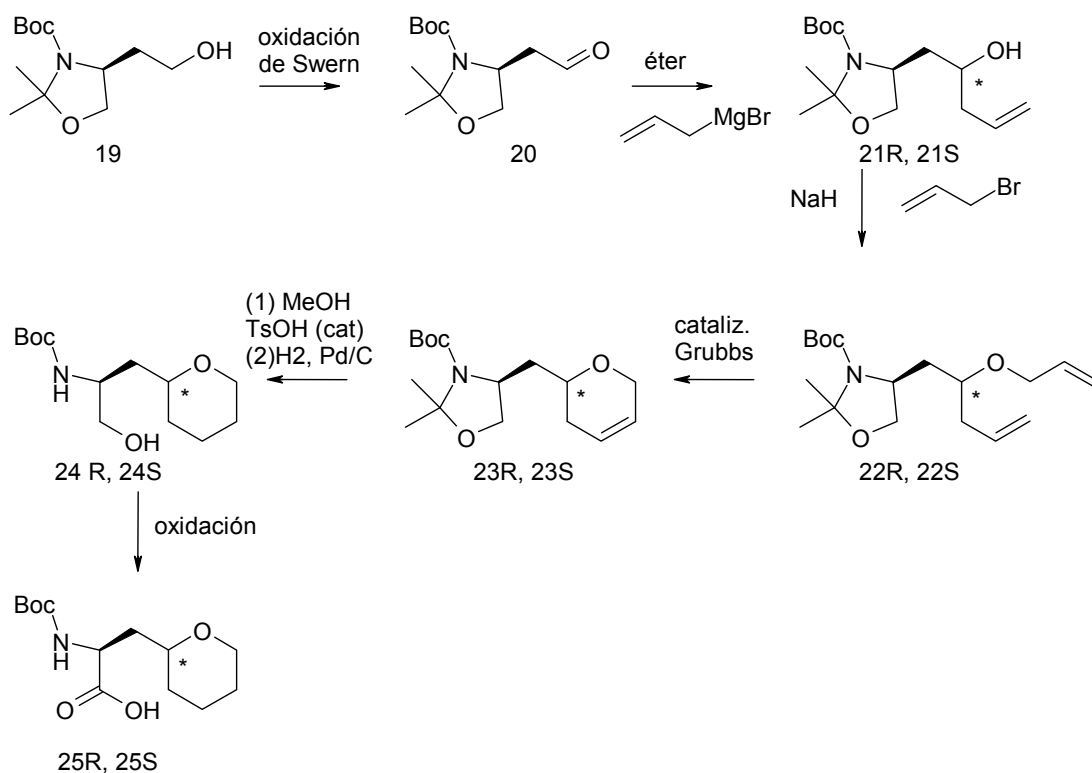
Esquema 6



Los compuestos 17 y 18 pueden sintetizarse con arreglo a las reacciones representadas en el esquema 6. Puede tratarse del trifluoroacetato de metilo (producto comercial) con acetonitrilo en presencia de una base para obtener el compuesto 16 (en condiciones similares a las descritas en solicitud de patente europea EP 0220025). A continuación puede tratarse el compuesto 16 con metilhidrazina a temperatura elevada para obtener una mezcla de los compuestos 17 y 18 tal como se representa en el esquema 6 (en condiciones similares a las descritas en solicitud de patente europea EP 0542388).

5

Esquema 7

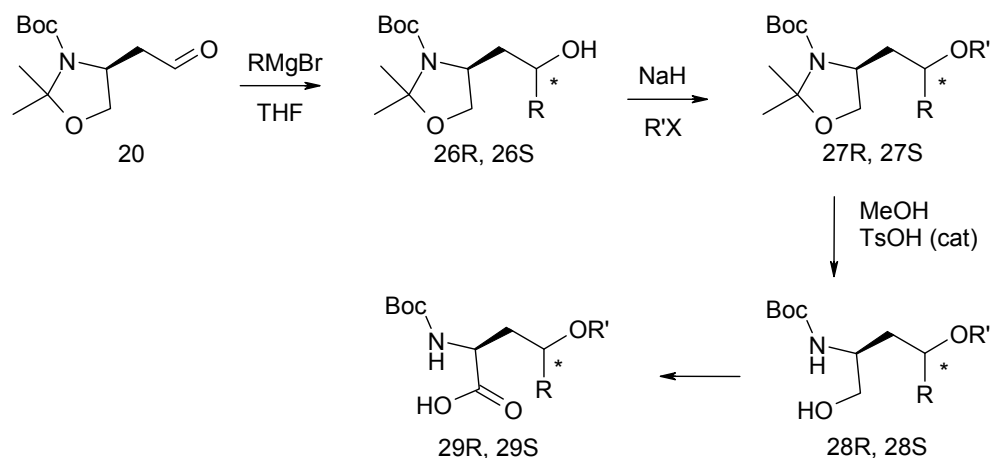


15

Los compuestos 25R y 25S pueden sintetizarse con arreglo a las reacciones representadas en el esquema 7. El compuesto 19 puede obtenerse y oxidarse con condiciones de Swern para obtener el correspondiente aldehído 20 del modo descrito en solicitud intern. PCT 2006094770; J. Org. Chem. **66**, 206, 2001. El aldehído 20 puede tratarse con bromuro de alil-magnesio para obtener una mezcla de alcoholes diastereoméricos 21R y 21S (en condiciones similares a las descritas en Synlett **13**, 2083, 2005), que puede resolverse por cromatografía. El diastereómero 21R o el 21S puede tratarse con una base, por ejemplo el hidruro sódico y después alilarse con bromuro de alilo para obtener los correspondientes éteres 22R o 22S. Estos éteres pueden ciclarse en condiciones de metátesis de Grubbs con cierre de anillo para obtener los dihidropiranos 23R o 23S (en condiciones similares a las descritas en Tetrahedron Lett. **48**, 1417, 2007). Estos compuestos pueden tratarse con metanol en condiciones ácidas y después hidrogenarse para obtener los correspondientes amino-alcoholes protegidos 24R o 24S. Por oxidación del alcohol a ácido se obtienen los correspondientes aminoácidos protegidos 25R o 25S.

20

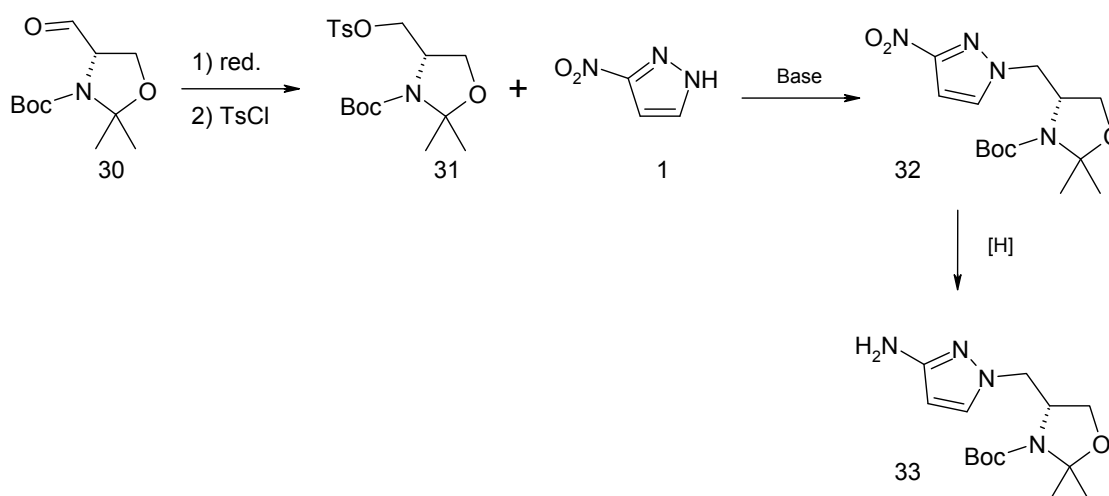
Esquema 8



5 Los compuestos 29R y 29S pueden sintetizarse con arreglo a las reacciones representadas en el esquema 8. El aldehído 20 puede tratarse con un bromuro de alquil-magnesio (en condiciones similares a las descritas en Synlett 13, 2083, 2005) para obtener una mezcla de alcoholes diastereoméricos 26R y 26S, que pueden separarse por cromatografía. El diastereómero 26R o el 26S puede tratarse con una base, por ejemplo el hidruro sódico y después alilarse con haluros de alquilo para obtener los correspondientes éteres 27R o 27S. Estos compuestos pueden tratarse con metanol en condiciones ácidas para obtener los correspondientes amino-alcoholes protegidos 28R o 28S. Por oxidación del alcohol a ácido se obtienen los correspondientes aminoácidos protegidos 29R o 29S.

10

Esquema 9

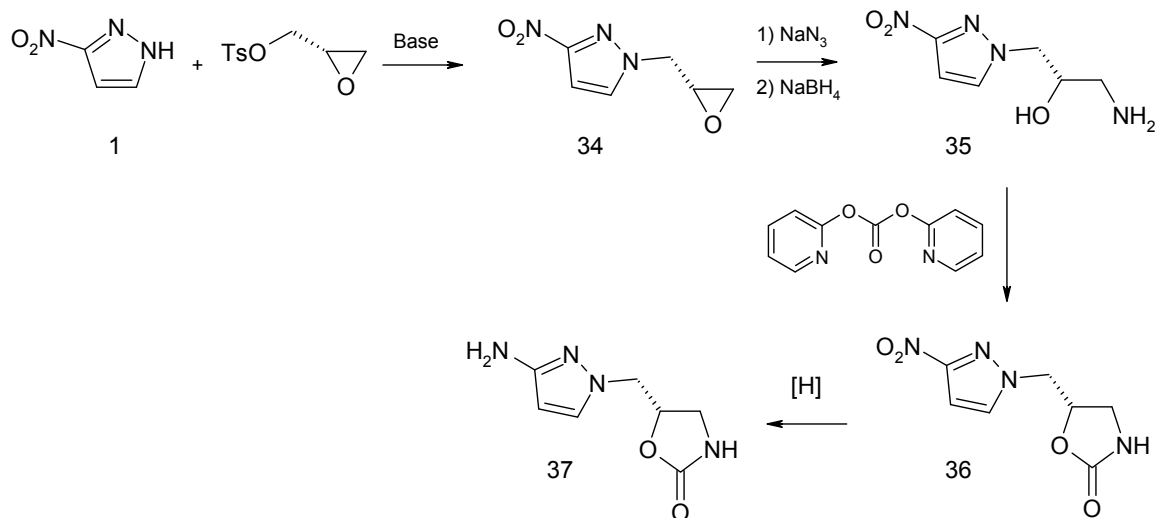


15 El compuesto 33 puede sintetizarse con arreglo a las reacciones representadas en el esquema 9. El nitropirazol del compuesto 1 puede obtenerse por métodos descritos en la bibliografía química (en condiciones similares a las descritas en J. Org. Chem. 36, 3081, 1971; J. Org. Chem. 38, 1777, 1973). El compuesto 31 puede obtenerse tratando el compuesto 30 (producto comercial) en un procedimiento de dos pasos que consiste en primer lugar en la reducción del aldehído a alcohol y posterior tratamiento con cloruro de tosilo. A continuación puede tratarse el compuesto 1 con el compuesto 30 en condiciones básicas para obtener el compuesto 32 (en condiciones similares a las descritas en J. Med. Chem. 30, 552, 1987; J. Med. Chem. 48, 5162, 2005). Seguidamente puede convertirse el grupo nitro del compuesto 32 en un grupo amino en condiciones estándar de reducción para obtener el compuesto 33 tal como se representa en el esquema 9 (en condiciones similares a las descritas en J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 672, 1977). De igual manera puede obtenerse el enantiómero opuesto utilizando materiales de partida de la quiralidad opuesta.

20

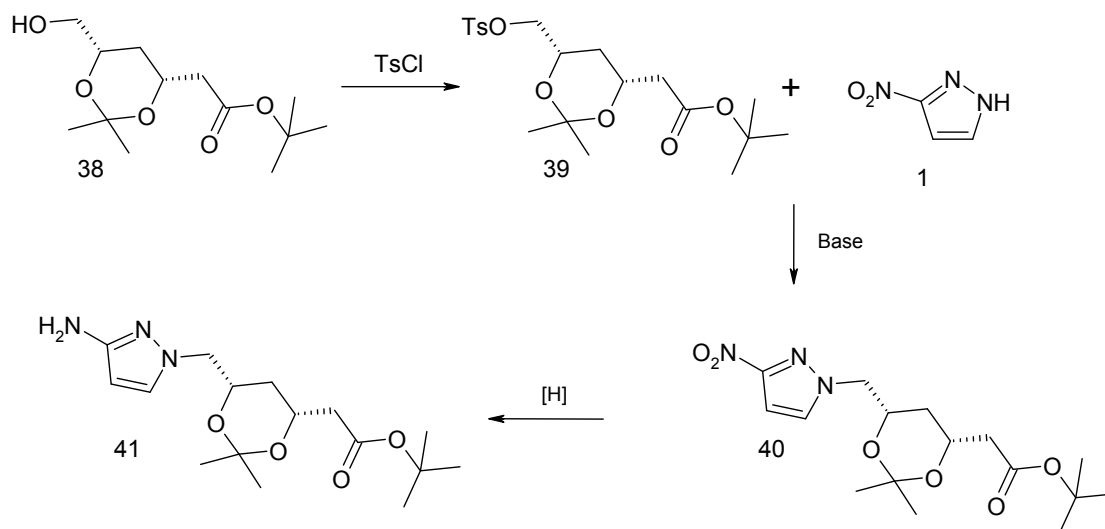
25

Esquema 10



El compuesto 37 puede sintetizarse con arreglo a las reacciones representadas en el esquema 10. El nitropirazol del compuesto 1 puede obtenerse por métodos descritos en la bibliografía química (en condiciones similares a las descritas en J. Org. Chem. 36, 3081, 1971; J. Org. Chem. 38, 1777, 1973). Después puede tratarse el compuesto 1 con un reactivo comercial, por ejemplo, el tosilato de (S)-glicidol, en condiciones básicas para obtener el compuesto 34 (en condiciones similares a las descritas en Tet. Lett. 33, 4069, 1992; J. Med. Chem. 33, 868, 1990; J. Med. Chem. 48, 5162, 2005). A continuación puede tratarse el compuesto 34 con azida sódica y después reducirse con borhidruro sódico para obtener el compuesto 35. Seguidamente puede tratarse el compuesto 35 con carbonato de di-2-piridilo para obtener el compuesto 36. Después puede convertirse el grupo nitro del compuesto 36 en un grupo amino en condiciones estándar de reducción para obtener el compuesto 37 tal como se representa en el esquema 10 (en condiciones similares a las descritas en J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 672, 1977; solicitud de patente US-2008/021032). De igual manera puede obtenerse el enantiómero opuesto utilizando materiales de partida de la quiralidad opuesta.

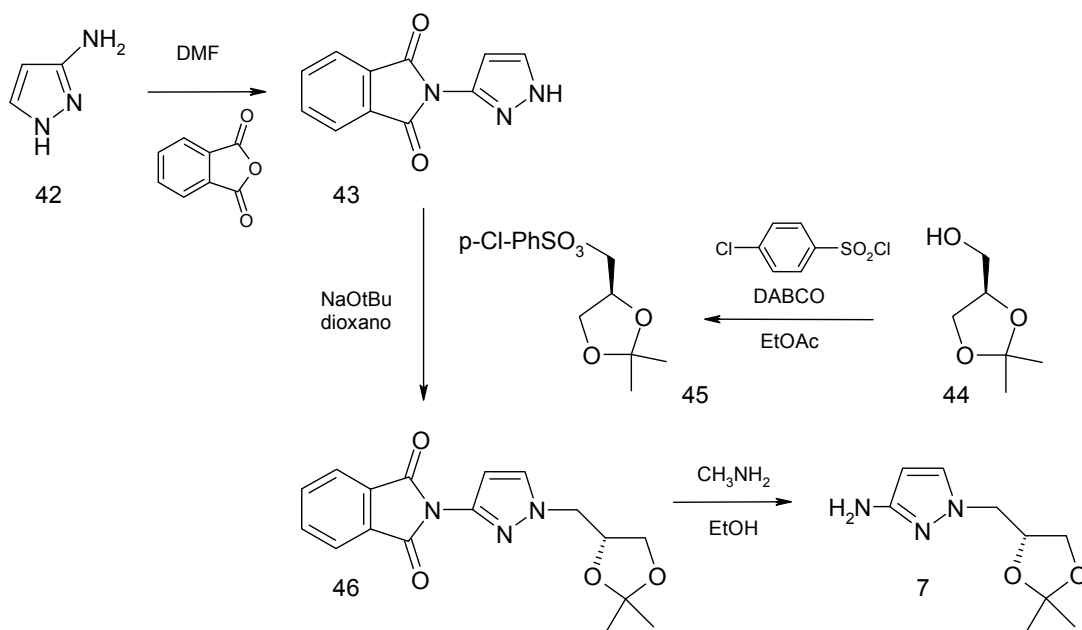
Esquema 11



El compuesto 41 puede sintetizarse con arreglo a las reacciones representadas en el esquema 11. El nitropirazol del compuesto 1 puede obtenerse por métodos descritos en la bibliografía química (en condiciones similares a las descritas en J. Org. Chem. 36, 3081, 1971; J. Org. Chem. 38, 1777, 1973). El compuesto 39 puede obtenerse tratando el compuesto 38 (producto comercial) con cloruro de tosilo. Después puede tratarse el compuesto 1 con el compuesto 39 en condiciones básicas para obtener el compuesto 40 (en condiciones similares a las descritas en J. Med. Chem. 30, 552, 1987; J. Med. Chem. 48, 5162, 2005). A continuación puede convertirse el grupo nitro del compuesto 40 en un grupo amino en condiciones estándar de reducción para obtener el compuesto 41 tal como se representa en el esquema 11 (en condiciones similares a las descritas en J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 672, 1977).

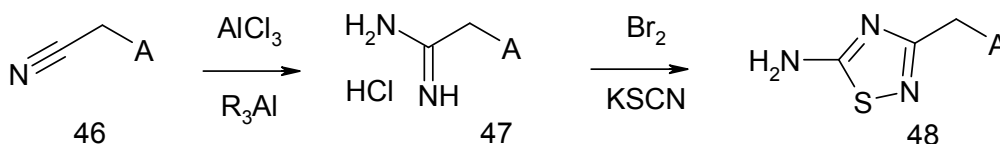
El compuesto 7 puede sintetizarse también con arreglo a las reacciones representadas en el esquema 12. El aminopirazol, el compuesto 42, es un producto comercial y puede tratarse con anhídrido ftálico para obtener el compuesto 43 (en condiciones similares a las descritas en J. Med. Chem. 50, 1584, 2007). El compuesto 44 puede tratarse con cloruro de 4-clorobenzenosulfonilo en condiciones básicas para obtener el compuesto 45 (en condiciones similares a las descritas en Eur. J. Org. Chem. 24, 5543, 2006). Después puede tratarse el compuesto 43 con el compuesto 45 en condiciones básicas para obtener el compuesto 46 (en condiciones similares a las descritas en J. Med. Chem. 30, 552, 1987; J. Med. Chem. 48, 5162, 2005). A continuación puede convertirse el grupo ftalimida del compuesto 46 en un grupo amino en condiciones estándar de desprotección para obtener el compuesto 7 tal como se representa en el esquema 12 (en condiciones similares a las descritas en Angew. Chem., edición internac., 46, 8266, 2007). De igual manera puede obtenerse el enantiómero opuesto utilizando materiales de partida de la quiralidad opuesta.

Esquema 12



Los compuestos de la fórmula 48 pueden sintetizarse con arreglo a las reacciones representadas en el esquema 13. Los nitrilos de la fórmula 46, por ejemplo el metoxi-acetonitrilo, 3-metoxi-propionitrilo y 4,4,4-trifluor-butironitrilo son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse aplicando métodos estándar a partir de haluros de alquilo, mesilatos de alquilo, tosilatos de alquilo o aldehídos y pueden convertirse en los compuestos de la fórmula 47 por tratamiento con ácidos de Lewis (en condiciones similares a las descritas en la solicitud intern. PCT 2005/090291). A continuación pueden tratarse los compuestos de la fórmula 47 con bromo y tiocianato potásico para obtener los correspondientes compuestos tiadiazol de la fórmula 48 (en condiciones similares a las descritas en Jpn. Kokai Tokyo Koho, 04077477).

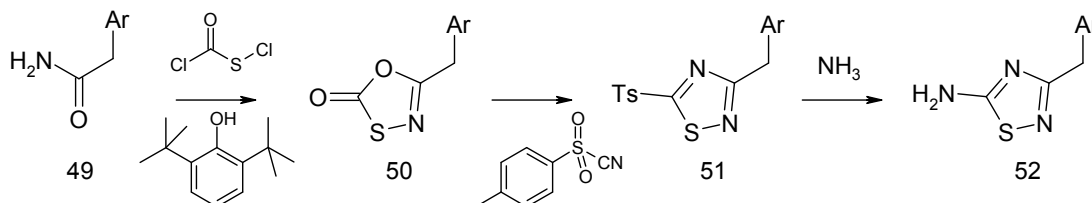
Esquema 13



A= p.ej. OMe, CH<sub>2</sub>OMe, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

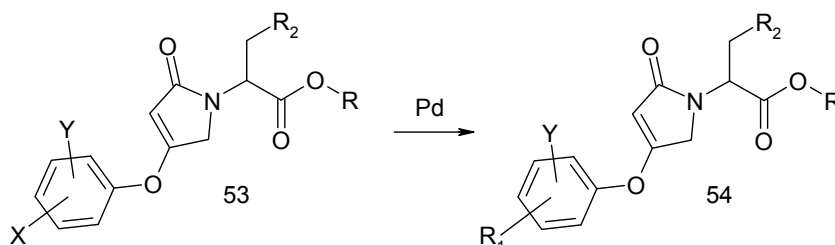
Los compuestos de la fórmula 52 pueden sintetizarse con arreglo a las reacciones representadas en el esquema 14. Las aril-acetamidas de la fórmula 49, por ejemplo la p-metoxifenilacetamida, son productos comerciales y pueden convertirse en compuestos de la fórmula 50 por tratamiento con cloruro de clorocarbonilsulfenilo (en condiciones similares a las descritas en J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1; 11, 2991, 1981). A continuación pueden tratarse los compuestos de la fórmula 50 con cianuro de 4-toluenosulfonilo para obtener los correspondientes compuestos tosil-tiadiazol de la fórmula 51, que después pueden tratarse con amoníaco para obtener los compuestos de la fórmula 52 (en condiciones similares a las descritas en Bioorg. & Med. Chem. 11, 5529, 2003).

Esquema 14



Los compuestos de la fórmula 54, en la que R<sub>1</sub> es alquil-amino, dialquil-amino, vinilo o ciclopropilo, pueden sintetizarse con arreglo a la reacción representada en el esquema 15. Los compuestos de la fórmula 53, en la que X es bromo o yodo, pueden condensarse con alquil-aminas, dialquil-aminas, compuestos de vinil-estaño o ácidos ciclopropil-borónicos con catalizadores de paladio para obtener los compuestos de la fórmula 54 (en condiciones similares a las descritas en la solicitud de patente US-2006/270725; Ange. Chem., Int. Ed., 47, 6338-6361, 2008; Hartwig, J.F., en Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis 1, 1051-1096, 2002; Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W.J., The Stille Reaction, Organic Reactions 50, 1997).

Esquema 15

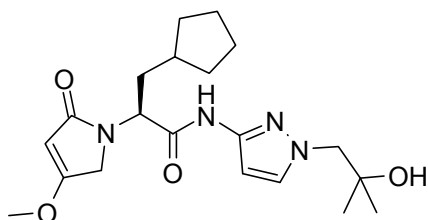


La invención se describe seguidamente con los ejemplos, cuya finalidad es meramente ilustrativa, sin pretender en modo alguno limitar con ellos el alcance de la invención.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



En un tubo sellado se calienta a 50°C durante 18 h una solución de ácido (S)-2-amino-3-ciclopentil-propiónico (suministrador comercial: Chem-Impex) (2,00 g, 12,62 mmoles) en una solución metanólica saturada de cloruro de hidrógeno (30 ml). Se enfría la mezcla a 25°C y se concentra la solución a sequedad, obteniéndose el (S)-2-amino-3-ciclopentil-propionato de metilo, clorhidrato, en un rendimiento cuantitativo, en forma de polvo blanco (2,71 g). Se trata una suspensión de (S)-2-amino-3-ciclopentil-propionato de metilo, clorhidrato (1,92 g, 9,13 mmoles) en acetonitrilo (18 ml) con trietilamina (1,3 ml, 9,34 mmoles). Se calienta la mezcla a 60°C y se mantiene a esta temperatura durante 1 h. Se añade más trietilamina (1,3 ml, 9,34 mmoles) y después por goteo con una jeringuilla el 4-cloro-3-metoxi-(E)-2-butenato de metilo (1367 mg, 8,30 mmoles) en acetonitrilo. Se calienta la mezcla a reflujo colocándola dentro de un baño de aceite precalentado y mantenido a 100°C durante 18 h, en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la mezcla a 25°C y se filtra el clorhidrato de trietilamonio precipitado. Se concentra el líquido sobrenadante y se purifica por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionato de metilo (1,42 g, 58,2%) en forma de aceite ligeramente amarillo: RMN-<sup>1</sup>H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm) = 1,06 (m, 2 H), 1,36-1,90 (m, 9 H), 3,61 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,94 (AB, Jgem = 17,8 Hz, 2H), 4,62 (dd, J = 4,8 Hz, 11,0 Hz, 1 H), 5,16 (s, 1 H).

Se trata una solución que contiene (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionato de metilo (1,42 g, 5,20 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (273 mg, 6,4 mmoles) en agua (10 ml). Se agita la mezcla a 25°C durante 2,5 h, después se acidifica con ácido

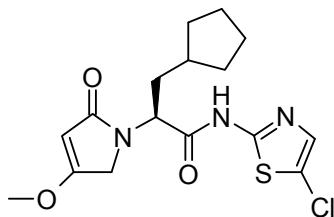


clorhídrico acuoso 2N. Se extrae la mezcla con diclorometano (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico, (855 mg, 65%), en forma de sólido blanco mate: RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,08 (m, 2 H), 1,36-1,88 (m, 9 H), 3,78 (s, 3 H), 3,95 (J = 17,7 Hz, 2H), 4,54 (dd, J = 4,5 Hz, 11,0 Hz, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 12,80 (s, 1H).

Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (643 mg, 2,53 mmoles) en benceno (8 ml) con cloruro de oxalilo (342 mg, 2,7 mmoles) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h, en atmósfera de nitrógeno. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano (8 ml) y se trata con 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 442 mg, 2,8 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (497 mg, 3,8 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 80 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (542 mg, 55%) en forma de polvo blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{20}H_{30}N_4O_4$   $[M]^+$  = 390, observado  $[M+H]^+$  = 391; RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) = 1,04 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,08 (m, 1 H), 1,26 (m, 1 H), 1,44 (m, 2 H), 1,50-1,86 (m, 7 H), 3,78 (s, 3 H), 3,88 (s, 2 H), 3,95 (d,  $J_{gem}$  = 18,0 Hz, 1H), 4,33 (d,  $J_{gem}$  = 18,0 Hz, 1H), 4,66 (s, 1 H), 4,78 (dd, J = 4,6 Hz, 10,6 Hz, 1 H), 5,15 (s 1 H), 6,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 10,70 (s, 1H).

### Ejemplo 2

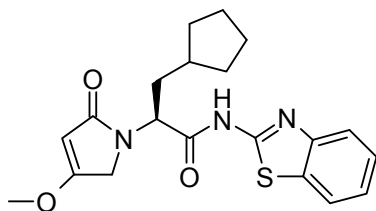
(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 1, 122,3 mg, 0,48 mmoles) en benceno (10 ml) con cloruro de oxalilo (92 mg, 0,72 mmoles) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h, en atmósfera de nitrógeno. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano (15 ml) y se trata con 2-amino-5-clorotiazol (103 mg, 0,6 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (255 mg, 2,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno, durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con cloruro de metileno, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g; acetato de etilo del 10 % al 80 % en hexanos), obteniéndose la (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (38 mg, 22%) en forma de polvo blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{16}H_{20}ClN_3O_3S$   $[M]^+$  = 370, observado = 370  $[M]^+$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,97-1,97 (m, 11 H), 3,79 (s, 3 H), 4,02 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,25 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,87 (dd, J = 10,3, 4,8 Hz, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 12,75 (s, 1 H).

### Ejemplo 3

(S)-N-benzotiazol-2-il-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida

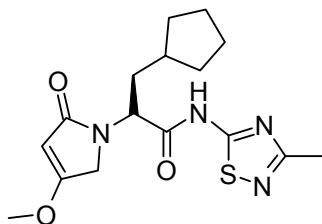


Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 1, 122,3 mg, 0,48 mmoles) en benceno (10 ml) con cloruro de oxalilo (92 mg, 0,72 mmoles) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h, en atmósfera de nitrógeno. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano (15 ml) y se trata con 2-aminobenzotiazol (97 mg, 0,64 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (94 mg, 0,73 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con cloruro de metileno, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se

concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g; acetato de etilo del 10 % al 80 % en hexanos), obteniéndose la (S)-N-benzotiazol-2-il-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (60 mg, 32%) en forma de polvo blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{20}H_{23}N_3O_3S$   $[M]^+ = 385$ , observado  $[M+H]^+ = 386$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,99-1,97 (m, 11 H), 3,80 (s, 3 H), 4,04 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 4,93 (dd, J = 10,4, 5,0 Hz, 1 H), 5,20 (s, 1 H), 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 12,73 (s, 1 H).

#### Ejemplo 4

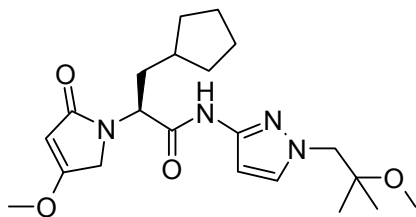
10 ((S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-propionamida



Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 1, 102 mg, 0,40 mmoles) en diclorometano (2 ml) con cloruro de oxalilo (218  $\mu$ l de una solución 2M en diclorometano) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 0,5 h, en atmósfera de nitrógeno. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se trata con 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol (48 mg, 0,41 mmoles) y 2,6-lutidina (64 mg, 0,60 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con cloruro de metileno, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 4 g; metanol del 0 % al 35 % en diclorometano), obteniéndose la ((S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-propionamida (30 mg, 22%) en forma de polvo blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{16}H_{22}N_4O_3S$   $[M]^+ = 350$ , observado  $[M+H]^+ = 351$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 0,74-0,96 (m, 1 H), 1,03-1,42 (m, 3 H), 1,38-2,15 (m, 7 H), 2,53 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,98 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,13 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 5,24 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 5,38 (s, 1 H).

#### Ejemplo 5

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



30 Se calienta a reflujo durante 2 h una solución de 1-nitro-1H-pirazol (4,00 g, 35,4 mmoles) en 40 ml de benzonitrilo. Se enfría la mezcla a 25°C y se vierte sobre hexanos (160 ml). Precipita un sólido blanco, que se filtra y se seca con vacío, obteniéndose el 3-nitro-1H-pirazol (3,16 g, 79%): RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 3,4 Hz).

35 Se trata una solución de 3-nitro-1H-pirazol (200 mg, 1,77 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) con carbonato potásico sólido (352 mg, 2,55 mmoles) y 2,2-dimetil-oxirano (3,14 ml, 3,54 mmoles), se introduce en un tubo, se sella y se calienta a 100°C en un baño de aceite durante 1 h. Pasado este tiempo se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Por purificación en un sistema AnaLogix Intelliflash (columna de 12 g, de acetato de etilo al 50 % en hexanos a acetato de etilo al 60 % en hexanos) se obtiene el 2-metil-1-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol (175 mg, 54%) en forma de aceite transparente incoloro: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_7H_{11}N_3O_3$   $[M+H]^+ = 186,0873$ , observado = 186,0873; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,25 (s, 6 H), 2,11 (ancha s, 1 H), 4,18 (s, 2 H), 6,92 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1 H).

45 En un matraz de fondo redondo se deposita el 2-metil-1-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol (1,39 g, 7,51 mmoles) disuelto en N,N-dimetilformamida (25 ml). A esta solución se le añade el hidruro sódico (667 mg, 9,01 mmoles, dispersión al 60 % en aceite) y se agita durante 15 min hasta que cesa el desprendimiento de gas. Después se añade el yoduro de metilo (700  $\mu$ l, 11,26 mmoles) y se agita a 25°C durante 2 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua (250 ml). Se trasvasa la mezcla reaccionante a un embudo de decantación y se extrae con acetato de etilo

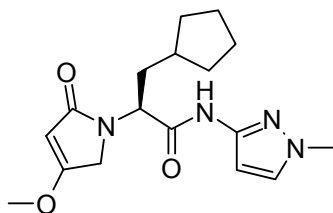
(250 ml). Se secan las fases orgánicas con sulfato sódico, se concentran con gel de sílice (3 g) con vacío y se purifican por cromatografía flash en un sistema Biotage (columna 40M, gel de sílice, acetato de etilo al 20 % en hexanos), obteniéndose 1-(2-metoxi-2-metil-propil)-3-nitro-1H-pirazol (1,33 g, 88%) en forma de aceite incoloro.

5 En un matraz agitador Parr se introduce el 1-(2-metoxi-2-metil-propil)-3-nitro-1H-pirazol (1,33 g, 6,68 mmoles), paladio al 10 % sobre carbón activo (135 mg) y etanol (50 ml). Se coloca el matraz en el agitador Parr con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 2 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite, se lava con etanol, se concentra con vacío con gel de sílice (3 g) y se purifica por cromatografía flash en un sistema Biotage (columna 40S, gel de sílice, metanol al 5 % en acetato de etilo), obteniéndose la 1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilamina (802 mg, 71%) en forma de aceite incoloro: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{23}H_{33}N_3O_5S$   $[M+H]^+$  = 464,2214, observado = 464,2208; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,04 (s, 6 H), 3,13 (s, 3H), 3,80 (s, 2 H), 4,48 (ancha s, 2 H), 5,38 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 2,3 Hz, 1 H).

15 En atmósfera de nitrógeno se agita a 23°C durante 18 h una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 1, 99 mg, 0,38 mmoles), 1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il-amina (85 mg, 0,49 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (208 mg, 0,46 mmoles) y N,N-diisopropiletamina (148 mg, 1,15 mmoles) en diclorometano (5 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g de gel de sílice; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (117 mg, 74%) en forma de espuma blanca: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{21}H_{32}N_4O_4$   $[M]^+$  = 404, observado  $[M+H]^+$  = 405; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,02-1,36 (m, 2 H), 1,10 (ancha s, 6 H), 1,38-2,10 (m, 9 H), 3,20 (ancha s, 3 H), 3,78 (ancha s, 3 H), 3,88 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 3,96 (ancha s, 2 H), 4,09 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,74-4,89 (m, 1 H), 5,10 (ancha s, 1 H), 6,57 (ancha s, 1 H), 7,32 (ancha s, 1 H), 8,85 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 6

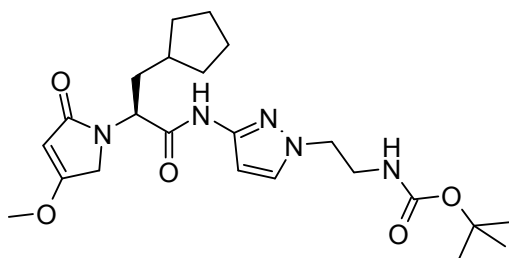
(S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida



30 Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 1, 83 mg, 0,32 mmoles) en benceno (10 ml) con cloruro de oxalilo (49 mg, 0,38 mmoles) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 1,5 h, en atmósfera de nitrógeno. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano (10 ml) y se trata con 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (52 mg, 0,53 mmoles) y N,N-diisopropiletamina (127 mg, 0,97 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con cloruro de metileno, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 4 g; acetato de etilo del 50 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida (44 mg, 41%) en forma de sólido blanco amorfo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{17}H_{24}N_4O_3$   $[M]^+$  = 332, observado  $[M+H]^+$  = 333; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,98-1,89 (m, 11 H), 3,72 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,95 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 4,31 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 4,77 (dd, J = 10,0, 5,1 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 6,37 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,65 (s, 1 H).

#### Ejemplo 7

(2-{3-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-pirazol-1-il}-etil)-carbamato de t-butilo



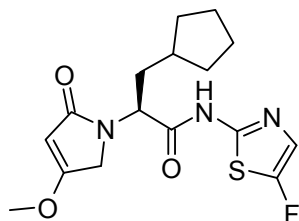
A una solución de 3-nitro-1H-pirazol (obtenido del modo descrito en el ejemplo 5, 1,56 g, 13,79 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 ml) se le añade con agitación en atmósfera de nitrógeno una dispersión de hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (592 mg, 25,72 mmoles). Una vez ha cesado la efervescencia y se ha agitado la mezcla durante 15 min más se añade el (2-bromoetil)-carbamato de t-butilo (3,94 g, 17,58 mmoles). Se continúa agitando la mezcla en atmósfera de nitrógeno durante 12 h más. Se elimina el disolvente con vacío, se diluye con diclorometano y se lava con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y una solución saturada de cloruro sódico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; de acetato de etilo al 0% en hexanos a acetato de etilo al 50% en hexanos), obteniéndose el 1-(2-etil-carbamato de t-butilo)-3-nitro-1H-pirazol (1,07 g, 30%) en forma de sólido blanco.

A una solución que contiene 1-(2-etil-carbamato de t-butilo)-3-nitro-1H-pirazol (205 mg, 0,80 mmoles) en etanol (10 ml) se le añade paladio, al 10 % en peso sobre carbón activo, húmedo (~50 mg). Se carga hidrógeno gas (del balón) en el vial y se agita la mezcla a 25°C durante 3 h. Se filtra la mezcla a través de un cartucho de Celite y se concentra con vacío, obteniéndose el 1-(2-etil-carbamato de t-butilo)-3-amino-1H-pirazol (177 mg, 86%) en forma de sólido.

Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 1, 78 mg, 0,30 mmoles) en benceno (8 ml) con cloruro de oxalilo (46 mg, 0,36 mmoles) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h, en atmósfera de nitrógeno. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano (8 ml) y se trata con 1-(2-etil-carbamato de t-butilo)-3-amino-1H-pirazol (82 mg, 0,36 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (118 mg, 0,90 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0% al 5 % en diclorometano), obteniéndose el (2-{3-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-pirazol-1-il}-etil)-carbamato de t-butilo (65 mg, 47%) en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{23}H_{35}N_5O_5$   $[M]^+$  = 461, observado  $[M+H]^+$  = 462; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,03-1,88 (m, 11 H), 1,36 (s, 9 H), 3,21-3,32 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,96 (m, J = 17,8 Hz, 1 H), 3,99-4,05 (m, 2 H), 4,32 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,78 (dd, J = 9,8, 5,3 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,74-7,04 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

#### Ejemplo 8

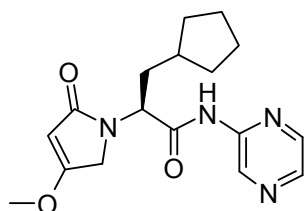
(S)-3-ciclopentil-N-(5-fluor-tiazol-2-il)-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



En atmósfera de nitrógeno se agita a 23°C durante 18 h una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 1, 81 mg, 0,32 mmoles), 5-fluor-tiazol-2-ilamina, clorhidrato (obtenido del modo descrito en el ejemplo 2, solicitud internacional PCT WO 2006016174, 55 mg, 0,35 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (172 mg, 0,38 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (146 mg, 1,12 mmoles) en diclorometano (5 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 4 g de gel de sílice; acetato de etilo del 20 % al 80 % en hexanos), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-N-(5-fluor-tiazol-2-il)-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (4 mg, 4%) en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{16}H_{20}FN_3O_3S$   $[M]^+$  = 353, observado  $[M+H]^+$  = 354; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,16 (ancha s, 2 H), 1,41-2,12 (m, 9 H), 3,82 (s, 3 H), 3,95 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,12 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,96 (dd, J = 9,1, 6,6 Hz, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 7,15 (d, J = 1,8 Hz, 1 H).

#### Ejemplo 9

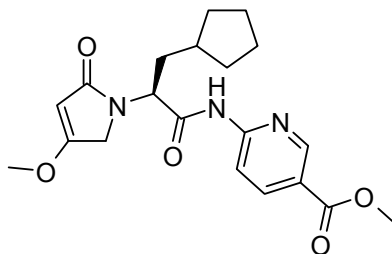
(S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-N-pirazin-2-il-propionamida



Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 1, 106 mg, 0,41 mmoles) en benceno (10 ml) con cloruro de oxalilo (55 mg, 0,43 mmoles) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano (10 ml) y se trata con pirazin-2-ilamina (42 mg, 0,43 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (161 mg, 1,23 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 4 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-N-pirazin-2-il-propionamida (5 mg, 3%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> = 330, observado [M+H]<sup>+</sup> = 331; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 1,13-1,23 (m, 2 H), 1,48-1,98 (m, 8 H), 1,98-2,09 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,94 (d, J = 17,5 Hz, 1 H), 4,03 (d, J = 17,5 Hz, 1 H), 4,83 (dd, J = 9,1, 6,5 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 8,28 (dd, J = 2,6, 1,5 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 9,47 (d, J = 1,5 Hz, 1 H).

#### Ejemplo 10

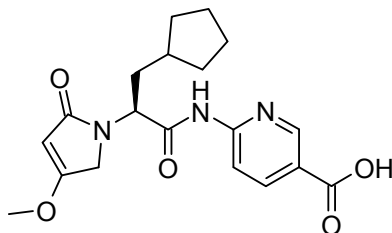
6-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo



Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 1, 49,4 mg, 0,20 mmoles) en benceno (5 ml) con cloruro de oxalilo (26 mg, 0,20 mmoles) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano (5 ml) y se trata con 6-amino-nicotinato de metilo (37 mg, 0,23 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (45 mg, 0,34 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 12 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 4 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose el 6-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo (27 mg, 36%) en forma de sólido ligeramente anaranjado: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 387, observado [M+H]<sup>+</sup> = 388; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 0,98-1,37 (m, 2 H), 1,37-2,13 (m, 9 H), 3,80 (ancha s, 3 H), 3,84-4,15 (m, 2 H), 3,91 (ancha s, 3 H), 4,89 (ancha s, 1 H), 5,16 (ancha s, 1 H), 7,99-8,38 (m, 2 H), 8,90 (ancha s, 1 H), 9,34 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 11

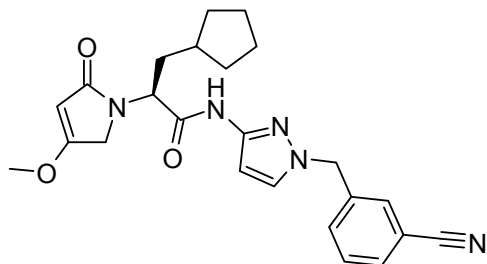
ácido 6-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-nicotínico



Se trata una solución de 6-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 10, 62 mg, 0,16 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) con una solución de hidróxido de litio monohidratado (8 mg, 0,18 mmoles) en agua (1 ml). Se agita la mezcla durante 1 h. Después se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 2N y se diluye con diclorometano, se lava con una solución saturada de cloruro sódico y se seca, obteniéndose el ácido 6-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-nicotínico, (23 mg, 39%) en forma de polvo blanco: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 373, observado [M+H]<sup>+</sup> = 374; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,95-1,97 (m, 11 H), 3,79 (s, 3 H), 4,01 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 17,7 Hz, 1 H), 4,93 (dd, J = 10,9, 4,5 Hz, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H), 8,83 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 11,18 (s, 1 H), 12,81 (ancha s, 1 H).

Ejemplo 12

(S)-N-[1-(3-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



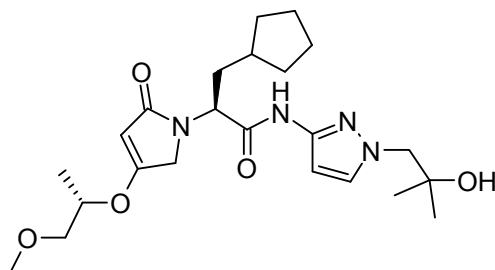
5 Se trata una solución de 3-nitropirazol (obtenido del modo descrito en el ejemplo 5, 938 mg, 8,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 ml) con hidruro sódico (519 mg, suspensión al 60 %, 12,97 mmoles). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla durante 30 min. Después se añade una solución de 1-bromo-3-ciano-tolueno (2,14 g, 10,37 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 90 % en hexanos), obteniéndose el 3-(3-nitro-pirazol-1-ilmetil)-benzonitrilo (1,17 g, 59%), en forma de sólido blanco.

15 En un hidrogenador Parr se hidrogena a temperatura ambiente una solución de 3-(3-nitro-pirazol-1-ilmetil)-benzonitrilo (507 mg, 2,22 mmoles) en etanol (25 ml) empleando paladio al 10 % sobre carbón (53 mg, 0,05 mmoles) con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 4 h. Se aísla el producto por filtración a través de un cartucho de Celite y purificación por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 4 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose el 3-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-benzonitrilo (283 mg, 64%) en forma de sólido ligeramente anaranjado.

20 Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 1, 86 mg, 0,34 mmoles) en benceno (8 ml) con cloruro de oxalilo (59 mg, 0,46 mmoles) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano (10 ml) y se trata con 3-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-benzonitrilo (96 mg, 0,46 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (133 mg, 1,02 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la (S)-N-[1-(3-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (137 mg, 93%) en forma de espuma blanca mate: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{24}H_{27}N_5O_3$   $[M]^+ = 433$ , observado  $[M+H]^+ = 434$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,86-1,90 (m, 11 H), 3,76 (s, 3 H), 3,94 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,66-4,80 (m, 1 H), 5,14 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 6,46 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,48-7,53 (m, 1 H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,73-7,83 (m, 2 H), 10,74 (s, 1 H).

Ejemplo 13

35 (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida

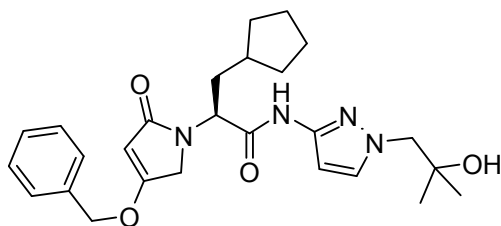


40 En un tubo sellado se calienta a 75°C durante 2 h una solución de la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 1, 35 mg, 0,09 mmoles) en una solución de ácido acético (5 ml) saturada con ácido clorhídrico (gaseoso). Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra. Se añade el residuo a (S)-1-metoxi-propan-2-ol (162 mg, 1,76 mmoles) y ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (10 mg). Se calienta la mezcla a 90°C durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se disuelve el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica con una

solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico, y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto por cromatografía HPLC en fase inversa (Biosystems MDS-SCIEX LC/MS, Pursuit C-18 2 x 10 mm, agua/acetonitrilo + 0,05% de ácido trifluoroacético), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (3 mg, 9%) en forma de espuma blanca: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{23}H_{36}N_4O_5$   $[M]^+ = 448$ , observado  $[M+H]^+ = 449$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,08-1,25 (m, 2 H), 1,16 (s, 6 H), 1,32 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,43-2,07 (m, 9 H), 3,40 (s, 3 H), 3,44-3,59 (m, 2 H), 3,66 (ancha s, 1 H), 3,90-4,00 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 4,08 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,34-4,47 (m, 1 H), 4,80 (dd, J = 8,9, 6,5 Hz, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 6,67 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,85 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 14

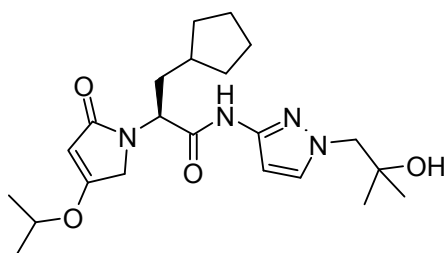
(S)-2-(4-benciloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



En un tubo sellado se calienta a 75°C durante 2 h una solución de la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 1, 94 mg, 0,24 mmoles) en ácido acético (5 ml) saturado con ácido clorhídrico (gaseoso). Pasado este tiempo se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra. Se añade el residuo sobre alcohol bencilico (1000 mg, 9,15 mmoles) y ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (10 mg), cloruro de cesio hexahidratado (0,3 g) en gel de sílice (Sabitha, G.; Reddy, M.N.; Sudhakar, K.; Yadav, J.S., Letters Org. Chem. 2, 763-766, 2005). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 72 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se disuelve el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato magnésico y se purifica por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (S)-2-(4-benciloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (6 mg, 5%): LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{26}H_{34}N_4O_4$   $[M]^+ = 466$ , observado  $[M+H]^+ = 467$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 0,77 (ancha s, 1 H), 1,08 (ancha s, 2 H), 1,08 (ancha s, 6 H), 1,32-2,07 (m, 8 H), 2,89 (ancha s, 1 H), 3,79-3,96 (m, 1 H), 3,88 (ancha s, 2 H), 3,98-4,15 (m, 1 H), 4,78 (ancha s, 1 H), 4,92 (ancha s, 2 H), 5,16 (ancha s, 1 H), 6,61 (ancha s, 1 H), 7,08-7,43 (m, 5 H), 8,81 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 15

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



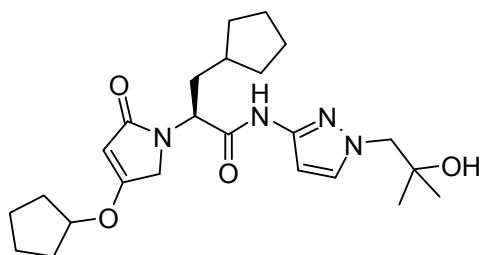
En un tubo sellado se calienta a 50°C durante 3 h una solución de la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 1, 1,20 g, 3,08 mmoles) en una solución saturada de ácido clorhídrico (gaseoso) en ácido acético (15 ml). Pasado este tiempo se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra, obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida en forma de aceite amarillo viscoso, (990 mg, 85%).

Se añade la (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (100 mg, 0,27 mmoles) al alcohol isopropílico (10 ml) y ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (10 mg). Se agita la mezcla a 100°C durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropoxi-2-oxo-2,5-dihidro-

pirrol-1-il)-propionamida (52 mg, 47%) en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{22}H_{34}N_4O_4$   $[M]^+ = 418$ , observado  $[M+H]^+ = 419$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,04 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,06 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,35-1,87 (m, 9 H), 3,90 (d, J = 17,6 Hz, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 4,28 (d, J = 17,6 Hz, 1 H), 4,38-4,50 (m, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,76 (dd, J = 10,6, 4,2 Hz, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

#### Ejemplo 16

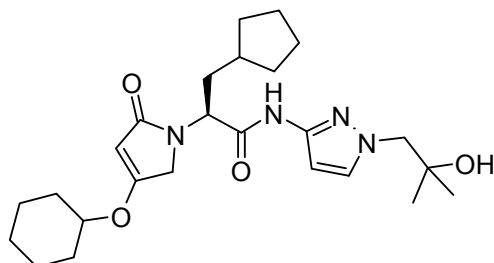
(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentiloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



Se añade la (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 15, 275 mg, 0,73 mmoles) al alcohol ciclopentílico (12 ml) y ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (10 mg). Se agita la mezcla a 100°C durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; metanol del 0 % al 5 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentiloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (155 mg, 48%) en forma de sólido amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{24}H_{36}N_4O_4$   $[M]^+ = 444$ , observado  $[M+H]^+ = 445$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,05 (ancha s, 6 H), 1,17-2,04 (m, 19 H), 3,80-3,99 (m, 3 H), 4,28 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,67 (ancha s, 2 H), 4,72-4,84 (m, 1 H), 5,09 (ancha s, 1 H), 6,42 (ancha s, 1 H), 7,52 (ancha s, 1 H), 10,71 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 17

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclohexiloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida

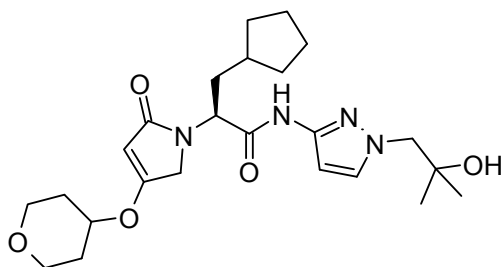


Se añade la (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 15, 90 mg, 0,24 mmoles) al alcohol ciclohexílico (5 ml) y ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (10 mg). Se agita la mezcla a 100°C durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 5 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclohexiloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (40 mg, 36%) en forma de sólido amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{25}H_{38}N_4O_4$   $[M]^+ = 458$ , observado  $[M+H]^+ = 459$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,04 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,06-2,03 (m, 21 H), 3,84-3,98 (m, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 4,14-4,26 (m, 1 H), 4,30 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,70-4,82 (m, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 6,42 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 10,71 (s, 1 H).

#### Ejemplo 18

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida

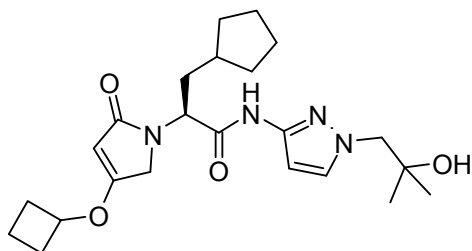




5 Se añade la (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 15, 100 mg, 0,27 mmoles) al tetrahidro-4H-piran-4-ol (2 ml) y ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (10 mg). Se agita la mezcla a 100°C durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 5 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (38 mg, 31%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 460, observado [M+H]<sup>+</sup> = 461; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,04 (ancha s, 3 H), 1,05 (ancha s, 3 H), 1,11-1,91 (m, 13 H), 1,90-2,05 (m, 2 H), 3,38-3,55 (m, 2 H), 3,72-3,86 (m, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,94 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,38-4,52 (m, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,71-4,83 (m, 1 H), 5,24 (s, 1 H), 6,42 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

#### Ejemplo 19

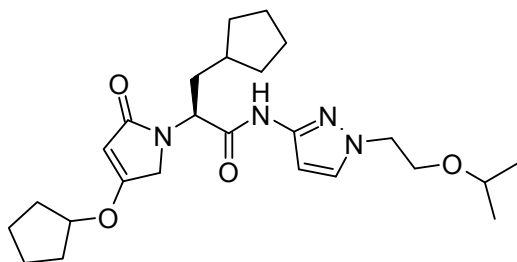
15 (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclobutoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



20 Se añade la (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 15, 100 mg, 0,27 mmoles) al alcohol ciclobutílico (5 ml) y ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (10 mg). Se agita la mezcla a 100°C durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 5 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclobutoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (60 mg, 53%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 430, observado [M+H]<sup>+</sup> = 431; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,04 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,14-1,90 (m, 13 H), 1,94-2,15 (m, 2 H), 2,32-2,46 (m, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,92 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,53-4,65 (m, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,76 (dd, J = 10,6, 4,5 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,42 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

#### Ejemplo 20

30 (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-isopropoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentiloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



35 Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 1, 300 mg, 1,19 mmoles) en diclorometano (15 ml) con 1-(2-isopropoxi-etil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en la solicitud de patente US-2008021032, ejemplo 101, 220 mg, 1,30 mmoles), reactivo hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (630 mg, 1,42 mmoles) y trietilamina (360 mg, 3,56 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h.

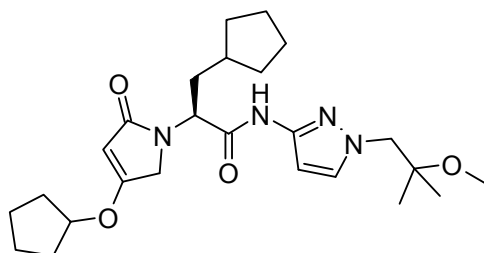
Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-isopropoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida en forma de aceite amarillo viscoso, (293 mg, 61%): LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{21}H_{32}N_4O_4$   $[M]^+$  = 404, observado  $[M+H]^+$  = 405.

En un tubo sellado se calienta a 50°C durante 3 h una solución de la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-isopropoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (290 mg, 0,72 mmoles) en ácido acético (15 ml) saturado con ácido clorhídrico (gaseoso). Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra, obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-isopropoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (220 mg, 79%) en forma de aceite amarillo viscoso.

Se añade la (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-isopropoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (110 mg, 0,28 mmoles) al alcohol ciclopentílico (10 ml) y ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (10 mg). Se agita la mezcla a 100°C durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 5 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-isopropoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentil-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (68 mg, 53%) en forma de sólido amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{25}H_{38}N_4O_4$   $[M]^+$  = 458, observado  $[M+H]^+$  = 459; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,05-2,02 (m, 19 H), 3,42-3,54 (m, 1 H), 3,66 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,90 (d, J = 17,7 Hz, 1 H), 4,09 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,27 (d, J = 17,7 Hz, 1 H), 4,63-4,71 (m, 1 H), 4,71-4,84 (m, 1 H), 5,09 (s, 1 H), 6,38 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 10,69 (s, 1 H).

#### Ejemplo 21

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentiloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



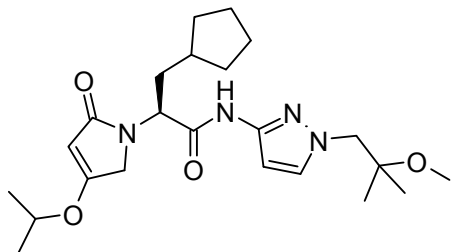
Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 1, 100 mg, 0,40 mmoles) en diclorometano (10 ml) con la 1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 5, 74 mg, 0,43 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (210 mg, 0,47 mmoles) y trietilamina (120 mg, 1,19 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (112 mg, 70%) en forma de aceite amarillo viscoso: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{21}H_{32}N_4O_4$   $[M]^+$  = 404, observado  $[M+H]^+$  = 405.

En un tubo sellado se calienta a 50°C durante 4 h una solución de la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (225 mg, 0,56 mmoles) en ácido acético (10 ml) saturado con ácido clorhídrico (gaseoso). Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra, obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (150 mg, 69%) en forma de aceite amarillo viscoso.

Se añade la (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (170 mg, 0,44 mmoles) al alcohol ciclopentílico (10 ml) y ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (10 mg). Se agita la mezcla a 100°C durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 5 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentiloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (63 mg, 32%) en forma de sólido amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{25}H_{38}N_4O_4$   $[M]^+$  = 458, observado  $[M+H]^+$  = 459; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,06 (ancha s, 3 H), 1,07 (ancha s, 3 H), 1,16-2,02 (m, 19 H), 3,15 (s, 3 H), 3,90 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,28 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,62-4,72 (m, 1 H), 4,72-4,82 (m, 1 H), 5,09 (s, 1 H), 6,42 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 10,70 (s, 1 H).

**Ejemplo 22**

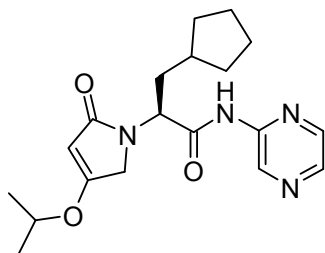
(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



5 Se añade la (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 21, 150 mg, 0,44 mmoles) al alcohol isopropílico (10 ml) y ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (10 mg). Se agita la mezcla a 100°C durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 5 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (24 mg, 14%) en forma de sólido amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{23}H_{36}N_4O_4$   $[M]^+ = 432$ , observado  $[M+H]^+ = 433$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,06 (s, 3 H), 1,06 (m, 1H), 1,07 (ancha s, 3 H), 1,26 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,36-1,90 (m, 9 H), 3,15 (s, 3 H), 3,90 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,28 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,37-4,51 (m, 1 H), 4,77 (dd, J = 10,0, 3,9 Hz, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 6,42 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 10,71 (s, 1 H).

**Ejemplo 23**

(S)-3-ciclopentil-N-(pirazin-2-il)-2-(4-isopropoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



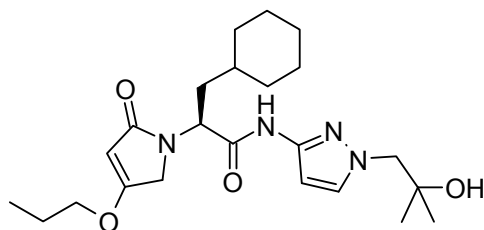
20 Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 1, 300 mg, 1,19 mmoles) en benceno (5 ml) con cloruro de oxalilo (180 mg, 1,42 mmoles) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano (5 ml) y se trata con aminopirazina (125 mg, 1,30 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (460 mg, 3,56 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en acetato de etilo), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-N-pirazin-2-il-propionamida (312 mg, 80%) en forma de aceite amarillo oscuro: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{17}H_{22}N_4O_3$   $[M]^+ = 330$ , observado  $[M+H]^+ = 331$ .

35 En un tubo sellado se calienta a 50°C durante 3 h una solución de (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-N-pirazin-2-il-propionamida (310 mg, 0,94 mmoles) en ácido acético (15 ml) saturado con ácido clorhídrico (gaseoso). Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra, obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-pirazin-2-il-propionamida en forma de aceite amarillo viscoso, (108 mg, 36%).

40 Se añade la (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-pirazin-2-il-propionamida (108 mg, 0,34 mmoles) al alcohol isopropílico (10 ml) y ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (10 mg). Se agita la mezcla a 100°C durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 5 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-2-(4-isopropoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-N-pirazin-2-il-propionamida (8 mg, 6%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{19}H_{26}N_4O_3$   $[M]^+ = 358$ , observado  $[M+H]^+ = 359$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,04 (ancha s, 3 H), 1,05 (ancha s, 3 H), 1,06-1,13 (m, 1 H), 1,19-1,32 (m, 1 H), 1,36-1,98 (m, 9 H), 3,90 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,28 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,64-4,72 (m, 1 H), 4,76 (dd, J = 10,3, 3,9 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 10,71 (s, 1 H).

**Ejemplo 24**

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-propoxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



5 Se trata una suspensión de (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo, clorhidrato (8,42 g, 37,97 mmoles) en acetonitrilo (50 ml) con trietilamina (6,0 ml, 43,05 mmoles). Se calienta la mezcla a 60°C y se mantiene a esta temperatura durante 1 h. Después se añade más trietilamina (3,5 ml, 25,11 mmoles) y después el 4-cloro-3-metoxi-(E)-2-butenato de metilo (5,0 g, 30,38 mmoles) en acetonitrilo (25 ml) desde un embudo de decantación. Se calienta la mezcla a reflujo colocándola dentro de un baño de aceite precalentado y mantenido a 100°C durante 18 h, en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la mezcla a 25°C y se filtra el clorhidrato de trietilamonio precipitado. Se  
10 concentra el líquido sobrenadante y se purifica por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 80 g; acetato de etilo del 10 % al 90 % en hexanos), obteniéndose el (S)-3-ciclohexil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionato de metilo (3,63 g, 43%) en forma de aceite amarillo oscuro: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 281, observado [M+H]<sup>+</sup> = 282.

15 Se trata una solución que contiene (S)-3-ciclohexil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionato de metilo (1,82 g, 6,48 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (8,4 ml, 1,0 M, 8,42 mmoles). Se agita la mezcla a 25°C durante 2 h, después se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 2N. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-  
20 propiónico, (1,35 g, 75%) en forma de sólido amarillo.

25 Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (1,3 g, 4,87 mmoles) en diclorometano (25 ml) con 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 830 mg, 5,36 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (2,60 g, 5,84 mmoles) y trietilamina (1,48 g, 14,61 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 80 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-  
30 3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (1,0 g, 51%) en forma de aceite amarillo viscoso: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 404, observado [M+H]<sup>+</sup> = 405.

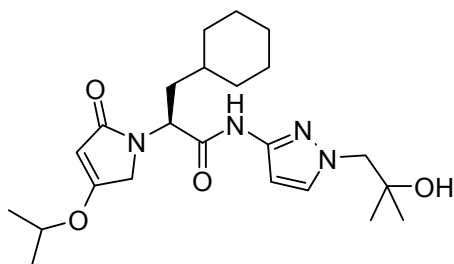
35 En un tubo sellado se calienta a 50°C durante 3 h una solución de (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (1,90 g, 4,70 mmoles) en ácido acético (10 ml) saturado con ácido clorhídrico (gaseoso). Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra, obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-  
propionamida (1,85 g, 99%) en forma de aceite amarillo viscoso.

40 Se añade la (S)-3-ciclohexil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (100 mg, 0,26 mmoles) al alcohol n-propílico (3 ml) y ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (10 mg). Se agita la mezcla a 100°C durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-propoxi-2,5-dihidro-pirrol-1-  
45 il)-propionamida (24 mg, 22%) en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 432, observado [M+H]<sup>+</sup> = 433; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,82-0,95 (m, 5 H), 0,96-1,14 (m, 2 H), 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,37-1,89 (m, 11 H), 3,90 (d, J = 17,6 Hz, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 4,28 (d, J = 17,6 Hz, 1 H), 4,44 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,67 (s, 1 H), 4,76 (dd, J = 10,3, 3,9 Hz, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 6,42 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

50

**Ejemplo 25**

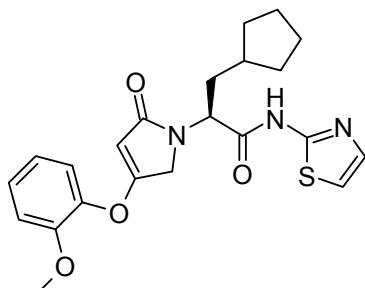
(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



5 Se añade la (S)-3-ciclohexil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 24, 100 mg, 0,26 mmoles) al alcohol isopropílico (10 ml) y ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (10 mg). Se agita la mezcla a 100°C durante 4 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (20 mg, 18%) en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{22}H_{34}N_4O_4$   $[M]^+$  = 432, observado  $[M+H]^+$  = 433; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 10  
10 0,77-1,21 (m, 6 H), 1,02 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,25 (d, J = 2,7 Hz, 3 H), 1,27 (d, J = 2,7 Hz, 3 H), 1,43-1,83 (m, 7 H), 3,78-3,90 (m, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 4,27 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,36-4,51 (m, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,82 (dd, J = 11,0, 4,7 Hz, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 6,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,68 (s, 1 H).

#### Ejemplo 26

15 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-tiazol-2-il-propionamida



20 En atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de acetoacetato de etilo (15,0 g, 0,12 moles) en éter de petróleo (30 ml) se le añade gradualmente el pentacloruro de fósforo (12,7 g, 0,06 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 1 h. Una vez completada la reacción se añade agua (50 ml) en pequeñas porciones, se trasvasa a un embudo de decantación y se separan las fases, después se lava la fase acuosa con éter de petróleo (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos de éter de petróleo, se lavan con una solución de carbonato potásico al 20 %, después con una solución saturada de cloruro sódico y se secan con sulfato magnésico. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran, obteniéndose un aceite amarillo. Por destilación del residuo se obtiene el 3-cloro-but-2-enoato de etilo (7,4 g 43%) en forma de aceite transparente: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_6H_9ClO_2$   $[M]^+$  = 148, observado  $[M+H]^+$  = 149.

30 A una mezcla agitada de sodio metálico (340 mg, 14,81 mmoles) disuelto en etanol (20 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno el 2-metoxi fenol (1,67 g, 13,47 mmoles) y el 3-cloro-but-2-enoato de etilo (2,0 g, 13,47 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 1 h. Una vez completada la reacción se elimina el etanol con vacío y se añade agua (50 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se elimina el exceso de fenol lavando las fases de acetato de etilo reunidas con una solución de hidróxido sódico al 5 % (2 X 50 ml). Se seca la solución de acetato de etilo con sulfato magnésico, se filtra, se concentra y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 3-(2-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,58 g, 50%) en forma de aceite transparente: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{13}H_{16}O_4$   $[M]^+$  = 236, observado  $[M+H]^+$  = 237.

40 A una mezcla agitada del 3-(2-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,80 g, 7,63 mmoles) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (1,49 g, 8,39 mmoles) y peróxido de benzoilo (0,21 g, 0,61 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 4-bromo-3-(2-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (2,0 g, 84%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{13}H_{15}BrO_4$   $[M]^+$  = 314, observado  $[M+H]^+$  = 315.

45

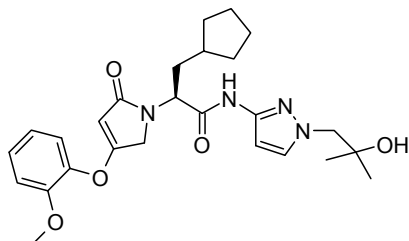
A una mezcla agitada del (S)-2-amino-3-ciclopentil-propionato de metilo, clorhidrato (obtenido del modo descrito en el ejemplo 1, 1,05 g, 5,08 mmoles) disuelto en acetonitrilo (10 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la trietilamina (500 mg, 4,94 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con trietilamina (500 mg, 4,94 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,45 g, 4,62 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (500 mg, 30%) en forma de aceite rojo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 359, observado [M+H]<sup>+</sup> = 360.

A una mezcla agitada del (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (500 mg, 1,39 mmoles) en tetrahidrofurano (9 ml) y agua (3 ml) se le añade el hidróxido de litio (76 mg, 1,81 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (390 mg, 81%) en forma de sólido ligeramente marrón: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 345, observado [M+H]<sup>+</sup> = 346.

Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (135 mg, 0,39 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 2-aminotiazol (43 mg, 0,43 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (208 mg, 0,47 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (150 mg, 1,17 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-tiazol-2-il-propionamida (8 mg, 6%) en forma de sólido marrón: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M]<sup>+</sup> = 427, observado [M+H]<sup>+</sup> = 428; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,02-2,00 (m, 11 H), 3,81 (s, 3 H), 4,20 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,48 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 4,91 (dd, J = 10,3, 4,5 Hz, 1 H), 7,00 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1 H), 7,17-7,23 (m, 1 H), 7,25 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,26-7,35 (m, 2 H), 7,49 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 12,51 (s, 1 H).

#### Ejemplo 27

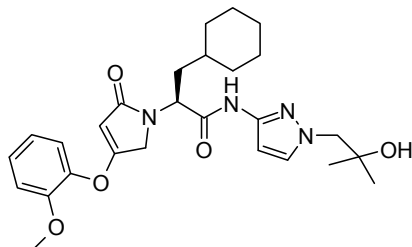
(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida



Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 26, 150 mg, 0,43 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 75 mg, 0,48 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (230 mg, 0,52 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (170 mg, 1,30 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (47 mg, 22%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 482, observado [M+H]<sup>+</sup> = 483; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00-1,94 (m, 11 H), 1,04 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,13 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,52 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 4,81 (dd, J = 10,4, 4,7 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,95-7,05 (m, 1 H), 7,18-7,24 (m, 1 H), 7,25-7,36 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

**Ejemplo 28**

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida



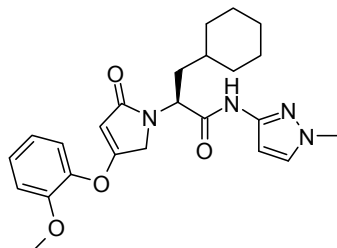
5 A una mezcla agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo, clorhidrato (776 mg, 3,50 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la trietilamina (365 mg, 3,61 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con trietilamina (360 mg, 3,60 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 26, 1,0 g, 3,18 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición, se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (400 mg, 34%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 373, observado [M+H]<sup>+</sup> = 374.

10 A una mezcla agitada del (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (400 mg, 1,07 mmoles) en tetrahidrofurano (9 ml) y agua (3 ml) se le añade el hidróxido de litio (60 mg, 1,39 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (375 mg, 98%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 359, observado [M+H]<sup>+</sup> = 360.

20 Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (375 mg, 1,04 mmoles) en diclorometano (15 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (164 mg, 1,06 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (150 mg, 2,00 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 178 mg, 1,15 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (200 mg, 40%) en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 496, observado [M+H]<sup>+</sup> = 497; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,69-1,35 (m, 6 H), 1,05 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,49-1,89 (m, 7 H), 3,81 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,10 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,52 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 4,82-4,96 (m, 1 H), 6,44 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,94-7,07 (m, 1 H), 7,18-7,24 (m, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

**Ejemplo 29**

(S)-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida

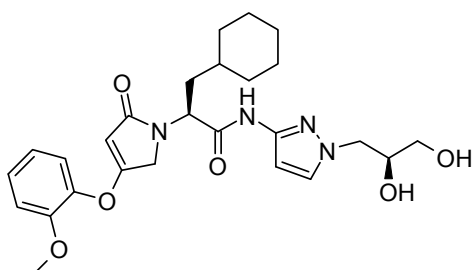


45

Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 28, 200 mg, 0,56 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (87 mg, 0,56 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (80 mg, 0,58 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade la 1-metil-1H-pirazol-3-amina (60 mg, 0,61 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (80 mg, 33%) en forma de sólido ligeramente amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{24}H_{30}N_4O_4$   $[M]^+$  = 438, observado  $[M+H]^+$  = 439; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,78-1,28 (m, 6 H), 1,44-1,86 (m, 7 H), 3,73 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,10 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,49 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 4,89 (dd, J = 10,6, 5,1 Hz, 1 H), 6,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,95-7,06 (m, 1 H), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,25-7,36 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,70 (s, 1 H).

#### Ejemplo 30

(S)-3-ciclohexil-N-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida



Se trata una solución de 3-nitro-1H-pirazol (obtenido del modo descrito en el ejemplo 5, 3,00 g, 26,55 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 ml) con carbonato potásico sólido (11,0 g, 79,65 mmoles) y (R)-(+)-glicidol (3,93 g, 53,10 mmoles), se introduce en un tubo sellado y se calienta a 100°C durante 1 h en un baño de aceite. Pasado este tiempo se elimina la N,N-dimetilformamida con vacío. Por purificación en un sistema AnaLogix Intelliflash (columna de 80 g, metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) se obtiene el (S)-3-(3-nitro-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (2,28 g, 46%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_6H_9N_3O_4$   $[M]^+$  = 187, observado  $[M+H]^+$  = 188.

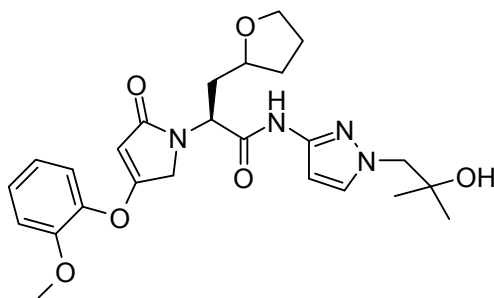
En un matraz agitador Parr se introducen el (S)-3-(3-nitro-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (2,28 g, 12,19 mmoles), paladio al 10 % sobre carbón activo (200 mg) y etanol (30 ml). Se coloca el matraz en el agitador Parr con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 5 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite, se lava con etanol y se concentra con vacío, obteniéndose el (S)-3-(3-amino-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (1,69 g, 88%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_6H_{11}N_3O_2$   $[M]^+$  = 157, observado  $[M+H]^+$  = 158.

Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 28, 210 mg, 0,58 mmoles) en diclorometano (10 ml) con cloruro de oxalilo (0,35 ml, 2M en diclorometano) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano (5 ml) y se trata con (S)-3-(3-amino-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (140 mg, 0,88 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (225 mg, 1,75 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con agua, ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (37 mg, 13%) en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{26}H_{34}N_4O_6$   $[M]^+$  = 498, observado  $[M+H]^+$  = 499; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,68-1,38 (m, 6 H), 1,47-1,86 (m, 7 H), 3,17-3,41 (m, 2 H), 3,63-3,97 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,03-4,15 (m, 2 H), 4,50 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,65-4,77 (m, 2 H), 4,88 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,92-7,06 (m, 1 H), 7,16-7,24 (m, 1 H), 7,23-7,36 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H).

#### Ejemplo 31

(S)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydrofuran-2-il)-propionamida



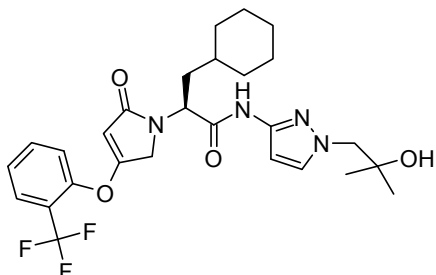


- 5 Se trata una solución de (L)-2-furilalanina (2,00 g, 12,89 mmoles) en metanol (30 ml) con trietilamina (1,96 g, 19,34 mmoles) y dicarbonato de di-t-butilo (3,09 g, 14,18 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C, en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose el ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-furan-2-il-propiónico (3,88 g, 100%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{12}H_{17}NO_5$   $[M]^+ = 255$ , observado  $[M+H]^+ = 256$ .
- 10 En un matraz agitador Parr se introduce el ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-furan-2-il-propiónico (3,88 g, 15,22 mmoles), óxido de platino (200 mg) y acetato de etilo (40 ml). Se coloca el matraz en el agitador Parr con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 5 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite, se lava con acetato de etilo y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propiónico (3,60 g, 91%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{12}H_{21}NO_5$   $[M]^+ = 259$ , observado  $[M+H]^+ = 260$ .
- 15 En un tubo sellado se calienta a 50°C durante 18 h una solución del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propiónico (3,60 g, 13,90 mmoles) en una solución metanólica saturada de cloruro de hidrógeno (30 ml). Se enfría la mezcla a 25°C y se concentra la solución a sequedad, obteniéndose el (S)-2-amino-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propionato de metilo, clorhidrato (2,20 g, 76%) en forma de aceite amarillo viscoso.
- 20 En atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada del (S)-2-amino-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propionato de metilo, clorhidrato (0,74 g, 3,50 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se le añade la trietilamina (360 mg, 3,59 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con trietilamina (360 mg, 3,59 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 26, 1,00 g, 3,18 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propionato de metilo (316 mg, 27%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{19}H_{23}NO_6$   $[M]^+ = 361$ , observado  $[M+H]^+ = 362$ .
- 25 30 A una mezcla agitada del (S)-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propionato de metilo (315 mg, 0,87 mmoles) en tetrahydrofurano (10 ml) y agua (3 ml) se le añade hidróxido de litio (48 mg, 1,13 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propiónico (176 mg, 58%) en forma de sólido ligeramente marrón: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{18}H_{21}NO_6$   $[M]^+ = 347$ , observado  $[M+H]^+ = 348$ .
- 35 40 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propiónico (90 mg, 0,26 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 45 mg, 0,29 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (140 mg, 0,31 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (100 mg, 0,78 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propionamida (45 mg, 36%) en forma de sólido amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{25}H_{32}N_4O_6$   $[M]^+ = 484$ , observado  $[M+H]^+ = 485$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,05 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,35-2,11 (m, 6 H), 3,54-3,79 (m, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H),
- 50 55

4,18-4,22 (2 x d, J = 18,0, 1 H), 4,45 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 4,77-4,91 (m, 1 H), 6,40-6,48 (m, 1 H), 6,95-7,06 (m, 1 H), 7,18-7,25 (m, 1 H), 7,25-7,36 (m, 2 H), 7,51-7,56 (m, 1 H), 10,70-10,73 (2 x s, 1H).

### Ejemplo 32

- 5 (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida



- 10 A una mezcla agitada de sodio metálico (340 mg, 14,81 mmoles) y etanol (20 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno el 2-hidroxi-benzotrifluoruro (2,20 g, 13,47 mmoles) y 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 26, 2,0 g, 13,47 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 1 h. Una vez completada la reacción se elimina el etanol con vacío y se añade agua (50 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se elimina el exceso de fenol lavando las fases acetato de etilo reunidas con una solución acuosa de hidróxido sódico al 5 % (2 X 50 ml). Se seca la solución de acetato de etilo con sulfato magnésico, se filtra, se concentra y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 3-(2-trifluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (540 mg, 16%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{13}H_{13}F_3O_3$   $[M]^+ = 274$ , observado  $[M+H]^+ = 275$ .

- 20 A una mezcla agitada del 3-(2-trifluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,15 g, 4,20 mmoles) y tetracloruro de carbono (20 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (0,75 g, 4,20 mmoles) y peróxido de benzoilo (0,11 g, 0,34 mmoles). Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 4-bromo-3-(2-trifluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (690 mg, 46%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{13}H_{12}BrF_3O_3$   $[M]^+ = 314$ , observado  $[M+H]^+ = 315$ .

- 30 A una mezcla agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo, clorhidrato (480 mg, 2,14 mmoles) y acetonitrilo (8 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la trietilamina (230 mg, 2,20 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con trietilamina (220 mg, 2,20 mmoles) y acetonitrilo (8 ml) y se calienta a 80°C, entonces se añade lentamente el 4-bromo-3-(2-trifluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (690 mg, 1,95 mmoles) en acetonitrilo (8 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (220 mg, 27%) en forma de aceite amarillo oscuro: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{21}H_{24}F_3NO_4$   $[M]^+ = 411$ , observado  $[M+H]^+ = 412$ .

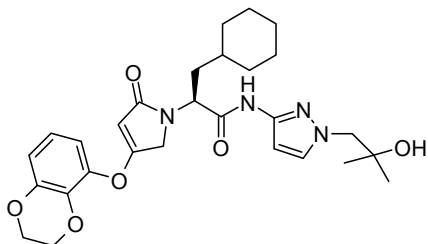
- 45 A una mezcla agitada magnéticamente de ((S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo en tetrahidrofurano (9 ml) y agua (3 ml) se le añade hidróxido de litio (30 mg, 0,68 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (145 mg, 70%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{20}H_{22}F_3NO_4$   $[M]^+ = 397$ , observado  $[M+H]^+ = 398$ .

- 50 Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (145 mg, 0,37 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 62 mg, 0,40 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (195 mg, 0,44 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (141 mg, 1,10 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla

reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-trifluor-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (54 mg, 28%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{27}H_{33}F_3N_4O_4$   $[M]^+ = 534$ , observado  $[M+H]^+ = 535$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,77-1,30 (m, 6 H), 1,04 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,63 (m, 7 H), 3,89 (s, 2 H), 4,18 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,91 (dd, J = 10,7, 5,3 Hz, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,47-7,57 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,81 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

### Ejemplo 33

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



A una mezcla agitada de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ol (1,00 g, 6,58 mmoles) y 2-butinoato de etilo (1,48 g, 13,16 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añade el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,00 g, 6,58 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 130°C durante 2 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se disuelve el residuo de nuevo en diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxi)-but-2-enoato de etilo (750 mg, 43%) en forma de aceite incoloro: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{14}H_{16}O_5$   $[M]^+ = 264$ , observado  $[M+H]^+ = 265$ .

A una mezcla agitada del 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxi)-but-2-enoato de etilo (0,75 g, 2,84 mmoles) y tetracloruro de carbono (25 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (0,56 g, 3,12 mmoles) y peróxido de benzoilo (0,08 g, 0,23 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 5 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxi)-but-2-enoato de etilo (770 mg, 79%) en forma de aceite transparente: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{14}H_{15}BrO_5$   $[M]^+ = 342$ , observado  $[M+H]^+ = 343$ .

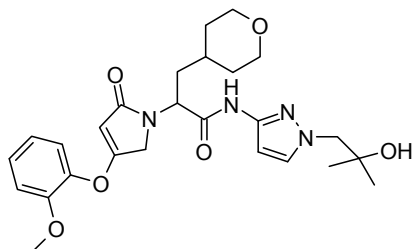
A una mezcla agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo, clorhidrato (0,55 g, 2,46 mmoles) y acetonitrilo (7 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (330 mg, 2,50 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (320 mg, 2,50 mmoles) y acetonitrilo (8 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxi)-but-2-enoato de etilo (0,77 g, 2,24 mmoles) en acetonitrilo (8 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (540 mg, 61%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{22}H_{27}NO_6$   $[M]^+ = 401$ , observado  $[M+H]^+ = 402$ .

A una mezcla agitada de (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (540 mg, 1,35 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (3 ml) se le añade el hidróxido de litio (74 mg, 1,75 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (430 mg, 83%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{21}H_{25}NO_6$   $[M]^+ = 387$ , observado  $[M+H]^+ = 388$ .

Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (200 mg, 0,52 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (81 mg, 0,52 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (75 mg, 0,54 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 88 mg, 0,57 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (117 mg, 43%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> = 524, observado [M+H]<sup>+</sup> = 525; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,74-1,33 (m, 6 H), 1,04 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,49-1,89 (m, 7 H), 3,89 (s, 2 H), 4,11 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,28 (s, 4 H), 4,52 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,84 (s, 1 H), 4,89 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,72-6,95 (m, 3 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

#### Ejemplo 34

N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida



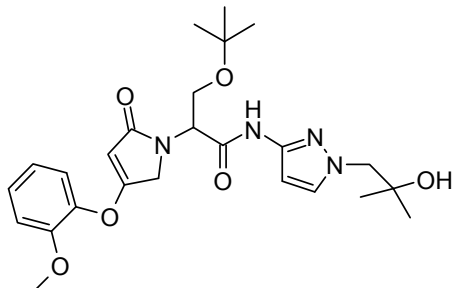
Se trata una solución del ácido 2-t-butoxicarbonilamino-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propiónico (500 mg, 1,83 mmoles) en diclorometano (15 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (285 mg, 1,85 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (260 mg, 1,92 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 312 mg, 2,01 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose el [1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidropiran-4-il)-etil]-carbamato de t-butilo (700 mg, 93%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 410, observado [M+H]<sup>+</sup> = 411.

Se trata una solución del [1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-carbamato de t-butilo (700 mg, 1,71 mmoles) en diclorometano (10 ml) con ácido trifluoroacético (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 30 min y se concentra, obteniéndose la sal trifluoroacetato de la 2-amino-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida (720 mg, 99%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>-CF<sub>3</sub>COOH [M]<sup>+</sup> = 310, observado [M+H]<sup>+</sup> = 311.

A una mezcla agitada de la 2-amino-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida, sal del ácido trifluoroacético (300 mg, 0,70 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (95 mg, 0,74 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (90 mg, 0,74 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 26, 1,00 g, 3,18 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 80 % en hexanos), obteniéndose la N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida (34 mg, 11%) en forma de sólido ligeramente marrón: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> = 498, observado [M+H]<sup>+</sup> = 499; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,05 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,11-1,50 (m, 3 H), 1,50-1,91 (m, 4 H), 3,08-3,33 (m, 2 H), 3,81 (ancha s, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 4,16 (m, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,53 (d, J = 18,2 Hz, 2 H), 4,68 (s, 2 H), 4,71 (s, 1 H), 4,91 (dd, J = 10,7, 4,4 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,01 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1 H), 7,17-7,24 (m, 1 H), 7,26-7,34 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

**Ejemplo 35**

3-t-butoxi-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida



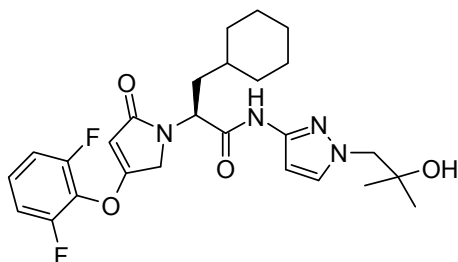
5 A una mezcla agitada del (S)-2-amino-3-t-butoxi-propionato de metilo, clorhidrato (740 mg, 3,50 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la trietilamina (365 mg, 3,61 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con trietilamina (360 mg, 3,60 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 26, 1,0 g, 3,18 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el 3-t-butoxi-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (292 mg, 25%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> = 363, observado [M+H]<sup>+</sup> = 364.

20 A una mezcla agitada del 3-t-butoxi-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (290 mg, 0,80 mmoles) en tetrahidrofurano (9 ml) y agua (3 ml) se le añade el hidróxido de litio (44 mg, 1,04 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido 3-t-butoxi-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (212 mg, 76%) en forma de sólido ligeramente marrón: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> = 349, observado [M+H]<sup>+</sup> = 350.

30 Se trata una solución del ácido 3-t-butoxi-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (100 mg, 0,29 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (45 mg, 0,29 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (40 mg, 0,30 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 50 mg, 0,32 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la 3-t-butoxi-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (45 mg, 32%) en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> = 486, observado [M+H]<sup>+</sup> = 487; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,05 (s, 6 H), 1,12 (s, 9 H), 3,64-3,78 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,15 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,45 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,73 (s, 1 H), 4,80 (dd, J = 7,1, 4,7 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,94-7,09 (m, 1 H), 7,13-7,39 (m, 3 H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 10,64 (s, 1 H).

**Ejemplo 36**

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



A una mezcla agitada de 2,6-difluorfenol (1,00 g, 7,69 mmoles) y 2-butinoato de etilo (1,72 g, 15,31 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añade el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,17 g, 7,69 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 130°C durante 2 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se disuelve el residuo de nuevo en diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 3-(2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,56 g, 84%) en forma de aceite incoloro: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> = 242, observado [M+H]<sup>+</sup> = 243.

A una mezcla agitada del 3-(2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,56 g, 6,45 mmoles) y tetracloruro de carbono (25 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (1,26 g, 7,09 mmoles) y peróxido de benzoílo (0,17 g, 0,52 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 5 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 4-bromo-3-(2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,66 g, 81%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrF<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> = 320, observado [M+H]<sup>+</sup> = 321.

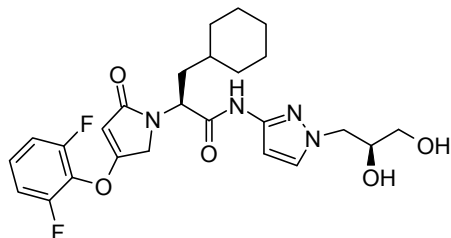
A una mezcla agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo, clorhidrato (1,26 g, 5,71 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (0,75 g, 5,80 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (750 mg, 5,80 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,66 g, 5,19 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (980 mg, 50%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 379, observado [M+H]<sup>+</sup> = 380.

A una mezcla agitada del (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (981 mg, 2,59 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (3 ml) se le añade el hidróxido de litio (140 mg, 3,36 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (700 mg, 74%) en forma de sólido ligeramente marrón: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 365, observado [M+H]<sup>+</sup> = 366.

Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (200 mg, 0,55 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (86 mg, 0,55 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (80 mg, 0,58 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 95 mg, 0,60 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (197 mg, 72%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 502, observado [M+H]<sup>+</sup> = 503; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,77-1,35 (m, 6 H), 1,04 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,48-1,85 (m, 7 H), 3,89 (s, 2 H), 4,26 (d, J = 18,8 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 18,8 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,90 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,20-7,50 (m, 3 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

**Ejemplo 37**

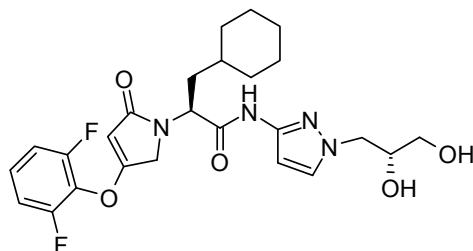
(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



5 Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 36, 200 mg, 0,55 mmoles) en diclorometano (10 ml) con cloruro de oxalilo (0,33 ml, 2M en diclorometano) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano (5 ml) y se trata con (S)-3-(3-amino-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (obtenido del modo descrito en el ejemplo 30, 103 mg, 0,66 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (215 mg, 1,64 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con agua, ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (113 mg, 43%) en forma de sólido ligeramente amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 504, observado [M+H]<sup>+</sup> = 505; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,71-1,35 (m, 6 H), 1,50-1,86 (m, 7 H), 3,18-3,43 (m, 2 H), 3,66-3,97 (m, 2 H), 4,09 (dd, J = 13,1, 3,5 Hz, 1 H), 4,27 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J = 10,1, 5,3 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,24-7,51 (m, 3 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

**Ejemplo 38**

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



25 Se trata una solución del 3-nitro-1H-pirazol (obtenido del modo descrito en el ejemplo 5, 3,00 g, 26,55 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 ml) con carbonato potásico sólido (5,50 g, 39,82 mmoles) y (S)-(-)-glicidol (3,93 g, 53,10 mmoles), se introduce en un tubo sellado y se calienta a 100°C durante 1 h en un baño de aceite. Pasado este tiempo se elimina la N,N-dimetilformamida con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) se obtiene el (R)-3-(3-nitro-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (3,17 g, 64%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 187, observado [M+H]<sup>+</sup> = 188.

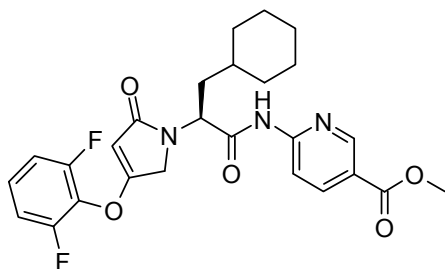
30 En un matraz agitador Parr se introducen el (R)-3-(3-nitro-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (3,17 g, 16,95 mmoles), paladio al 10 % sobre carbón activo (200 mg) y etanol (30 ml). Se coloca el matraz en el agitador Parr con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 5 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite, se lava con etanol y se concentra con vacío, obteniéndose el (R)-3-(3-amino-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (2,60 g, 98%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> = 157, observado [M+H]<sup>+</sup> = 158.

35 Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 36, 200 mg, 0,55 mmoles) en diclorometano (10 ml) con cloruro de oxalilo (0,33 ml, 2M en diclorometano) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano (5 ml) y se trata con (R)-3-(3-amino-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (103 mg, 0,66 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (215 mg, 1,64 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno

durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con agua, ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (140 mg, 51%) en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 504, observado [M+H]<sup>+</sup> = 505; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,83-1,30 (m, 6 H), 1,49-1,82 (m, 7 H), 3,19-3,33 (m, 2 H), 3,68-3,94 (m, 2 H), 4,09 (dd, J = 13,6, 3,9 Hz, 1 H), 4,27 (d, J = 18,9 Hz, 1 H), 4,63 (d, J = 18,9 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J = 10,4, 5,0 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,25-7,49 (m, 3 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

#### Ejemplo 39

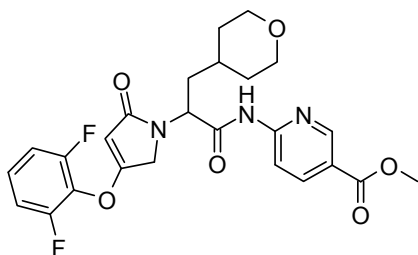
6-((S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionilamino)-nicotinato de metilo



Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (obtenido en el ejemplo 36, 90 mg, 0,25 mmoles) en diclorometano (10 ml) con hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (138 mg, 0,30 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (95 mg, 0,74 mmoles) y 6-aminonicotinato de metilo (45 mg, 0,30 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el 6-((S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionilamino)-nicotinato de metilo (49 mg, 40%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 499, observado [M+H]<sup>+</sup> = 500; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,85-1,35 (m, 6 H), 1,49-1,88 (m, 7 H), 3,86 (s, 3 H), 4,31 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,63 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 5,03 (m, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 7,30-7,52 (m, 3 H), 8,16 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1 H), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 11,32 (s, 1 H).

#### Ejemplo 40

6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo



En un tubo sellado se calienta a 50°C durante 18 h una solución del ácido 2-t-butoxicarbonilamino-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propiónico (1,00 g, 3,66 mmoles) en una solución metanólica saturada de cloruro de hidrógeno (30 ml). Se enfría la mezcla a 25°C y se concentra la solución a sequedad, obteniéndose el 2-amino-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionato de metilo, clorhidrato (620 mg, 76%) en forma de sólido blanco.

A una mezcla agitada del 2-amino-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionato de metilo, clorhidrato (620 mg, 2,77 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (0,41 g, 3,15 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (410 mg, 3,15 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 36, 810 mg, 2,52 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una



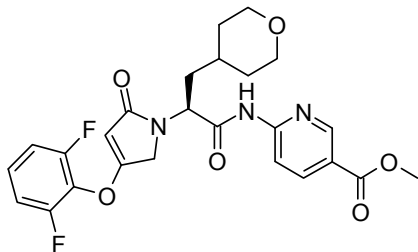
solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionato de metilo (210 mg, 22%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{19}H_{21}F_2NO_5$   $[M]^+$  = 381, observado  $[M+H]^+$  = 382.

A una mezcla agitada del 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionato de metilo (200 mg, 0,53 mmoles) en tetrahydrofurano (10 ml) y agua (3 ml) se le añade el hidróxido de litio (26 mg, 0,63 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propiónico (155 mg, 80%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{18}H_{19}F_2NO_5$   $[M]^+$  = 367, observado  $[M+H]^+$  = 368.

Se trata una solución del ácido 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propiónico (155 mg, 0,42 mmoles) en diclorometano (10 ml) con hexafluorofosfato de bromotripirrolidino (240 mg, 0,051 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (165 mg, 0,127 mmoles) y 6-aminonicotinato de metilo (80 mg, 0,51 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el 6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo (110 mg, 55%), en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{25}H_{25}F_2N_3O_6$   $[M]^+$  = 501, observado  $[M+H]^+$  = 502; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,20-1,95 (m, 7 H), 3,11-3,32 (m, 2 H), 3,70-3,92 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 4,37 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,98-5,12 (m, 2 H), 7,30-7,51 (m, 3 H), 8,13-8,20 (m, 1 H), 8,28 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 11,33 (s, 1 H).

#### Ejemplo 41

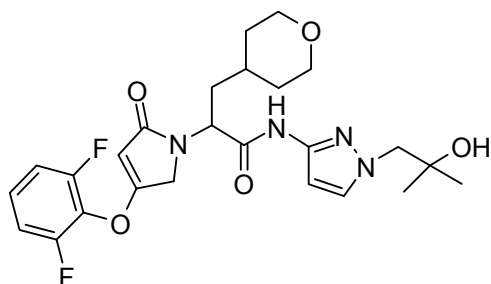
(S)-6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo



Por separación de los enantiómeros del 6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 40) mediante cromatografía de líquidos supercríticos en una columna SFC DAICEL OJ, 20% de metanol como modificador de fase móvil, 70 ml/min, se obtiene el (S)-6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo (29 mg) en forma de sólido blanco. LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{25}H_{25}F_2N_3O_6$   $[M]^+$  = 501, observado  $[M+H]^+$  = 502.

#### Ejemplo 42

2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida

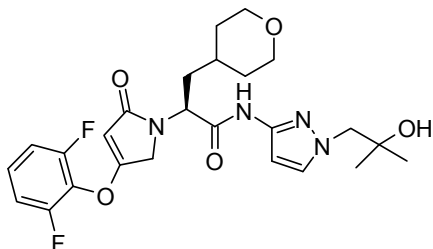


Se trata una solución del ácido 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 40, 200 mg, 0,54 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dime-

tilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (85 mg, 0,55 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (80 mg, 0,57 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 101 mg, 0,65 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida (186 mg, 68%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{25}H_{30}F_2N_4O_5$   $[M]^+ = 504$ , observado  $[M+H]^+ = 505$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,05 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,11-1,52 (m, 3 H), 1,52-1,74 (m, 3 H), 1,74-1,88 (m, 1 H), 3,07-3,32 (m, 2 H), 3,75-3,87 (m, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,33 (d, J = 19,0 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 19,0 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,91 (dd, J = 10,6, 4,5 Hz, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 6,45 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,26-7,51 (m, 3 H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 10,83 (s, 1 H).

#### Ejemplo 43

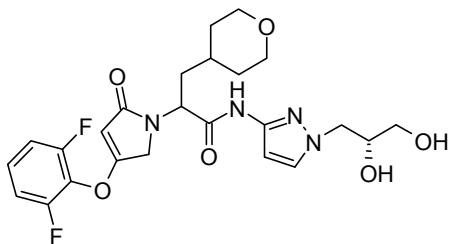
(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida



Por separación de los enantiómeros de la 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 42) mediante cromatografía de líquidos supercríticos en una columna SFC DAICEL OD, 20% de isopropanol como modificador de fase móvil, 200 ml/min, se obtiene la (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida (64 mg) en forma de sólido blanco. LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{25}H_{30}F_2N_4O_5$   $[M]^+ = 504$ , observado  $[M+H]^+ = 505$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,03 (s, 3 H), 1,04 (ancha s, 3 H), 1,12-1,30 (m, 2 H), 1,34 (ancha s, 1 H), 1,51-1,72 (m, 3 H), 1,71-1,89 (m, 1 H), 3,10-3,30 (m, 2 H), 3,66-3,85 (m, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 4,31 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,50-4,73 (m, 2 H), 4,89 (dd, J = 10,9, 4,5 Hz, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,23-7,49 (m, 3 H), 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

#### Ejemplo 44

2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida

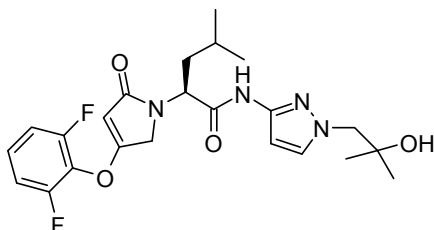


Se trata una solución del ácido 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 40, 200 mg, 0,55 mmoles) en diclorometano (10 ml) con cloruro de oxalilo (0,33 ml, 2M en diclorometano) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano (5 ml) y se trata con (R)-3-(3-amino-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (obtenido del modo descrito en el ejemplo 38, 103 mg, 0,66 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (210 mg, 1,63 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con agua, ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida (25 mg, 9%) en forma de sólido ligeramente amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{24}H_{28}F_2N_4O_6$   $[M]^+ = 506$ , observado  $[M+H]^+ = 507$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,07-1,47 (m, 3 H), 1,49-1,71 (m, 3 H), 1,71-1,86 (m, 1 H), 3,06-3,30 (m, 4 H), 3,67-3,90 (m, 4 H), 4,07 (dd, J = 13,6,

3,8 Hz, 1 H), 4,31 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,70 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,6, 4,7 Hz, 1 H), 4,93 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,39 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,26-7,49 (m, 3 H), 7,52 (ancha s, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

#### 5 Ejemplo 45

[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



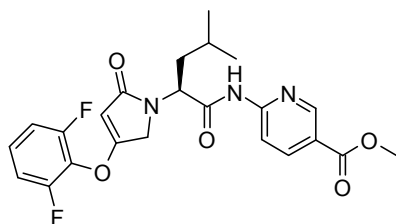
A una mezcla agitada del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (1,25 g, 6,88 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (900 mg, 7,00 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (900 mg, 7,00 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 36, 2,00 g, 6,25 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (900 mg, 42%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 339, observado [M+H]<sup>+</sup> = 340.

A una mezcla agitada del (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (900 mg, 2,65 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (3 ml) se le añade el hidróxido de litio (135 mg, 3,19 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (710 mg, 82%) en forma de sólido amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 325, observado [M+H]<sup>+</sup> = 326.

Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (100 mg, 0,31 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (48 mg, 0,31 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (45 mg, 0,32 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 60 mg, 0,37 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (56 mg, 39%) en forma de sólido ligeramente amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 462, observado [M+H]<sup>+</sup> = 463; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,05 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,11-1,52 (m, 3 H), 1,52-1,74 (m, 3 H), 1,74-1,88 (m, 1 H), 3,07-3,32 (m, 2 H), 3,75-3,87 (m, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,33 (d, J = 19,0 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 19,0 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,91 (dd, J = 10,6, 4,5 Hz, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 6,45 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,26-7,51 (m, 3 H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 10,83 (s, 1 H).

#### Ejemplo 46

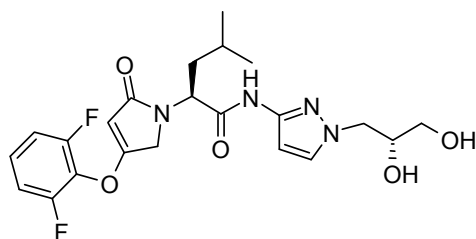
6-[(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino]-nicotinato de metilo



Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 45, 200 mg, 0,62 mmoles) en diclorometano (10 ml) con hexafluorofosfato de bromotripirrolidino fosfonio (345 mg, 0,74 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (240 mg, 1,85 mmoles) y 6-aminonicotinato de metilo (115 mg, 0,74 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el 6-((S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-nicotinato de metilo (57 mg, 20%) en forma de sólido ligeramente amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{23}H_{23}F_2N_3O_5$   $[M]^+ = 459$ , observado  $[M+H]^+ = 460$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,39-1,74 (m, 2 H), 1,73-1,92 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 4,32 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,95-5,05 (m, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 7,25-7,53 (m, 3 H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1 H), 8,87 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 11,34 (s, 1 H).

#### Ejemplo 47

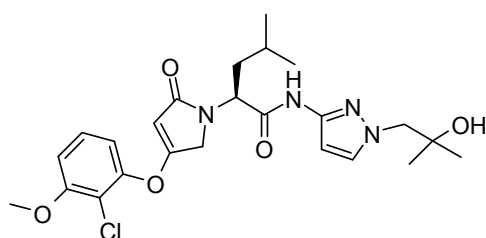
[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 45, 200 mg, 0,62 mmoles) en diclorometano (10 ml) con cloruro de oxalilo (0,37 ml, 2M en diclorometano) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano (5 ml) y se trata con (R)-3-(3-amino-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (obtenido del modo descrito en el ejemplo 38, 116 mg, 0,74 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (240 mg, 1,85 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con agua, ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (120 mg, 42%) en forma de sólido ligeramente marrón: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{22}H_{26}F_2N_4O_5$   $[M]^+ = 464$ , observado  $[M+H]^+ = 465$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,34-1,85 (m, 3 H), 3,18-3,32 (m, 2 H), 3,64-3,94 (m, 2 H), 4,09 (dd, J = 13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,28 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,87 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,41 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,24-7,50 (m, 3 H), 7,53 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

#### Ejemplo 48

[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una mezcla agitada de 2-cloro-3-metoxifenol (1,00 g, 6,31 mmoles) y 2-butinoato de etilo (1,42 g, 12,62 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añade el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (960 mg, 6,31 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 130°C durante 2 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se disuelve el residuo de nuevo en diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 3-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,00 g, 58%) en forma de aceite incoloro: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{13}H_{15}ClO_4$   $[M]^+$  = 270, observado  $[M+H]^+$  = 271.

A una mezcla agitada del 3-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,00 g, 3,70 mmoles) y tetracloruro de carbono (20 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (0,76 g, 4,07 mmoles) y peróxido de benzoílo (0,10 g, 0,30 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 5 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 4-bromo-3-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,52 g, 84%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{13}H_{14}BrClO_4$   $[M]^+$  = 348, observado  $[M+H]^+$  = 349.

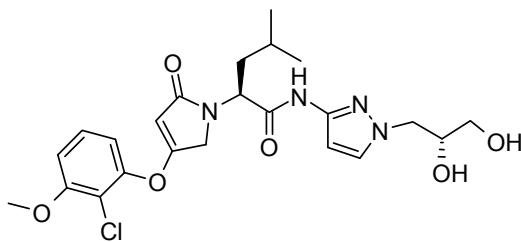
A una mezcla agitada del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (0,86 g, 4,73 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (650 mg, 4,65 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (650 mg, 4,65 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,50 g, 4,30 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidropirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (540 mg, 34%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{18}H_{22}ClNO_5$   $[M]^+$  = 367, observado  $[M+H]^+$  = 368.

A una mezcla agitada del (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidropirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (540 mg, 1,47 mmoles) en tetrahidrofurano (9 ml) y agua (3 ml) se le añade el hidróxido de litio (75 mg, 1,76 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidropirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (435 mg, 84%) en forma de sólido amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{17}H_{20}ClNO_5$   $[M]^+$  = 353, observado  $[M+H]^+$  = 354.

Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidropirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (200 mg, 0,57 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (96 mg, 0,62 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (80 mg, 0,60 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008021032, ejemplo 80, 105 mg, 0,68 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidropirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (198 mg, 71%) en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{24}H_{31}ClN_4O_5$   $[M]^+$  = 490, observado  $[M+H]^+$  = 491; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,43 (ancha s, 1 H), 1,48-1,65 (m, 1 H), 1,68-1,84 (m, 1 H), 3,89 (ancha s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,19 (d, J = 18,6 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 18,6 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,89 (dd, J = 10,9, 4,8 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

#### Ejemplo 49

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidropirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una solución de 3-nitro-1H-pirazol (obtenido del modo descrito en el ejemplo 5, 12,0 g, 106 mmoles) en N,N-dimetilformamida (150 ml) con para-toluenosulfonato de (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil (25,5 g, 89,0 mmoles) y carbonato potásico (24,5 g, 178 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 90°C durante 6 h en atmósfera de nitrógeno. Pasado este tiempo se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico, se filtra, se enjuaga y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash ISCO (128 g, acetato de etilo del 5 al 30 % en hexanos) se obtiene el 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-3-nitro-1H-pirazol (14,5 g, 73%) en forma de aceite ligeramente amarillo.

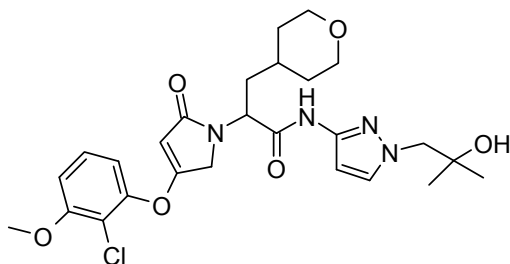
Se diluye el 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-3-nitro-1H-pirazol (14,5 g, 63,8 mmoles) en 60 ml de etanol y se le añade paladio al 10 % sobre carbón (1,4 g). Se hidrogena la mezcla en un aparato Parr con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 16 h. Se filtra la mezcla y se elimina el disolvente, obteniéndose el producto, la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (12,4 g, 98%) en forma de aceite amarillo pálido. LR-EM-ES m/z calculado para  $C_9H_{15}N_3O_2$   $[M]^+ = 197$ , observado  $[M+H]^+ = 198$ . RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 3,70 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1 H), 3,85-4,02 (m, 3 H), 4,28 (quin, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 5,36 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 2,1 Hz, 1 H).

Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 48, 250 mg, 0,71 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (120 mg, 0,78 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (100 mg, 0,74 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (167 mg, 0,85 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (154 mg, 41%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{26}H_{33}ClN_4O_6$   $[M]^+ = 532$ , observado  $[M+H]^+ = 533$ .

Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (150 mg, 0,28 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (123 mg, 88%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{23}H_{29}ClN_4O_6$   $[M]^+ = 492$ , observado  $[M+H]^+ = 493$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,37-1,50 (m, 1 H), 1,50-1,66 (m, 1 H), 1,66-1,84 (m, 1 H), 3,18-3,42 (m, 2 H), 3,69-3,89 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,09 (dd, J = 13,3, 3,6 Hz, 1 H), 4,19 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

#### 50 Ejemplo

2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida



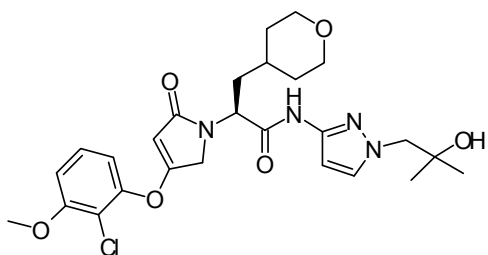
A una mezcla agitada de 2-amino-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionato de metilo, clorhidrato (0,90 g, 4,73 mmoles) y acetonitrilo (15 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (600 mg, 4,65 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (600 mg, 4,65 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 48, 1,30 g, 3,73 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionato de metilo (620 mg, 40%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> = 409, observado [M+H]<sup>+</sup> = 410.

A una mezcla agitada del 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionato de metilo (615 mg, 1,50 mmoles) en tetrahidrofurano (9 ml) y agua (3 ml) se le añade el hidróxido de litio (76 mg, 1,80 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propiónico (465 mg, 78%) en forma de sólido amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> = 395, observado [M+H]<sup>+</sup> = 396.

Se trata una solución del ácido 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propiónico (200 mg, 0,51 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (86 mg, 0,56 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (72 mg, 0,53 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008021032, ejemplo 80, 94 mg, 0,61 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se secan con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida (166 mg, 62%), en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> = 532, observado [M+H]<sup>+</sup> = 533; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,04 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,13-1,30 (m, 2 H), 1,37 (ancha s, 1 H), 1,55-1,73 (m, 3 H), 1,72-1,87 (m, 1 H), 3,13-3,31 (m, 2 H), 3,74-3,87 (m, 2 H), 3,89 (ancha s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,24 (d, J = 18,6 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 18,6 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,92 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

#### Ejemplo 51

(S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida



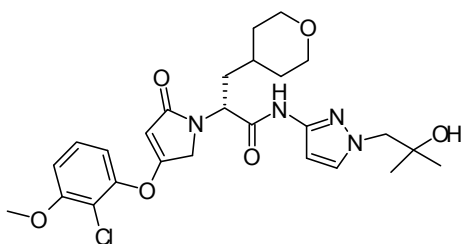
Por separación de los enantiómeros de la 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 50)

mediante cromatografía de líquidos supercríticos en una columna SFC KROMASIL OD, 20% de metanol como modificador de fase móvil, 70 ml/min, se obtiene la (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida (60 mg) en forma de sólido blanco. LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{26}H_{33}ClN_4O_6$   $[M]^+ = 532$ , observado  $[M+H]^+ = 533$ .

5

**Ejemplo 52**

(R)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida

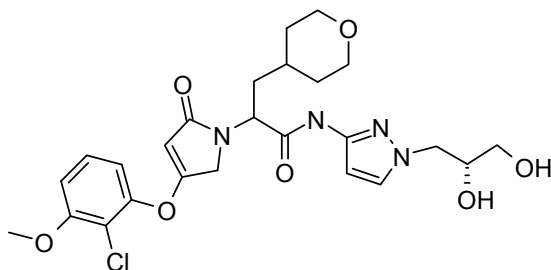


10 Por separación de los enantiómeros de la 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida mediante cromatografía de líquidos supercríticos en una columna SFC KROMASIL OD, 20% de metanol como modificador de fase móvil, 70 ml/min, se obtiene la (R)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida (45 mg) en forma de sólido blanco. LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{26}H_{33}ClN_4O_6$   $[M]^+ = 532$ , observado  $[M+H]^+ = 533$ .

15

**Ejemplo 53**

2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida



20

Se trata una solución del ácido 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 50, 200 mg, 0,51 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (86 mg, 0,56 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (72 mg, 0,53 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida en el ejemplo 49, 120 mg, 0,61 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida (285 mg, 98%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{28}H_{35}ClN_4O_7$   $[M]^+ = 574$  observado  $[M+H]^+ = 575$ .

25

30

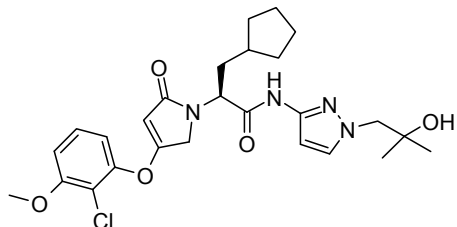
35 Se trata una solución de 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida (285 mg, 0,50 mmoles) en tetrahydrofurano (10 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida (87 mg, 33%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{25}H_{31}ClN_4O_7$   $[M]^+ = 534$ , observado  $[M+H]^+ = 535$ ; RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 10,77 (s, 1 H), 7,54 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 4,88-4,93 (m, 1 H), 4,93 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,70 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,59 (dd, J = 18,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,24 (d, J = 18,8 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,5, 3,9 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,72-3,90 (m, 4 H), 3,14-3,32 (m, 4 H), 1,73-1,85 (m, 1 H), 1,55-1,73 (m, 3 H), 1,31-1,43 (m, 1 H), 1,14-1,32 (m, 2 H).

45



**Ejemplo 54**

(S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



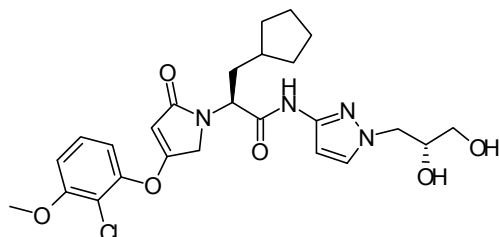
5 A una mezcla agitada del (S)-2-amino-3-ciclopentil-propionato de metilo, clorhidrato (obtenido en el ejemplo 1, 980 mg, 4,73 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (0,60 g, 4,65 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (600 mg, 4,65 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo  
10 descrito en el ejemplo 48, 1,50 g, 4,30 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-propionato de metilo (1,02 g, 60%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 393, observado [M+H]<sup>+</sup> = 394.

20 A una mezcla agitada del (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-propionato de metilo (1,0 g, 2,54 mmoles) en tetrahidrofurano (9 ml) y agua (3 ml) se le añade el hidróxido de litio (0,13 g, 3,05 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-propiónico (850 mg, 88%) en forma de sólido amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 379, observado [M+H]<sup>+</sup> = 380.

30 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-propiónico (200 mg, 0,53 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (90 mg, 0,58 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (75 mg, 0,55 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008021032, ejemplo 80, 94 mg, 0,61 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (147 mg, 54%) en forma de sólido ligeramente amarillo: RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,04 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,08-1,95 (m, 11 H), 3,89 (ancha s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,81-4,87 (m, 1 H), 6,45 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

**Ejemplo 55**

45 (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida

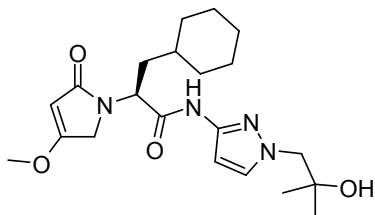


Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 54, 200 mg, 0,53 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (90 mg, 0,58 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (75 mg, 0,55 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 125 mg, 0,63 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-ciclopentil-propionamida (207 mg, 70%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> = 558 observado [M+H]<sup>+</sup> = 559.

Se trata una solución de la (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-ciclopentil-propionamida (205 mg, 0,37 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (162 mg, 85%) en forma de sólido ligeramente amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> = 518, observado [M+H]<sup>+</sup> = 519; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,02-1,20 (m, 1 H), 1,20-1,37 (m, 1 H), 1,38-1,93 (m, 9 H), 3,20-3,33 (m, 2 H), 3,69-3,89 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,05-4,15 (m, 1 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,72 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,77-4,86 (m, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

#### Ejemplo 56

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



Se trata una suspensión del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo, clorhidrato (3,91 g, 17,63 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) con trietilamina (2,5 ml, 17,93 mmoles). Se calienta la mezcla a 60°C y se mantiene a esta temperatura durante 0,25 h. Después se añade más trietilamina (2,0 ml, 14,35 mmoles) y a continuación por goteo el 4-cloro-3-metoxi-(E)-2-butenato de metilo (2,32 g, 14,1 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Se calienta la mezcla a reflujo colocándola dentro de un baño de aceite precalentado y mantenido a 100°C durante 3 h, en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la mezcla a 0°C y se filtra el clorhidrato de trietilamonio precipitado. Después de la separación acuosa en medio ácido, se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo de 0 % al 10 % en hexanos), obteniéndose el (S)-3-ciclohexil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionato de metilo (950 mg, 19%) en forma de aceite ligeramente amarillo.

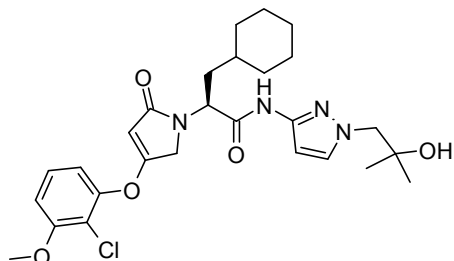
Se trata una solución que contiene el (S)-3-ciclohexil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionato de metilo (160 mg, 0,57 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (26 mg, 1,08 mmoles) en agua (3 ml). Se agita la mezcla a 25°C durante 2,5 h. Se acidifica la mezcla con ácido clorhídrico acuoso 2N. Se extrae la mezcla con diclorometano (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (145 mg, 95%) en forma de sólido blanco mate.

En atmósfera de nitrógeno se agita a 23°C durante 18 h una solución del ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (138 mg, 0,52 mmoles), 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 98 mg, 0,63 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (326 mg, 0,75 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (200 mg, 1,54 mmoles) en diclorometano (10 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g gel de sílice; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (123 mg, 59%) en forma de espuma blanca; LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 404, observado [M+H]<sup>+</sup> = 405; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 0,78-1,31 (m, 7 H), 1,15 (s, 6 H), 1,55-1,77 (m, 5 H), 1,77-1,95 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,87 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,05

(d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,92 (dd, J = 9,5, 5,9 Hz, 1 H), 5,14 (s, 1 H), 6,67 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,72 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 57

5 (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



10 A una mezcla agitada de sodio metálico (340 mg, 14,81 mmoles) y etanol (20 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno el 2-cloro-3-metoxi fenol (2,16 g, 13,37 mmoles) y 3-cloro-but-2-enoato de etilo (2,2 g, 13,37 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 1 h. Una vez completada la reacción se elimina el etanol con vacío y se añade agua (50 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se elimina el exceso de fenol lavando las fases acetato de etilo reunidas con una solución de hidróxido sódico al 5 % (2 x 50 ml). Se seca la solución de acetato de etilo con sulfato magnésico, se filtra, se concentra y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el 3-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,61 g, 44,5%) en forma de aceite transparente: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ClO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 270, observado [M+H]<sup>+</sup> = 271.

20 A una mezcla agitada de 3-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,52 g, 5,6 mmoles) y tetracloruro de carbono (25 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (1,7 g, 9,44 mmoles) y peróxido de benzoilo (0,26 g, 0,77 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 18 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se separa la succinimida por filtración y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el 4-bromo-3-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,6 g, 81%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrClO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 349, observado [M+H]<sup>+</sup> = 350.

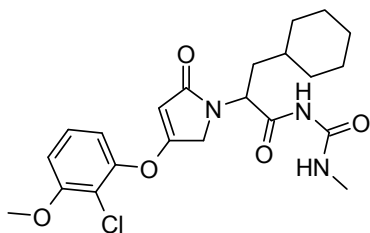
30 Se trata una solución del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-ciclohexil-propiónico (2,0 g, 7,4 mmoles) en diclorometano (25 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,16 g, 7,44 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (1,05 g, 7,74 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se le añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 1,26 g, 8,11 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la separación acuosa se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el {(S)-2-ciclohexil-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]carbamoil]-etil}-carbamato de t-butilo (610 mg, 20%) en forma de sólido blanco.

35 Se trata una solución del {(S)-2-ciclohexil-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]carbamoil]-etil}-carbamato de t-butilo (0,61 g 1,5 mmoles) en diclorometano (10 ml) con ácido trifluoroacético (5 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentra, obteniéndose la (S)-2-amino-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida, trifluoroacetato (630 mg, 100%) en forma de sólido blanco.

40 Se calienta a reflujo una solución del trifluoroacetato de la (S)-2-amino-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (96 mg 0,30 mmoles) en acetonitrilo (8 ml) con trietilamina (34 mg, 0,34 mmoles) durante 0,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se separa por filtración el trifluoroacetato de trietilamonio precipitado y se trasvasa la solución a un reactor de microondas. Se trata la mezcla reaccionante con 4-bromo-3-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (99 mg, 0,28 mmoles) y en el reactor de microondas Emery Reaction Optimizer se calienta a 140°C durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se diluye con diclorometano. Después de la separación acuosa se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (37 mg, 25%) en forma de sólido ligeramente anaranjado: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 531,2369, observado = 531,2369; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,01-1,22 (m, 4 H), 1,04 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,49-1,88 (m, 9 H), 3,89 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,18 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,86-4,95 (m, 1 H), 6,44 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

#### Ejemplo 58

55 1-{2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionil}-3-metil-urea

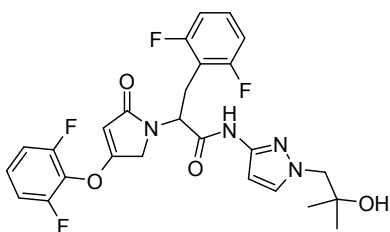


Se calienta a reflujo una solución del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo, clorhidrato (144 mg, 0,64 mmoles) en acetonitrilo (6 ml) con trietilamina (136 mg, 1,34 mmoles) durante 0,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se filtra el clorhidrato de trietilamonio precipitado. Se trasvasa la solución del acetoneitrilo a un reactor de microondas del tipo Emry Optimizer, se le añade el 4-bromo-3-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido en el ejemplo 57, 206 mg, 0,58 mmoles) y se calienta a 140°C durante 1,75 h. Después de la separación acuosa se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 4 g; acetato de etilo del 0 % al 60 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionato de metilo (63 mg, 27%) en forma de aceite ligeramente anaranjado.

En un reactor de microondas Emry Optimizer se calienta una solución de (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionato de metilo (63 mg, 0,15 mmoles) en metanol (2 ml) a 140°C durante 2 h, en presencia de N-metilurea (33 mg, 0,46 mmoles) y una solución de metóxido magnésico al 8 % en metanol (6 ml, 490 mg, 0,45 mmoles). Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 4 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la 1-[2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionil]-3-metil-urea (6 mg, 9%) en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{22}H_{28}ClN_3O_5$   $[M+H]^+$  = 450,1790, observado = 450,2153; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 0,76-1,96 (m, 13 H), 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 4,09 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,31 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,67 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 6,25 (ancha s, 1 H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,22-7,33 (m, 1 H).

#### Ejemplo 59

2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluor-fenil)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida



A una mezcla agitada de 2-amino-3-(2,6-difluor-fenil)-propionato de etilo (0,26 g, 1,02 mmoles) y acetonitrilo (5 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (280 mg, 2,14 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (600 mg, 4,65 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) y se calienta a 100°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 36, 300 mg, 0,93 mmoles) en acetonitrilo (5 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 4 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluor-fenil)-propionato de etilo (110 mg, 28%) en forma de aceite rojo-anaranjado: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{20}H_{15}F_4NO_4$   $[M]^+$  = 409, observado  $[M+H]^+$  = 410.

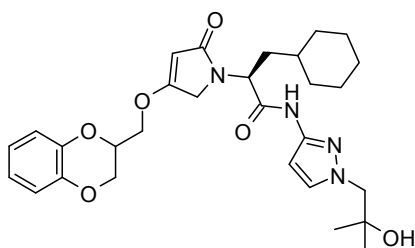
Se trata una solución que contiene 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluor-fenil)-propionato de etilo (96 mg, 0,23 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (12 mg, 0,27 mmoles) en agua (2 ml). Se agita la mezcla a 25°C durante 3 h y se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 2N. Se extrae la mezcla con diclorometano (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran, obteniéndose el ácido 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluor-fenil)-propiónico (90 mg, 100%) en forma de sólido blanco mate. LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{19}H_{13}F_4NO_4$   $[M]^+$  = 395, observado  $[M+H]^+$  = 396.

En atmósfera de nitrógeno se agita a 23°C durante 18 h una solución del ácido 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluor-fenil)-propiónico (86 mg, 0,21 mmoles), 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol

(obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008021032, ejemplo 80, 39,7 mg, 0,26 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (105 mg, 0,23 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (83 mg, 0,64 mmoles) en diclorometano (6 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g de gel de sílice; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluor-fenil)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida (48 mg, 42%) en forma de espuma blanca: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{26}H_{24}F_4N_4O_4$   $[M+H]^+$  = 533,1807, observado = 533,1807; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,04 (s, 6 H), 3,05-3,28 (m, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 4,38 (ancha s, 2 H), 4,67 (s, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 5,00-5,10 (m, 1 H), 6,47 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,95-7,09 (m, 2 H), 7,22-7,50 (m, 4 H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

#### Ejemplo 60

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida



A una mezcla agitada de (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol (1,01 g, 5,90 mmoles) y 2-butinoato de etilo (820 mg, 7,08 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añade la tri-n-butilfosfina (0,25 g, 1,18 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el (E)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-but-2-enoato de etilo (660 mg, 40%) en forma de aceite incoloro: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{15}H_{18}O_5$   $[M]^+$  278, observado  $[M+H]^+$  279.

A una mezcla agitada del (E)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-but-2-enoato de etilo (0,66 g, 2,33 mmoles) y tetracloruro de carbono (10 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (0,63 g, 3,50 mmoles) y peróxido de benzoílo (0,11 g, 0,35 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 2 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-but-2-enoato de etilo (650 mg, 78%) en forma de aceite incoloro: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{15}H_{17}BrO_5$   $[M]^+$  = 357, observado = 358  $[M+H]^+$ .

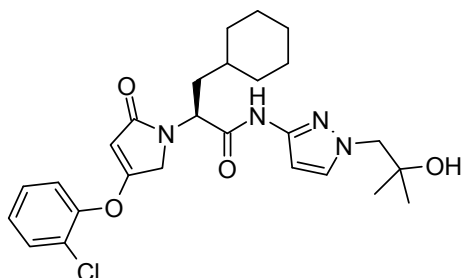
A una mezcla agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo, clorhidrato (430 mg, 1,9 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (260 mg, 2,0 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 100°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (260 mg, 2,0 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) y se calienta a 100°C, entonces se le añade lentamente el (E)-4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-but-2-enoato de etilo (650 mg, 1,72 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (250 mg, 35%) en forma de aceite ligeramente anaranjado: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{23}H_{29}NO_6$   $[M]^+$  = 415, observado  $[M+H]^+$  = 416.

A una mezcla del (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (0,25 g, 0,58 mmoles) y tetrahidrofurano (1 ml) se le añade hidróxido de litio (0,029 g, 0,7 mmoles) en agua (1 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (151 mg, 64%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{22}H_{27}NO_6$   $[M]^+$  = 401, observado  $[M+H]^+$  = 402.

Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (151 mg, 0,55 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (63 mg, 0,39 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (52 mg, 0,38 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008021032, ejemplo 80, 67 mg, 0,43 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto en un sistema HPLC Gilson (columna C18, gradiente de acetonitrilo del 10 al 99 % en agua), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida (47 mg, 24%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 539,2864, observado = 539,2865; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,81-0,99 (m, 2 H), 1,05 (s, 3 H), 1,07-1,30 (m, 4 H), 1,50-1,83 (m, 7 H), 3,89 (s, 2 H), 3,98 (dd, J = 18,1, 4,0 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 11,3, 7,5 Hz, 1 H), 4,18-4,34 (m, 2 H), 4,34-4,45 (m, 1 H), 4,53-4,63 (m, 1 H), 4,67 (s, 1H), 4,86 (dd, J = 11,3, 4,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,79-6,99 (m, 4H), 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,70 (s, 1 H).

#### Ejemplo 61

(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida



A una mezcla agitada de 2-clorofenol (3,03 g, 23,36 mmoles) y 2-butinoato de etilo (5,3 g, 46,72 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añade el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,6 g, 1,18 mmoles). En un tubo sellado se calienta la mezcla a 130°C durante 2 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se disuelve el residuo de nuevo en diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 0 % al 30 % en hexanos), obteniéndose el (E)-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (2,69 g, 23,9%) en forma de aceite incoloro: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> = 240, observado [M+H]<sup>+</sup> = 241.

A una mezcla agitada del (E)-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (2,62 g, 10,78 mmoles) y tetracloruro de carbono (25 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (3,3 g, 18,33 mmoles) y peróxido de benzoílo (0,56 g, 1,61 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 18 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se separa la succinimida por filtración y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 80 g; acetato de etilo del 0 % al 30 % en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (3,39 g, 98%) en forma de aceite incoloro.

A una mezcla agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo, clorhidrato (670 mg, 3 mmoles) y acetonitrilo (15 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (400 mg, 3,1 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 105°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (400 mg, 3,1 mmoles) y se calienta a 105°C, entonces se le añade lentamente el (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (900 mg, 2,70 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 105°C y se agita durante 18 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionato de metilo (640 mg, 62%) en forma de aceite rojo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 377, observado [M+H]<sup>+</sup> = 378.

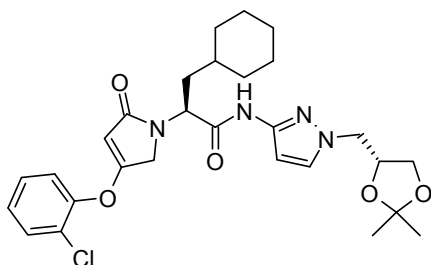
A una mezcla agitada de (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionato de metilo (0,63 g, 1,63 mmoles) y tetrahidrofurano (6 ml) se le añade el hidróxido de litio (0,083 g, 1,96 mmoles) en agua (8 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 2N y se extrae con diclorometano. Se reúnen las fracciones de diclorometano, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-

dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (525 mg, 88%) en forma de sólido ligeramente marrón: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{19}H_{22}ClNO_4$   $[M]^+ = 363$ , observado  $[M+H]^+ = 364$ .

5 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (152 mg, 0,41 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (71 mg, 0,45 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (59 mg, 0,43 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 1 h y después se le añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 78 mg, 0,49 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h.  
10 Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 4 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida (139 mg, 68%) en forma de polvo blanco: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{26}H_{33}ClN_4O_4$   $[M+H]^+ = 501,2263$ , observado = 501,2263;  
15  $RMN-H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,87 (s, 2 H), 1,04 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,07-1,33 (m, 4 H), 1,53-1,84 (m, 7 H), 3,89 (s, 2 H), 4,19 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,91 (dd, J = 10,7, 5,0 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,33-7,41 (m, 1 H), 7,47 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1 H), 7,50-7,56 (m, 2 H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

#### 20 Ejemplo 62

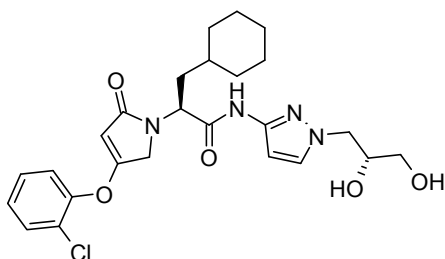
((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida



25 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 237 mg, 0,64 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (111 mg, 0,70 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (97 mg, 0,70 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 1 h y después se le añade la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 156 mg, 0,77 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 4 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la ((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida (215 mg, 62%) en forma de sólido blanco fofo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{28}H_{35}ClN_4O_5$   $[M+H]^+ = 543,2269$ , observado = 543,2266;  $RMN-H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,95 (ancha s, 2 H), 1,01-1,21 (m, 4 H), 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,53-1,86 (m, 7 H), 3,73 (dd, J = 8,3, 5,7 Hz, 1 H), 3,93-4,14 (m, 3 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,35 (quin, J = 5,7 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,91 (dd, J = 10,3, 5,1 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,31-7,41 (m, 1 H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

#### 40 Ejemplo 63

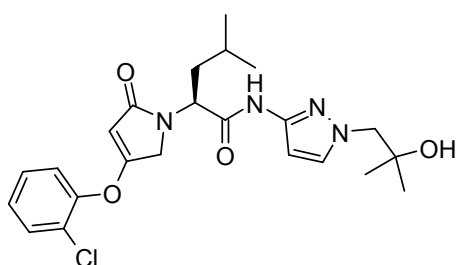
(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida



Se trata una solución de la ((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida (obtenida en el ejemplo 62, 201 mg, 0,37 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml) con ácido clorhídrico acuoso 1N (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (60 ml), se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se obtiene la (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida (153 mg, 83%) en forma de polvo blanco: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{25}H_{31}ClN_4O_5$ ,  $[M+H]^+$  = 503,2056, observado = 503,2056; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,81-1,02 (m, 2 H), 1,02-1,29 (m, 4 H), 1,52-1,83 (m, 7 H), 3,18-3,32 (m, 2 H), 3,70-3,93 (m, 2 H), 4,09 (dd, J = 13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,19 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,85-4,92 (m, 1 H), 4,94 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,46 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,50-7,56 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

#### Ejemplo 64

[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una mezcla agitada del éster metílico de la L-leucina, clorhidrato (1,26 g, 6,8 mmoles) y acetonitrilo (40 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (950 mg, 7,05 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 105°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (950 mg, 7,05 mmoles) y se calienta a 105°C, entonces se le añade lentamente el (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 2,05 g, 6,17 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 105°C y se agita durante 18 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (1,19 g, 57%) en forma de aceite rojo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{17}H_{20}ClNO_4$   $[M]^+$  = 337, observado  $[M+H]^+$  = 338.

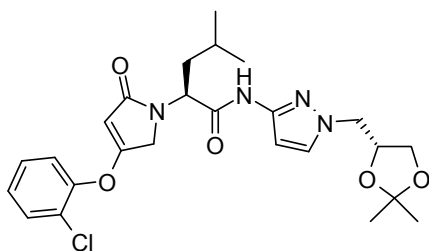
A una mezcla agitada de ((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (1,18 g, 3,40 mmoles) y tetrahidrofurano (10 ml) se le añade el hidróxido de litio (173 mg, 4,09 mmoles) en agua (5 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 2N y se extrae con diclorometano. Se reúnen las fracciones de diclorometano, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (993 mg, 90%) en forma de sólido ligeramente marrón: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{16}H_{18}ClNO_4$   $[M]^+$  = 323, observado  $[M+H]^+$  = 324.

Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (115 mg, 0,35 mmoles) en diclorometano (5 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (61 mg, 0,38 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (53 mg, 0,38 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 0,5 h y después se le añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008021032, ejemplo 80, 78 mg, 0,49 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 4 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (81 mg, 50%) en forma de polvo blanco: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{23}H_{29}ClN_4O_4$   $[M+H]^+$  = 461,1950, observado = 461,1951; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,05 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,36-1,64 (m, 2 H), 1,68-1,84 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,90 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,46 (td, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,50-7,56 (m, 2 H), 7,66 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).



**Ejemplo 65**

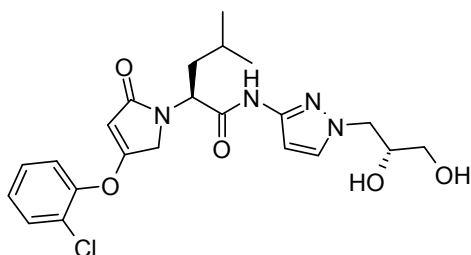
[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido ((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



- 5 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 64, 507 mg, 1,53 mmoles) en diclorometano (20 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (267 mg, 1,68 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (232 mg, 1,68 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 0,5 h y después se le añade la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il-amina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 374 mg, 1,84 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido ((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (376 mg, 49%) en forma de polvo blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 503,2056, observado = 503,2056; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,05 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,36-1,64 (m, 2 H), 1,68-1,84 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,90 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,46 (td, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,50-7,56 (m, 2 H), 7,66 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).
- 10
- 15
- 20

**Ejemplo 66**

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



- 25 **Método A**  
Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido ((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 65, 354 mg, 0,68 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml) con ácido clorhídrico acuoso 1N (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (60 ml), se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Por concentración se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (153 mg, 83%) en forma de polvo blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> = 463,1743 [M+H]<sup>+</sup>, observado = 463,1744; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,33-1,50 (m, 1 H), 1,49-1,67 (m, 1 H), 1,68-1,85 (m, 1 H), 3,16-3,32 (m, 2 H), 3,70-3,93 (m, 2 H), 4,09 (m, J = 13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,50-7,56 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).
- 30
- 35

- 40 **Método B**  
A una solución de 2-clorofenol (3186 g, 24,78 moles) en tetrahidrofurano (14000 ml) se le añade a 12°C una solución de t-butoxido potásico al 20 % en tetrahidrofurano (8150 ml, 13,48 moles) durante 45 min manteniendo la temperatura interna entre 12 y 17°C. Se calienta la solución a 22°C y se agita durante 1 h, después se le añade el 2-butinoato de etilo (1400 g, 12,48 moles) en una porción. Se calienta la mezcla resultante a 40°C y se agita durante 45 19,75 h. Se transfiere la mezcla reaccionante a un extractor y se diluye con éter de metilo y t-butilo (21 l) y una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (14 l). Se agita la mezcla, se separa y se lava la fase orgánica con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (14 l). Se reúnen las fases acuosas y se extraen con éter de metilo y t-butilo

(10 l). Se lava la fase orgánica con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (7 l). Se reúnen las fases acuosas, se lavan con una solución de cloruro sódico del 20 % (14 l). Se concentra la solución, obteniéndose el (E)-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (pureza = 96,9% según HPLC, 3134 g, 101%) en forma de aceite ligeramente amarillo.

5 A una solución del (E)-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1880 g, 7,82 moles) en diclorometano (18,6 l) se le añaden la N-bromosuccinimida (1490 g, 8,29 moles) y 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (47 g, 0,188 moles) y se calienta la solución resultante a reflujo durante 23 h. Se enfría la solución ligeramente amarilla a temperatura ambiente y se transfiere a un extractor, después se le añade agua (19 l). Se agita la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 1 h. Se separa la mezcla y se lava la fase orgánica con una solución de cloruro sódico del 20 %  
10 (19 l). Se concentra la solución, obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (pureza = 87,8% según HPLC, 2824 g, 99%) en forma de aceite rojo.

15 A una solución del éster metílico de la (L)-leucina, sal clorhidrato (152,6 g, 0,840 moles) en etanol (desnaturalizado "proof" 200, 2500 ml) se le añade a temperatura ambiente el bicarbonato sódico (115,3 g, 1,37 moles) y se agita la mezcla resultante durante 15 min. A esta mezcla se le añade el (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (pureza = 87,7 % según HPLC, 200 g, 0,549 moles). Se calienta la solución turbia resultante a reflujo, se eliminan aprox. 500 ml de disolvente en una trampa Dean Stark y después se continúa el reflujo durante una noche. A esta solución se le añade ácido acético glacial (200 ml) y se calienta la solución a reflujo durante 2 h más. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añaden éter de metilo y t-butilo (2,7 l) y agua (2 l). Se separa la  
20 mezcla y se lava la fase orgánica con una solución de cloruro sódico del 20 % (2 l). Se concentra la solución, se trata el residuo con tolueno (2 l) y se concentra de nuevo, obteniéndose el (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidropirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (pureza = 83,3% según HPLC, 273 g) en forma de aceite anaranjado oscuro.

25 A una mezcla agitada del (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidropirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo en bruto (273 g, 0,512 moles, pureza = 83%) en 2-metil-tetrahidrofurano (1030 ml) se le añade hidróxido sódico 2N (308 ml, 616 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 21-26°C durante 20 min. A esta mezcla se le añade hidróxido sódico 2N (265 ml, 530 mmoles) y se agita vigorosamente la mezcla resultante durante 2,5 h. Se diluye la mezcla con agua (500 ml) y éter de metilo y t-butilo (300 ml) y se agita durante 10 min. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 2N (60,0 ml, 120 mmoles) (pH = 3) y se extrae con acetato de etilo (300 ml). Se separa la fase orgánica y se lava con una solución de hidróxido sódico (1N, 200 ml). Se reúnen las fases acuosas, se lavan con éter de metilo y t-butilo (500 ml). Se enfría la fase acuosa a 15°C, después se le añade una solución de ácido clorhídrico (6N, 210 ml) durante 20 min manteniendo una temperatura de 15-19°C hasta alcanzar a pH de 2,6. A esta solución se le añade diclorometano (1000 ml) y se separa la mezcla. Se extrae la fase acuosa con diclorometano (300 ml). Se reúnen las fases de diclorometano y se lavan con una solución acuosa de cloruro sódico al 20 % (200 ml). Se concentra la solución y se suspende el residuo en ácido fórmico (1272 ml). Se agita la mezcla lentamente para formar una solución, después se añade agua (1330 ml) y se siembran cristales (1 g). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se enfría la mezcla a 5°C, se filtra, se lava la torta del filtro con agua y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidropirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (111 g, 56,9%) en forma de sólido beige.

40 A una mezcla agitada de 3-aminopirazol (5,00 g, 60,2 mmoles) y N,N-dimetilformamida (75 ml) se le añade anhídrido ftálico (8,91 g, 60,2 mmoles). Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla a 125°C durante 24 h. Se enfría a 25°C, se añade agua (100 ml), lo cual provoca la precipitación. Se enfría la suspensión blanca (-5°C) y se agita durante 30 min. Por filtración, lavado con agua y secado con succión se obtiene la 2-(1H-pirazol-3-il)-isoindol-1,3-diona (9,36 g, 73,0%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{11}H_7N_3O_2$   $[M]^+$  = 213, observado  $[M+H]^+$  = 214.

50 A una solución del ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (60,00 g, 454,0 mmoles) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (63,67 g, 567,6 mmoles) en acetato de etilo 600 ml) se le añade a 15°C el cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (100,6 g, 476,7 mmoles) y se agita la solución turbia resultante durante 2 h, después se calienta a temperatura ambiente. Se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 4 h, se le añade agua fría (300 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla con heptano (600 ml), se separa la fase orgánica y se lava con agua (3 x 600 ml). Se concentra la mezcla con vacío, obteniéndose un aceite amarillo, que se trata con heptano (200 ml). Se concentra la mezcla para eliminar cualquier resto de acetato de etilo y se  
55 añade de nuevo el heptano (500 ml) para inducir la cristalización. Se filtra la suspensión densa blanca, se lava con heptano y se seca con succión, obteniéndose el 4-cloro-bencenosulfonato de (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metilo (129,93 g, 93,3%, pureza = 98,9% según HPLC, e.e. = 99,89%) en forma de sólido blanco.

60 Se mantiene en ebullición a reflujo (103°C) durante 24 h una mezcla de la 2-(1H-pirazol-3-il)-isoindol-1,3-diona (5,00 g, 23,5 mmoles), 4-cloro-bencenosulfonato de (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metilo (8,00 g, 26,1 mmoles) y t-butóxido sódico (2,78 g, 28,9 mmoles) en 1,4-dioxano (50 ml). Se enfría a 25°C y se le añade agua (55 ml). La mezcla se enturbia y se observa una cristalización. Se añade lentamente agua (50 ml) durante 30 min. Por filtración, lavado con agua y secado con succión se obtiene la 2-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-isoindol-1,3-diona (5,69 g, 74,1%) en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{17}H_{17}N_3O_4$   $[M]^+$  = 327, observado  $[M+H]^+$  = 328.

65

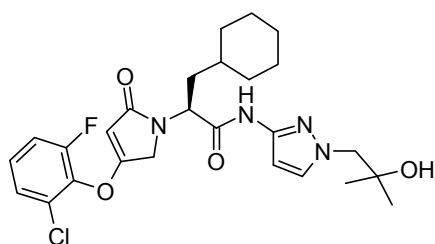
Con un baño de agua-hielo se enfría una suspensión de la 2-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-isoindol-1,3-diona (5,00 g, 15,3 mmoles) en éter de metilo y t-butilo (50 ml) y etanol (30 ml) y se le añade metilamina del 33 % en peso en etanol (20,0 ml, 161 mmoles). Pasados 30 min se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. Se le añade heptano (50 ml) y se enfría la mezcla (-20°C) durante 30 min. Se separan los sólidos resultantes por filtración y se enjuagan con heptano. Se concentra parcialmente el líquido filtrado hasta un volumen de ~50 ml. Se separan los sólidos resultantes por filtración y se enjuagan con éter de metilo y t-butilo y heptano. Se concentra el líquido filtrado a sequedad, quedando un aceite amarillo que se disuelve en éter de metilo y t-butilo (15 ml) y se enfría (-20°C) durante 30 min. Se siembran cristales y se rasca con una espátula, iniciándose la cristalización del producto. Se añade heptano (30 ml) y se enfría la suspensión (-20°C) durante 30 min. Por filtración, lavado con heptano y secado con succión se obtiene la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (2,85 g, 94,6%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> = 197, observado [M+H]<sup>+</sup> = 198.

Se enfría con un baño de agua-hielo una mezcla agitada del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (1,00 g, 3,09 mmoles), 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (768 mg, 3,89 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (2,10 ml, 11,9 mmoles) en acetato de etilo (8 ml) y se le añade el anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico al 50 % en peso en acetato de etilo (6,95 ml, 11,7 mmoles). Pasada 1 h se añade agua (20 ml) y se calienta la mezcla a 25°C. Se separa la fase orgánica y se lava con hidróxido sódico 1N (15 ml x 2), salmuera (15 ml) y después agua (15 ml). Por concentración de la fase orgánica se obtienen 1,60 g de una espuma amarilla pálida, que se disuelve en éter de metilo y t-butilo (5 ml) calentando a 50°C. Se añade lentamente heptano (5 ml) a la solución caliente, formándose un precipitado blanco. Se enfría la mezcla a 25°C y se le añade heptano (5 ml). Se enfría con un baño de agua-hielo durante 30 min, se recoge el sólido resultante por filtración, se lava con heptano:éter de metilo y t-butilo (2:1) y se seca con succión, obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (1,42 g, 91,4%) en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 502, observado [M+H]<sup>+</sup> = 503.

A una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (1,00 g, 1,99 mmoles) en 2-propanol (4 ml) se le añade ácido clorhídrico 2N (4,00 ml, 8,00 mmoles). Se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se le añade agua (4 ml) y se extrae la mezcla a fondo con éter de metilo y t-butilo (30 ml). Se separa la fase orgánica y se lava con hidróxido sódico 1N (20 ml) y después con salmuera (20 ml). Por concentración de la fase orgánica se obtienen una espuma blanca. Se tritura la espuma con una espátula, obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (890 mg, 96,7%) en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 462, [M+H]<sup>+</sup>, observado = 463.

#### Ejemplo 67

(S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propanamida



A una mezcla agitada de 2-cloro-6-fluor-fenol (2,92 g, 20,0 mmoles) y 2-butinoato de etilo (4,37 g, 38,90 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añade lentamente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,04 g, 20,0 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 4 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se diluye el residuo en éter de dietilo y se lava en primer lugar con ácido clorhídrico acuoso 1N, después con una solución acuosa de hidróxido sódico del 10 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, acetato de etilo del 0 % al 20 % en hexanos), obteniéndose el (E)-3-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (3,70 g, 71%) en forma de aceite incoloro: RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 1,14-1,30 (m, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 3,94-4,25 (m, 2 H), 4,81 (ancha s, 1 H), 7,02-7,21 (m, 3 H).

A una mezcla agitada del (E)-3-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (3,70 g, 14,34 mmoles) y tetracloruro de carbono (70 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (3,66 g, 17,20 mmoles) y peróxido de benzoílo (500 mg, 2,0 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 8 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche, se separa la succinimida por filtración y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, acetato de etilo del 0 % al 20 % en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2-cloro-6-fluor-

fenoxi)-but-2-enoato de etilo (2,95 g, 61%) en forma de aceite amarillo: RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 4,16 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 4,89 (s, 1 H), 7,09-7,31 (m, 3 H).

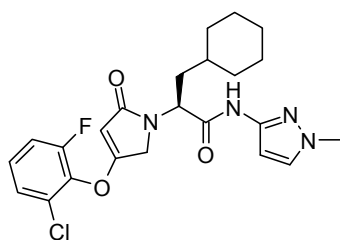
5 A una mezcla agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo, clorhidrato (2,14 g, 9,60 mmoles) y acetonitrilo (40 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la trietilamina (1,0 g, 9,80 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con trietilamina (1,0 g, 9,80 mmoles) y acetonitrilo (20 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el (E)-4-bromo-3-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (2,95 g, 8,80 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con acetato de etilo y se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 80 g, acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionato de metilo (800 mg, 24%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{20}H_{23}ClFNO_4$   $[M]^+$  = 395, observado  $[M+H]^+$  = 396.

20 A una mezcla agitada del (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionato de metilo (800 mg, 2,00 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añade una solución 0,5N de hidróxido de litio (8,0 ml, 4,0 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (740 mg, 97%) en forma de sólido ligeramente marrón: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{19}H_{21}ClFNO_4$   $[M]^+$  = 381, observado  $[M+H]^+$  = 382.

25 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (154 mg, 0,40 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) con 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008021032, ejemplo 80, 75 mg, 0,48 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (424 mg, 0,96 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (129 mg, 1,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (85 mg, 41%) en forma de sólido blanco: RMN- $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,75-1,32 (m, 6 H), 1,04 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,51-1,84 (m, 7 H), 3,89 (s, 2 H), 4,24 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,91 (dd, J = 10,7, 5,0 Hz, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,36-7,53 (m, 3 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H). EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{26}H_{32}ClFN_4O_4$   $[M+H]^+$  = 519,2169, observado = 519,2169.

40 Ejemplo 68

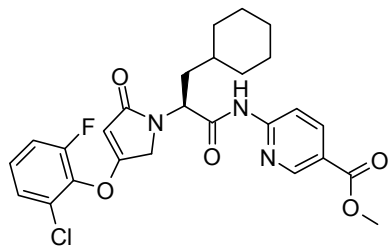
(S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida



45 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 67, 125 mg, 0,33 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) con 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (40 mg, 0,40 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (300 mg, 0,67 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (85 mg, 0,65 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida (68 mg, 45%): RMN- $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,60-1,36 (m, 6 H), 1,42-1,91 (m, 7 H), 3,73 (s, 3 H), 4,25 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,90 (dd, J = 10,3, 5,4 Hz, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,38-7,54 (m, 3 H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H). EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{23}H_{26}ClFN_4O_3$   $[M+Na]^+$  = 483,1569, observado = 483,1568.

**Ejemplo 69**

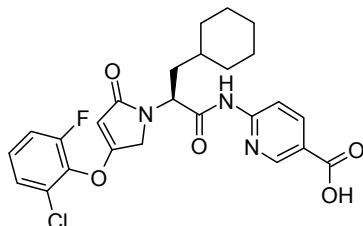
6-{{(S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotinato de metilo



5 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 67, 206 mg, 0,54 mmoles) en diclorometano (5 ml) con 6-amino-nicotinato de metilo (110 mg, 0,72 mmoles), hexafluorofosfato de bromotripirrolidino-fosfonio (503 mg, 1,1 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (150 mg, 1,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el 6-{{(S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotinato de metilo (90 mg, 33%): RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,77-1,36 (m, 6 H), 1,40-1,92 (m, 7 H), 3,86 (s, 3 H), 4,29 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 5,00 (s, 1 H), 5,01-5,10 (m, 1 H), 7,30-7,61 (m, 3 H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1 H), 8,87 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 11,32 (s, 1 H). EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 516,1696, observado = 516,1696.

**Ejemplo 70**

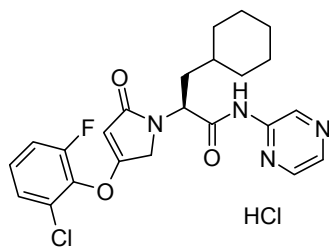
ácido 6-{{(S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotínico



20 A una mezcla agitada magnéticamente del 6-{{(S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotinato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 69, 80 mg, 0,16 mmoles) en tetrahidrofurano (3,0 ml) se le añade una solución 0,5N de hidróxido de litio (1,0 ml, 0,5 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico acuoso 1N, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se recristaliza el producto en bruto en acetato de etilo, obteniéndose el ácido 6-{{(S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotínico (10 mg, 13%) en forma de sólido blanco: RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,73-1,42 (m, 6 H), 1,41-1,90 (m, 7 H), 4,28 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,99 (s, 1 H), 5,01-5,10 (m, 1 H), 7,31-7,57 (m, 3 H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 8,84 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 11,26 (s, 1 H), 13,18 (ancha s, 1 H). EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 502,1540, observado = 502,1537.

**Ejemplo 71**

(S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-pirazin-2-il-propionamida, clorhidrato

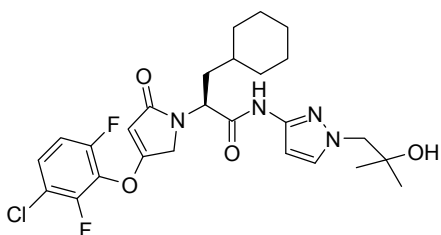


35 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 67, 200 mg, 0,52 mmoles) en diclorometano (5 ml) con pirazin-2-ilamina (65 mg, 0,68 mmoles), hexafluorofosfato de bromotripirrolidino-fosfonio (503 mg, 1,1 mmoles) y N,N-diisopropil-

etilamina (110 mg, 0,85 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose un material ceroso. Se disuelve este material en diclorometano (2 ml). Se trata la solución transparente con cloruro de hidrógeno en éter de dietilo (1M, 4 ml) y se evaporan los disolventes. Se tritura el residuo con éter de dietilo y se filtra, obteniéndose la (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-pirazin-2-il-propionamida, clorhidrato (28 mg, 33%) en forma de sólido anaranjado: RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,77-1,37 (m, 6 H), 1,43-1,95 (m, 7 H), 4,29 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 5,00 (s, 1 H), 5,02-5,12 (m, 1 H), 7,36-7,57 (m, 3 H), 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,40-8,47 (m, 1 H), 9,27 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 11,20 (s, 1 H). EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> = 459,1594, observado = 459,1593 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 72

(S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



A una mezcla agitada de 3-cloro-2,6-difluor-fenol (4,60 g, 28,0 mmoles) y 2-butinoato de etilo (6,30 g, 56,0 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añade lentamente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (4,30 g, 28,0 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 4 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se diluye el residuo en éter de dietilo y se lava con ácido clorhídrico acuoso 1N, una solución acuosa de hidróxido sódico del 10 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, acetato de etilo del 0 % al 20 % en hexanos), obteniéndose el (E)-3-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (6,44 g, 84%) en forma de aceite incoloro: RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,90 (s, 1 H), 6,98 (td, J = 9,2, 2,1 Hz, 1 H), 7,15-7,33 (m, 1 H).

A una mezcla agitada del (E)-3-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (6,00 g, 21,7 mmoles) y tetracloruro de carbono (70 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (7,70 g, 43,5 mmoles) y peróxido de benzoílo (1,05 g, 3,0 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 8 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche, se separa la succinimida por filtración y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, acetato de etilo del 0 % al 20 % en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,40 g, 58%) en forma de aceite amarillo: RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 5,00 (s, 1 H), 7,01 (td, J = 9,2, 2,1 Hz, 1 H), 7,27-7,37 (m, 1 H).

A una mezcla agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo, clorhidrato (2,60 g, 11,60 mmoles) y acetonitrilo (40 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la trietilamina (1,3 g, 12,70 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con trietilamina (1,3 g, 12,7 mmoles) y acetonitrilo (20 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el (E)-4-bromo-3-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,10 g, 11,60 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 80 g, acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionato de metilo en forma de aceite amarillo (1,33 g, 28%): RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,71-1,33 (m, 7 H), 1,47-1,91 (m, 6 H), 3,65 (s, 3 H), 4,28 (ancha s, 2 H), 4,74 (dd, J = 10,7, 4,4 Hz, 1 H), 5,28 (ancha s, 1 H), 7,39-7,54 (m, 1 H), 7,57-7,82 (m, 1 H).

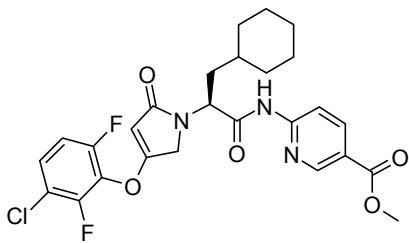
A una mezcla agitada magnéticamente del (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionato de metilo (1,33 g, 3,22 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añade una solución 0,5N de hidróxido de litio (15,0 ml, 7,5 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (1,30 g,

99%) en forma de aceite amarillo: RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,75-1,28 (m, 7 H), 1,53-1,82 (m, 6 H), 4,11-4,46 (m, 2 H), 4,64 (dd, J = 10,6, 4,5 Hz, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 7,38-7,52 (m, 1 H), 7,61-7,73 (m, 1 H), 12,55 (ancha s, 1 H).

- 5 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (143 mg, 0,36 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) con 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008021032, ejemplo 80, 70 mg, 0,45 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (350 mg, 0,79 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (103 mg, 0,80 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la
- 10 de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la
- 15 (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (65 mg, 34%) en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{26}H_{31}ClF_2N_4O_4$   $[M+H]^+$  = 537,2075, observado = 537,2071; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,79-1,31 (m, 6 H), 1,05 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,52-1,85 (m, 7 H), 3,89 (s, 2 H), 4,29 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,90 (dd, J = 10,7, 5,0 Hz, 1 H), 5,24 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,45 (td, J = 9,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,67 (td, J = 8,7, 5,3 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

#### 20 Ejemplo 73

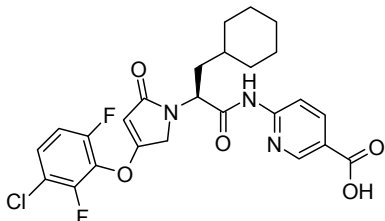
6- $\{(S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino\}$ -nicotinato de metilo



- 25 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 72, 510 mg, 1,28 mmoles) en diclorometano (20 ml) con 6-amino-nicotinato de metilo (252 mg, 1,67 mmoles), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (1,20 g, 2,57 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (438 mg, 2,52 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 6- $\{(S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino\}$ -nicotinato de metilo (160 mg, 24%) en forma de sólido marrón: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{26}H_{26}ClF_2N_3O_5$   $[M+H]^+$  = 534,1602, observado = 534,1606; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,73-1,36 (m, 6 H), 1,37-1,93 (m, 7 H), 3,86 (s, 3 H), 4,33 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 5,04 (dd, J = 11,3, 5,0 Hz, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 7,45 (td, J = 9,5, 2,1 Hz, 1 H), 7,68 (ddd, J = 9,5, 8,1, 5,6 Hz, 1 H), 8,13-8,19 (m, 1 H), 8,29 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 8,87 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1 H), 11,32 (s, 1 H).
- 35

#### 40 Ejemplo 74

ácido 6- $\{(S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino\}$ -nicotínico

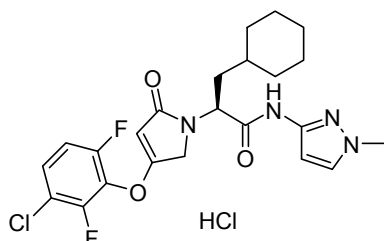


- 40 A una mezcla agitada magnéticamente de 6- $\{(S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino\}$ -nicotinato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 72, 150 mg, 0,28 mmoles) en tetrahydrofurano (3,0 ml) se le añade una solución 0,5N de hidróxido de litio (2,0 ml, 1,0 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico acuoso 1N, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se recristaliza el producto en bruto y se trituración en acetato de etilo, obteniéndose el ácido 6- $\{(S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino\}$ -nicotínico (30 mg, 21%) en forma de sólido amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{25}H_{24}ClF_2N_3O_5$   $[M+H]^+$  = 520,1446, observado = 520,1447; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,61-1,38 (m, 5 H), 1,44-1,87 (m, 8 H), 4,33 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 18,7 Hz, 1 H),
- 45

4,91-5,14 (m, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 7,16-7,56 (m, 1 H), 7,57-7,82 (m, 1 H), 7,87-8,49 (m, 2 H), 8,84 (s, 1 H), 11,27 (s, 1 H), 13,16 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 75

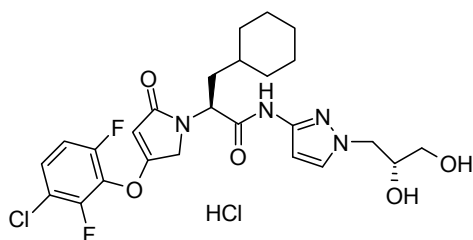
5 (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida, clorhidrato



10 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 72, 160 mg, 0,40 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) con 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (50 mg, 0,51 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (450 mg, 1,01 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (130 mg, 1,01 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 20 % al 90 % en hexanos), obteniéndose la (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida en forma de material ceroso. Se disuelve este material en diclorometano (4 ml) y se trata con cloruro de hidrógeno en éter de dietilo (1 M, 4 ml). Se evaporan los disolventes y se tritura el residuo con éter de dietilo. Se filtra la mezcla resultante, obteniéndose la (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida, clorhidrato (75 mg, 36%) en forma de sólido marrón: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{23}H_{25}ClF_2N_4O_3$   $[M]^+$  = 478, observado = 479  $[M+H]^+$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,65-1,30 (m, 6 H), 1,42-1,83 (m, 7 H), 3,71 (s, 3 H), 4,27 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,87 (dd, J = 10,3, 5,1 Hz, 1 H), 5,22 (s, 1 H), 6,38 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,43 (td, J = 9,0, 1,7 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,66 (td, J = 9,0, 5,4 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

#### 25 Ejemplo 76

(S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida, clorhidrato

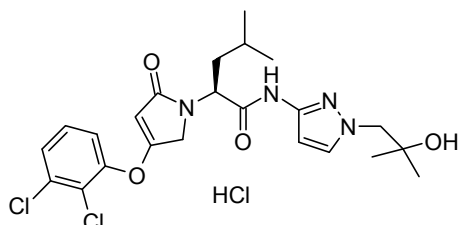


30 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 72, 185 mg, 0,46 mmoles) en diclorometano (10 ml) con cloruro de oxalilo (0,35 ml, 2M en diclorometano) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano (5 ml) y se trata con (R)-3-(3-amino-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (obtenido del modo descrito en el ejemplo 38, 87 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (102 mg, 1,00 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con agua, ácido clorhídrico acuoso 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 50 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida en forma de sólido fofo. Se disuelve este sólido en diclorometano (4 ml) y se trata con cloruro de hidrógeno 1M en éter de dietilo (4 ml). Se evaporan los disolventes, se tritura el residuo con éter de dietilo y se filtra, obteniéndose la (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida, clorhidrato (20 mg, 8%) en forma de sólido: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{25}H_{29}ClF_2N_4O_5$   $[M]^+$  = 538,18, observado  $[M+H]^+$  = 539,1; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,58-1,41 (m, 6 H), 1,38-1,89 (m, 7 H), 3,18-3,41 (m, 2 H), 3,80-3,92 (m, 2 H), 4,09 (dd, J = 13,9, 3,9 Hz, 1 H), 4,29 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,82-4,96 (m, 1 H), 5,24 (s, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,40-7,50 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,60-7,74 (m, 1 H), 10,78 (s, 1 H).



**Ejemplo 77**

[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato



5 A una mezcla agitada de 2,3-dicloro-fenol (10,0 g, 61,3 mmoles) y 2-butanoato de etilo (13,70 g, 123,0 mmoles) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añade lentamente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (9,30 g, 61,3 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 4 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se recoge el residuo en éter de dietilo, se lava con ácido clorhídrico acuoso 1N, una solución acuosa de hidróxido sódico del 10 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, acetato de etilo del 0 % al 20 % en hexanos), obteniéndose el (E)-3-(2,3-dicloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (10,5 g, 63%) en forma de aceite incoloro: RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,61 (s, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,48 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1 H).

15 A una mezcla agitada del (E)-3-(2,3-dicloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (10,5 g, 38,10 mmoles) y tetracloruro de carbono (70 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (9,50 g, 53,40 mmoles) y peróxido de benzoílo (pureza = 75% en peso, 1,50 g, 4,64 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 8 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche, se separa la succinimida por filtración y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, acetato de etilo del 0 % al 20 % en hexanos), obteniéndose el 4-bromo-3-(2,3-dicloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (12,80 g, 94%) en forma de aceite amarillo: RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,15 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 4,07 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,78 (s, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 7,32 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,50 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1 H).

25 A una mezcla agitada del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (3,70 g, 20,20 mmoles) y acetonitrilo (40 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añade la trietilamina (2,5 g, 24,50 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con trietilamina (2,5 g, 24,50 mmoles) y acetonitrilo (20 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2,3-dicloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (6,00 g, 17,0 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (1,23 g, 20%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{17}H_{19}Cl_2NO_4$   $[M]^+$  = 371, observado  $[M+H]^+$  = 372.

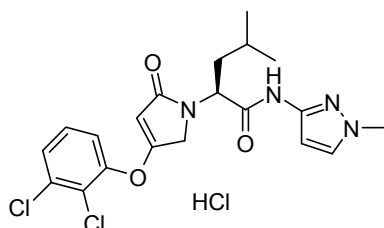
35 A una mezcla agitada magnéticamente del (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (1,23 g, 3,30 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añade una solución 0,5N de hidróxido de litio (20,0 ml, 10,0 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-1-pentanoico (1,24 g, 99%) en forma de sólido amarillo: EM-ES-LR m/z calculado para  $C_{16}H_{17}Cl_2NO_4$   $[M]^+$  = 357, observado  $[M+H]^+$  = 358.

45 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (130 mg, 0,36 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) con 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 80 mg, 0,51 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (340 mg, 0,76 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (120 mg, 0,93 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 40 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de material fofo. Se disuelve este material en diclorometano (4 ml) y se trata con cloruro de hidrógeno 1M en éter de dietilo (4 ml). Se evaporan los disolventes y se tritura el residuo con éter de dietilo. Se filtra

el sólido, obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato (60 mg, 31%): EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{23}H_{28}Cl_2N_4O_4$   $[M+H]^+$  = 495,1561, observado = 495,1564; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,35-1,65 (m, 2 H), 1,67-1,86 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,22 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,63 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,86-4,91 (m, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,44-7,59 (m, 3 H), 7,64 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

#### Ejemplo 78

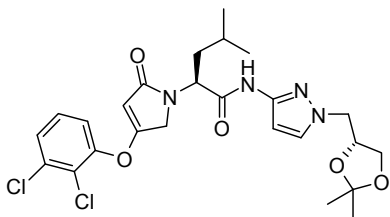
(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato



Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 77, 120 mg, 0,34 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) con 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (50 mg, 0,51 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (303 mg, 0,68 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (110 mg, 0,85 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo de 0 % al 70 % en hexanos), obteniéndose la (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de material ceroso. Se disuelve este material en éter de dietilo (4 ml) y se trata con cloruro de hidrógeno en éter de dietilo (1 M, 2 ml). Se evaporan los disolventes y se tritura el residuo con éter de dietilo. Se filtra la mezcla resultante, obteniéndose la (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato (58 mg, 36%) en forma de sólido anaranjado: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_3$   $[M+Na]^+$  = 459,0961, observado = 459,0961; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,31-1,64 (m, 2 H), 1,64-1,82 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,82-4,89 (m, 1 H), 4,90 (s, 1 H), 6,38 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,40-7,57 (m, 3 H), 7,62 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 10,73 (s, 1 H).

#### Ejemplo 79

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una solución de 3-nitro-1H-pirazol (obtenido del modo descrito en el ejemplo 5, 12,0 g, 106 mmoles) en N,N-dimetilformamida (150 ml) con tolueno-4-sulfonato de (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metilo (25,5 g, 89,0 mmoles) y carbonato potásico (24,5 g, 178 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 90°C, en atmósfera de nitrógeno durante 6 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua dos veces, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 330 g, acetato de etilo del 5 % al 30 % en hexanos), obteniéndose el 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-3-nitro-1H-pirazol (14,5 g, 72%) en forma de aceite ligeramente amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_9H_{13}N_3O_4$   $[M]^+$  = 227, observado  $[M+H]^+$  = 228. RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,35 (s, 3 H), 1,40 (s, 3 H), 3,77 (dd, J = 8,8, 5,7 Hz, 1 H), 4,13 (dd, J = 8,8, 6,6 Hz, 1 H), 4,27 (dd, J = 14,0, 6,6 Hz, 1 H), 4,39 (dd, J = 14,0, 3,6 Hz, 1 H), 4,45-4,59 (m, 1 H), 6,92 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1 H).

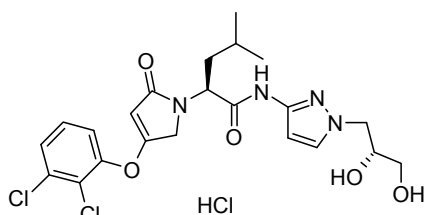
Se diluye el 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-3-nitro-1H-pirazol (14,5 g) en 60 ml de etanol y se le añade paladio al 10 % sobre carbón (1,4 g). Se hidrogena la mezcla en un aparato Parr con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 16 h. Se filtra la mezcla y se elimina el disolvente, obteniéndose el producto, la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (12,4 g, 98%) en forma de aceite amarillo pálido. LR-EM-ES m/z

calculado para  $C_9H_{15}N_3O_2$   $[M]^+ = 197$ , observado  $[M+H]^+ = 198$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 3,70 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1 H), 3,85-4,02 (m, 3 H), 4,28 (quin, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 5,36 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 2,1 Hz, 1 H).

- 5 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 77, 192 mg, 0,54 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) con 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (127 mg, 0,65 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)fosfonio (486 mg, 1,1 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (142 mg, 1,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 20 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (165 mg, 57%): EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{25}H_{30}Cl_2N_4O_5$   $[M+H]^+ = 537,1666$ , observado = 537,1668; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,36-1,66 (m, 2 H), 1,68-1,84 (m, 1 H), 3,73 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,05-4,15 (m, 2 H), 4,23 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,29-4,42 (m, 1 H), 4,62 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,84-4,91 (m, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,64 (m, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

#### Ejemplo 80

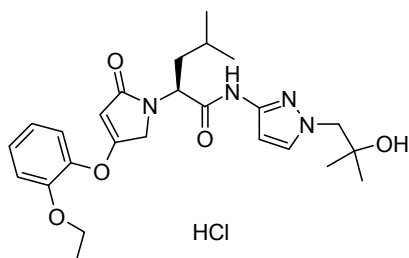
[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato



- 25 Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 79, 145 mg, 0,27 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2N (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de material fofo. Se disuelve este material en diclorometano (20 ml) y se trata con cloruro de hidrógeno 1M en éter de dietilo (2 ml). Se evaporan los disolventes y se tritura el residuo con éter de dietilo. Se filtra la mezcla, obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato (85 mg, 59%) en forma de sólido amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O_5$   $[M+H]^+ = 497,1353$ , observado = 497,1355; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,35-1,66 (m, 2 H), 1,67-1,86 (m, 1 H), 3,19-3,38 (m, 2 H), 3,70-3,93 (m, 2 H), 4,09 (dd, J = 13,4, 3,5 Hz, 1 H), 4,16-4,32 (ancha s, 2 H), 4,23 (m, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,82-4,91 (m, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 6,41 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,42-7,59 (m, 3 H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

#### Ejemplo 81

[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato



- 45 A una mezcla agitada de 2-etoxi-fenol (10,3 g, 74,5 mmoles) y 2-butanoato de etilo (16,80 g, 149,0 mmoles) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añade lentamente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (16,80 g, 149,0 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 4 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se recoge el residuo en éter de dietilo y se lava con ácido clorhídrico acuoso 1N, una

solución acuosa de hidróxido sódico del 10 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, acetato de etilo del 0 % al 20 % en hexanos), obteniéndose el (E)-3-(2-etoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (8,57 g, 46%) en forma de aceite incoloro: RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 3,95-4,19 (m, 4 H), 4,83 (s, 1 H), 6,88-7,08 (m, 3 H), 7,09-7,24 (m, 1 H).

A una mezcla agitada del (E)-3-(2-etoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (8,57 g, 34,3 mmoles) y tetracloruro de carbono (70 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (9,10 g, 51,10 mmoles) y peróxido de benzoílo (75%, 1,65 g, 5,10 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 8 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche, se separa la succinimida por filtración y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, acetato de etilo del 0 % al 20 % en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2-etoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (8,0 g, 71%) en forma de aceite amarillo: RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,24 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 3,94-4,23 (m, 4 H), 4,73 (s, 2 H), 4,90 (s, 1 H), 6,85-7,12 (m, 3 H), 7,14-7,25 (m, 1 H).

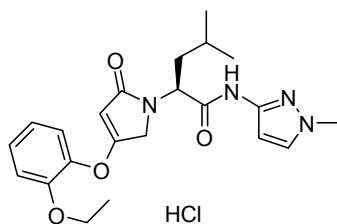
A una mezcla agitada del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (2,70 g, 14,60 mmoles) y acetonitrilo (40 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la trietilamina (1,6 g, 16,0 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con trietilamina (1,6 g, 16,0 mmoles) y acetonitrilo (20 ml) y se calienta a 85°C, entonces se le añade lentamente el (E)-4-bromo-3-(2-etoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,00 g, 12,2 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, acetato de etilo del 10 % al 70 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (1,40 g, 33%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{19}H_{25}NO_5$   $[M]^+ = 347$ , observado  $[M+H]^+ = 348$ .

A una mezcla agitada del (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (1,40 g, 4,0 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añade una solución 0,5N de hidróxido de litio (23,0 ml, 11,5 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (1,20 g, 97%) en forma de sólido amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{18}H_{23}NO_5$   $[M]^+ = 333$ , observado  $[M+H]^+ = 334$ .

Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (130 mg, 0,4 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) con 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 75 mg, 0,46 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)fosfonio (353 mg, 0,8 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (103 mg, 0,8 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 30 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de material fofo. Se disuelve este material en éter de dietilo (4 ml) y se trata con cloruro de hidrógeno en éter de dietilo (1 M, 4 ml). Se evaporan los disolventes y se tritura el residuo con éter de dietilo. Se filtra el sólido, obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato (45 mg, 23%): EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{25}H_{34}N_4O_5$   $[M+H]^+ = 471,2602$ , observado = 471,2603; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,04 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,26 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,32-1,64 (m, 2 H), 1,64-1,82 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,00-4,13 (m, 3 H), 4,35-4,62 (m, 2 H), 4,74 (s, 1 H), 4,89 (dd, J = 10,9, 4,5 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,99 (t, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,15-7,22 (m, 1 H), 7,22-7,32 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

#### Ejemplo 82

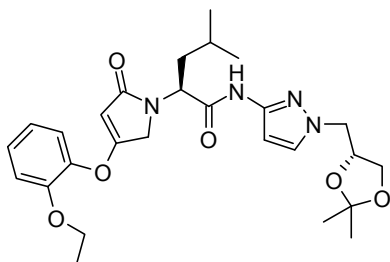
(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato



Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 81, 120 mg, 0,36 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) con 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (42 mg, 0,43 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (320 mg, 0,72 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (100 mg, 0,80 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 20 % al 70 % en hexanos), obteniéndose la (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de material ceroso. Se disuelve este material en éter de dietilo (4 ml) y se trata con cloruro de hidrógeno en éter de dietilo (1 M, 2 ml). Se evaporan los disolventes y se tritura el residuo con éter de dietilo. Se filtra la mezcla resultante, obteniéndose la (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato (30 mg, 19%) en forma de sólido marrón: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{22}H_{28}N_4O_4$   $[M+Na]^+$  = 435,2003, observado = 435,2002; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,30-1,61 (m, 2 H), 1,62-1,82 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,94-4,13 (m, 3 H), 4,48 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 4,86 (dd, J = 10,6, 4,5 Hz, 1 H), 6,37 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 6,97 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,20-7,32 (m, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 10,68 (s, 1 H).

#### 20 Ejemplo 83

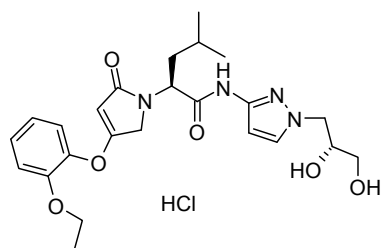
[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 81, 160 mg, 0,48 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) con 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 115 mg, 0,57 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (442 mg, 1,0 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (150 mg, 1,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C, en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 20 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (110 mg, 45%) en forma de sólido marrón: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{27}H_{36}N_4O_6$   $[M+H]^+$  = 513,2708, observado = 513,2707; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,21-1,33 (m, 3 H), 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,33-1,47 (m, 1 H), 1,47-1,63 (m, 1 H), 1,66-1,83 (m, 1 H), 3,73 (dd, J = 8,6, 5,9 Hz, 1 H), 3,93-4,15 (m, 6 H), 4,29-4,39 (m, 1 H), 4,51 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 4,89 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,99 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,16-7,22 (m, 1 H), 7,22-7,36 (m, 2 H), 7,59 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

#### 40 Ejemplo 84

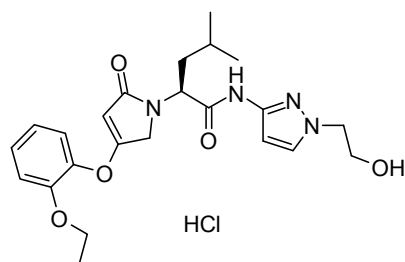
[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato



Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 83, 95 mg, 0,19 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2N (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de material fofo. Se disuelve este material en diclorometano (20 ml) y se trata con cloruro de hidrógeno en éter de dietilo (1 M, 2 ml). Se evaporan los disolventes y se tritura el residuo con éter de dietilo, obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato (51 mg, 61%) en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{24}H_{32}N_4O_6$   $[M+H]^+ = 473,2395$ , observado = 473,2395; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,40 (ancha s, 1 H), 1,46-1,62 (m, 1 H), 1,64-1,80 (m, 1 H), 3,17-3,40 (m, 2 H), 3,69-3,79 (m, 1 H), 3,79-3,90 (m, 1 H), 3,98-4,11 (m, 4 H), 4,49 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 4,86 (dd, J = 11,0, 4,7 Hz, 1 H), 6,38 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,97 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,13-7,20 (m, 1 H), 7,21-7,33 (m, 2 H), 7,51 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

#### Ejemplo 85

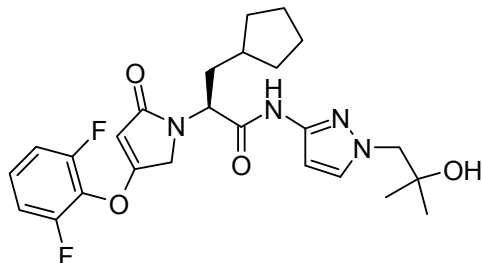
[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato



Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 81, 170 mg, 0,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) con 1-[2-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 67, 150 mg, 0,62 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (470 mg, 1,06 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (150 mg, 1,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 0 % al 60 % en hexanos), obteniéndose la [1-[2-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de material anaranjado amorfo (120 mg, 42%). Se disuelve este material (120 mg, 0,21 mmoles) en etanol (20 ml) y se trata con ácido clorhídrico concentrado (10 gotas). Se agita la mezcla durante una noche y se concentra. Se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de material fofo. Se disuelve este material en diclorometano (20 ml) y se trata con cloruro de hidrógeno en éter de dietilo (1 M, 2 ml). Se evaporan los disolventes y se tritura el residuo con éter de dietilo. Se filtra la mezcla, obteniéndose la [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato (60 mg, 25% en el conjunto de los dos pasos) en forma de sólido amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{23}H_{30}N_4O_5$   $[M+H]^+ = 443,2289$ , observado = 443,2289; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 6 H), 1,26 (t, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,33-1,48 (m, 1 H), 1,48-1,63 (m, 1 H), 1,65-1,81 (m, 1 H), 3,68 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,92-4,16 (m, 5 H), 4,51 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,3, 4,2 Hz, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,99 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,12-7,32 (m, 3 H), 7,56 (s, 1 H), 10,74 (s, 1 H).

**Ejemplo 86**

(S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



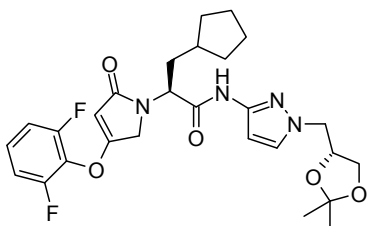
5 A una mezcla agitada de (S)-2-amino-3-ciclopentil-propionato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 1, 3,90 g, 18,80 mmoles) y acetonitrilo (40 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la trietilamina (3,0 g, 29,0 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con trietilamina (3,0 g, 29,0 mmoles) y acetonitrilo (20 ml) y se calienta a 85°C, entonces se le añade lentamente el (E4-bromo-3-(2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 36, 5,0 g, 15,7 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 80 g, acetato de etilo del 10 % al 60 % en hexanos), obteniéndose el (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (0,60 g, 11%) en forma de aceite amarillo: RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00-1,21 (m, 2 H), 1,35-1,98 (m, 9 H), 3,66 (s, 3 H), 4,29 (s, 2 H), 4,66 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 7,28-7,55 (m, 3 H).

20 A una mezcla agitada del (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (600 mg, 1,64 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añade una solución 0,5N de hidróxido de litio (8,0 ml, 4,0 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (580 mg, 99%) en forma de sólido amarillo: RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00-1,20 (m, 2 H), 1,35-2,03 (m, 9 H), 4,27 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,28 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,56 (dd, J = 10,9, 4,2 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 7,28-7,52 (m, 3 H), 12,91 (ancha s, 1 H).

30 Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (109 mg, 0,31 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) con 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 62 mg, 0,40 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (354 mg, 0,8 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (103 mg, 0,8 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 10 % al 80 % en hexanos), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (52 mg, 34%): EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 489,2308, observado = 489,2308; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,05 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,09-1,98 (m, 11 H), 3,89 (s, 2 H), 4,30 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,82 (dd, J = 10,1, 4,4 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,45 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,26-7,50 (m, 3 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

**Ejemplo 87**

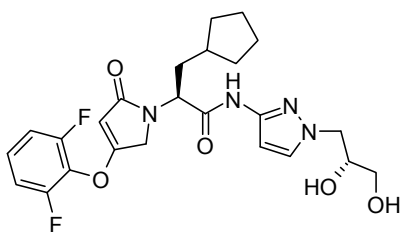
45 (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 86, 154 mg, 0,44 mmoles) en N,N-dimetilformamida (6 ml) con 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 110 mg, 0,56 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (380 mg, 0,86 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (150 mg, 1,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 15 % al 90 % en hexanos), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (140 mg, 60%) en forma de sólido amarillo pálido: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 531,2414, observado = 531,2414; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00-1,19 (m, 2 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,38-1,96 (m, 9 H), 3,73 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1 H), 3,94-4,20 (m, 3 H), 4,30 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,33-4,42 (m, 1 H), 4,63 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,82 (dd, J = 10,1, 4,7 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,26-7,54 (m, 3 H), 7,60 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

#### Ejemplo 88

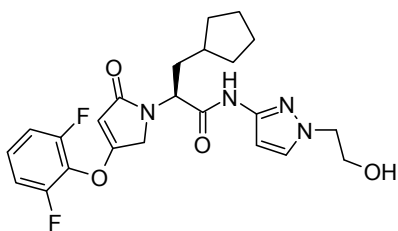
(S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



Se trata una solución de la (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 87, 120 mg, 0,22 mmoles) en tetrahydrofurano (20 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2N (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Se ajusta la mezcla reaccionante a pH neutro y se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (70 mg, 63%) en forma de sólido blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 491,2101, observado = 491,2102; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,08 (ancha s, 1 H), 1,28 (ancha s, 1 H), 1,36-1,95 (m, 9 H), 3,19-3,30 (m, 2 H), 3,64-3,80 (m, 1 H), 3,80-3,91 (m, 1 H), 4,07 (dd, J = 13,6, 3,9 Hz, 1 H), 4,28 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,69 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,79 (dd, J = 10,3, 4,8 Hz, 1 H), 4,92 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 6,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,22-7,48 (m, 3 H), 7,51 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

#### Ejemplo 89

(S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



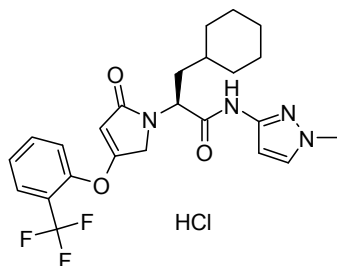
Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 86, 288 mg, 0,82 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) con 1-[2-(t-butil-dimetil-silanilo)-etil]-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 67, 237 mg, 0,98 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (884 mg, 2,0 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (260 mg, 2,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 10 % al 45 % en hexanos), obteniéndose la {1-[2-(t-butil-dimetil-silanilo)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico en forma de aceite amarillo (160 mg, 34%). Se disuelve este material (160 mg, 0,28 mmoles) en etanol (20 ml) y se trata con ácido clorhídrico concentrado (12 gotas). Se agita la mezcla durante 2 h y se concentra. Se diluye el residuo con acetato



de etilo, se lava con agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (90 mg, 70%) en forma de sólido blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{23}H_{26}F_2N_4O_4$   $[M+H]^+$  = 461,1995, observado = 461,1995; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,03-1,96 (m, 11 H), 3,69 (q, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,02 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,30 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,63 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,81 (dd, J = 10,3, 5,1 Hz, 1 H), 4,86 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,28-7,52 (m, 3 H), 7,56 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

#### Ejemplo 90

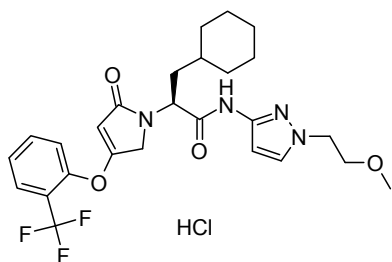
(S)-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-oxo-4-(2-trifluormetil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida, clorhidrato



Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(2-trifluormetil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 32, 100 mg, 0,25 mmoles) en diclorometano (4 ml) con una solución de cloruro de oxalilo en diclorometano (2 M, 0,25 ml) y una gota de N,N-dimetilformamida. Se agita la mezcla durante 45 min y se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en diclorometano (4 ml) y se trata con 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (30 mg, 0,30 mmoles) y trietilamina (50 mg, 0,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 30 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-oxo-4-(2-trifluormetil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida. Se disuelve este material en diclorometano (4 ml) y se trata con cloruro de hidrógeno 1M en éter de dietilo (2 ml). Se evaporan los disolventes, se tritura el residuo con éter de dietilo y se filtra, obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-oxo-4-(2-trifluormetil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida, clorhidrato (20 mg, 16%) en forma de sólido marrón: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{24}H_{27}F_3N_4O_3$   $[M]^+$  = 476, observado  $[M+H]^+$  = 477; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,78-1,32 (m, 6 H), 1,51-1,87 (m, 7 H), 3,73 (s, 3 H), 4,19 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,58 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,86-4,94 (m, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,47-7,58 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,74-7,90 (m, 2 H), 10,72 (s, 1 H).

#### Ejemplo 91

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-trifluormetil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida, clorhidrato

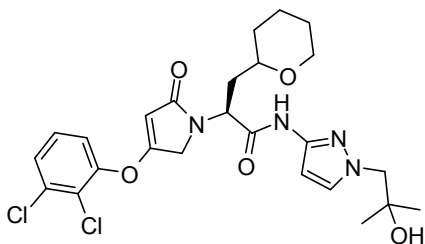


Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(2-trifluormetil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 32, 307 mg, 0,77 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) con 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 72, 130 mg, 0,92 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (663 mg, 1,5 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (193 mg, 1,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 20 % al 70 % en hexanos), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-trifluormetil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida. Se disuelve este material en diclorometano (4 ml) y se trata con cloruro de hidrógeno en éter de dietilo (1 M, 2 ml). Se evaporan los disolventes y se tritura el residuo con

éter de dietilo. Se filtra el sólido, obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida, clorhidrato (133 mg, 31%) en forma de sólido ligeramente amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 520, observado [M+H]<sup>+</sup> = 521; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,68-1,40 (m, 6 H), 1,40-1,83 (m, 7 H), 3,19 (s, 3 H), 3,62 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 4,12 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 4,16 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,6, 5,4 Hz, 1 H), 4,94 (s, 1 H), 6,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,51 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,73-7,90 (m, 2 H), 10,75 (s, 1 H).

#### Ejemplo 92

(S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidropiran-2-il)-propionamida



Se obtiene el (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo con arreglo a un procedimiento de la bibliografía técnica (J. Org. Chem. **66**, 206-215, 2001). Se añade por goteo una solución de sulfóxido de dimetilo (3,5 ml) en diclorometano (15 ml) a una solución enfriada (-78°C) de cloruro de oxalilo (2M en diclorometano, 13 ml) en diclorometano (40 ml). Se agita la solución a -60°C durante 15 min y después se le añade lentamente el (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (4,5 g, 18,37 mmoles) en diclorometano (20 ml). Se agita la mezcla a -60°C durante 30 min y se le añade la trietilamina (13 ml). Se agita durante 30 min, se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrae la mezcla con diclorometano y agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes, obteniéndose el (S)-2,2-dimetil-4-(2-oxo-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (4,50 g, 100%) en forma de aceite incoloro: RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 1,42-1,52 (m, 12 H), 1,51, 1,63 (2 x s, 3 H), 2,50-3,16 (m, 2 H), 3,73 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 3,99-4,16 (m, 1 H), 4,22-4,44 (m, 1 H), 9,79 (s, 1 H).

Se disuelve el (S)-2,2-dimetil-4-(2-oxo-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (2,29 g, 9,44 mmoles) en tetrahidrofurano seco (25 ml). Después se añade a -78°C el bromuro de alil-magnesio (1,0M en éter de dietilo, 9,9 ml). Se calienta la mezcla a -15°C y se agita durante 2 h. Se extrae la mezcla con éter de dietilo y una solución acuosa de ácido cítrico. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se evaporan los disolventes, obteniéndose (S)-4-(2-hidroxi-pent-4-enil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (2,54 g) en forma de aceite.

Se disuelve el (S)-4-(2-hidroxi-pent-4-enil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (2,54 g, 8,91 mmoles) en tetrahidrofurano seco (60 ml). Se añade el hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral, 360 mg). Se agita la mezcla a 0°C durante 5 min. Se añade el bromuro de alilo (1,60 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporan los disolventes y se extrae el residuo con éter de dietilo y una solución de ácido cítrico. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico y se concentra. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 5 al 30 % en hexanos), obteniéndose el (S)-4-(2-aliloxi-pent-4-enil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (1,38 g, rendimiento = 48% en el conjunto de los dos pasos) en forma de aceite: RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 1,48 (s, 12 H), 1,56,1,60 (2 x s, 3 H), 1,64-1,77 (m, 1 H), 1,80-2,07 (m, 1 H), 2,32 (ancha s, 2 H), 3,48 (ancha s, 1 H), 3,79-4,23 (m, 5 H), 4,98-5,19 (m, 3 H), 5,26 (d, J = 17,2 Hz, 1 H), 5,72-5,98 (m, 2 H).

A una solución de (S)-4-(2-aliloxi-pent-4-enil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (1,38 g, 4,24 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade el bencilideno[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro-(triclohexilfosfina)rutenio (144 mg, equivalente al 4%). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 20 % en hexanos), obteniéndose el (S)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-2-ilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (1,16 g, 92%) en forma de aceite marrón: RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 1,48 (s, 12 H), 1,56,1,60 (2 x s, 3 H), 1,69 (ancha s, 1 H), 1,81-2,20 (m, 3 H), 3,55 (ancha s, 1 H), 3,83-4,02 (m, 2 H), 4,00-4,28 (m, 3 H), 5,61-5,93 (m, 2 H).

A una solución del (S)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-2-ilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (1,15 g, 3,8 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añade metanol (15 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (40 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporan los disolventes y se extrae el residuo con acetato de etilo y una solución de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente se obtiene un aceite (1,03 g).

Se disuelve este aceite (1,0 g) en etanol (25 ml) y se le añade paladio al 5 % sobre carbón (200 mg). Se hidrogena la mezcla con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 45 min. Se filtra la mezcla resultante y se evaporan los disolventes, obteniéndose el [(S)-2-hidroxi-1-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-etil]-carbamato de t-butilo (948 mg) en forma de aceite. RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,45 (s, 9 H), 1,47-1,74 (m, 6 H), 1,74-1,94 (m, 2 H), 3,30-3,51 (m, 2 H), 3,62 (ancha s, 2 H), 3,69-3,85 (m, 2 H), 3,98 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 5,25 (ancha s, 1 H).

Se disuelve el [(S)-2-hidroxi-1-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-etil]-carbamato de t-butilo (843 mg, 3,64 mmoles) en acetonitrilo (18 ml) y tampón fosfato (pH = 7, 14 ml). Después se añade la 1-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (40 mg). Se calienta la mezcla a 35°C. A esta solución transparente se le añade una solución de clorito sódico (832 mg) en agua (4 ml) y una cantidad catalítica de agente blanqueante (se diluye 1 ml de solución de hipoclorito sódico del 5,25% con agua hasta 20 ml, se emplean 1,80 ml de la solución diluida). Se agita la mezcla a 35°C durante 1,5 h. Se añade una segunda porción de clorito sódico (832 mg) en agua (4 ml) y una cantidad catalítica de agente blanqueante diluido durante 2 h. Se agita la mezcla durante 1 h, se diluye con agua (25 ml) y se trata con una solución de sulfito sódico. Se extrae la mezcla con éter de metilo y t-butilo. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrae con éter de metilo y t-butilo. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico y se evaporan los disolventes, obteniéndose el ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propiónico (707 mg, 71%) en forma de aceite:  $[\alpha]_D = +23,8$  (cloroformo); LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{13}H_{23}NO_5$   $[M]^+ = 273$ , observado  $[M+H]^+ = 274$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,30-1,70 (m, 5 H), 1,46 (s, 9 H), 1,76-2,13 (m, 3 H), 3,31-3,69 (m, 2 H), 3,99,4,07 (2 x d, J = 11,2 Hz, 1 H), 4,35 (ancha s, 1 H), 5,52,5,88 (2 x ancha s, 1 H).

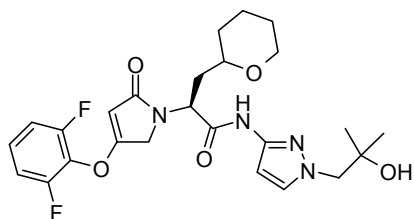
A una solución del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propiónico (700 mg, 2,56 mmoles) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se le añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 398 mg, 2,57 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris(dimetilamino)fosfonio (1,36 g, 3,0 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,4 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 5 al 100 % en hexanos), obteniéndose el [(S)-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoi]-2-(tetrahydro-piran-2-il)-etil]-carbamato de t-butilo (600 mg, 57%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{20}H_{34}N_4O_5$   $[M]^+ = 410$ , observado  $[M+H]^+ = 411$ .

A una solución del [(S)-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoi]-2-(tetrahydro-piran-2-il)-etil]-carbamato de t-butilo (570 mg) en diclorometano (3 ml) se le añade el ácido trifluoroacético (3 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporan los disolventes y se seca el residuo con vacío. Se disuelve el sólido ceroso en una solución metanólica de cloruro de hidrógeno. Se evaporan los disolventes y se seca el residuo con vacío. Se tritura el sólido blanco con éter de dietilo y se filtra, obteniéndose la (S)-2-amino-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidropiran-2-il)-propionamida, clorhidrato (529 mg). LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{15}H_{26}N_4O_3 = 310$   $[M]^+$ , observado  $[M+H]^+ = 311$ .

Se disuelve la (S)-2-amino-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidropiran-2-il)-propionamida, clorhidrato (118 mg, 0,30 mmoles) en metanol (2 ml) y se le añade la trietilamina (0,2 ml). Se concentra la mezcla a sequedad. Se disuelve el residuo en acetonitrilo (5 ml). A esta solución se le añade el (E)-4-bromo-3-(2,3-dicloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 77, 109 mg, 0,30 mmoles). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 40 h. Se concentra la mezcla y se trata el residuo con acetato de etilo y agua. Se separan las fases, se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un producto en bruto (180 mg). Se purifica una parte del producto en bruto (30 mg) por HPLC preparativa en fase inversa (gradiente lineal de acetonitrilo del 25 % al 100 % en agua), obteniéndose la (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionamida en forma de polvo blanco (6 mg): LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{25}H_{30}Cl_2N_4O_5$   $[M]^+ = 536$ , observado  $[M+H]^+ = 537$ ; RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,16 (s, 6H), 1,25-1,73 (m, 5H), 1,73-2,00 (m, 2H), 2,17-2,34 (m, 1H), 3,29-3,49 (m, 2H), 3,88-4,06 (m, 3H), 4,24 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 5,02-5,16 (m, 1H), 6,70 (ancha s, 1H), 7,14-7,23 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,76 (ancha s, 1H).

#### Ejemplo 93

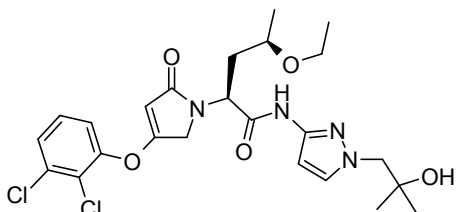
(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionamida



Se disuelve la (S)-2-amino-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidropiran-2-il)-propionamida, clorhidrato (obtenida del modo descrito en el ejemplo 92, 300 mg, 0,78 mmoles) en metanol (5 ml) y se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml). Se concentra la mezcla a sequedad. Se disuelve el residuo acetonitrilo (8 ml). A esta solución se le añade el (E)-4-bromo-3-(2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 36, 296 mg, 0,92 mmoles). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 40 h. Se concentra la mezcla y se trata el residuo con acetato de etilo y agua. Se separan las fases, se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el material en bruto por HPLC preparativa en fase inversa (gradiente lineal de acetonitrilo del 25 % al 100 % en agua), obteniéndose la (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidropiran-2-il)-propionamida (114 mg, 29%): EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{25}H_{30}N_4O_5F_2$   $[M+H]^+ = 505,2257$ , observado = 505,2260; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,16 (s, 6 H), 1,24-1,70 (m, 5 H), 1,74-1,97 (m, 2 H), 2,17-2,30 (m, 1 H), 3,29-3,52 (m, 2 H), 3,92-4,05 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,25 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,43 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 5,10 (dd, J = 8,6, 6,5 Hz, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,97-7,10 (m, 2 H), 7,14-7,25 (m, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 8,77 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 94

[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4R)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-etoxi-pentanoico



A una solución enfriada del (S)-2,2-dimetil-4-(2-oxo-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (2,05 g, 8,43 mmoles) en tetrahidrofurano seco (25 ml) se le añade a  $-78^\circ C$  bromuro de metil-magnesio 1,4M en éter de dietilo (6,02 ml). Se agita la mezcla a  $-78^\circ C$  durante 30 min y después se calienta a  $-5^\circ C$ . Se extrae la mezcla con éter de dietilo y una solución de cloruro amónico. Se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica la mezcla en bruto por cromatografía flash ISCO (acetato de etilo del 0 al 60 % en hexanos), obteniéndose dos fracciones. De la primera fracción se obtiene el (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo en forma de aceite incoloro (870 mg): RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,20 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,42-1,60 (m, 1 H), 1,50 (s, 12 H), 1,55 (s, 3 H), 1,68-1,88 (m, 1 H), 3,66 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,69-3,80 (m, 1 H), 3,94-4,08 (m, 1 H), 4,17-4,30 (m, 1 H), 4,62 (ancha s, 1 H); De la segunda fracción se obtiene el (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo en forma de sólido blanco (740 mg): RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,49 (s, 12 H), 1,58 (ancha s, 3 H), 1,75-1,90 (m, 2 H), 2,56 (ancha s, 1 H), 3,75-3,93 (m, 2 H), 3,95-4,05 (m, 1 H), 4,03-4,20 (m, 1 H).

A una solución enfriada del (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (730 mg, 2,81 mmoles) en tetrahidrofurano seco (15 ml) se le añade a  $0^\circ C$  el hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 248 mg). Se calienta la suspensión a temperatura ambiente y se le añade el yoduro de etilo (1,2 ml). Se agita la mezcla durante una noche y se extrae con éter de dietilo y una solución saturada de cloruro sódico. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Después de la evaporación de disolventes se obtiene un material aceitoso (660 mg). Se disuelve este material aceitoso en una mezcla de tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (10 ml). A esta solución se le añade ácido p-toluenosulfónico (22 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporan los disolventes y se extrae el residuo con acetato de etilo y una solución de bicarbonato sódico. Después de la evaporación de los disolventes se disuelve el compuesto aceitoso resultante (532 mg) en una mezcla de acetonitrilo (11 ml) y tampón fosfato (8 ml, pH = 7). Se añaden la 1-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (24 mg) y el clorito sódico (495 mg) en agua (2,5 ml). Se calienta la solución a  $35^\circ C$  y se añade en 5 porciones una cantidad catalítica de agente blanqueante diluido (1 ml de solución de hipoclorito sódico al 5,25% diluida con agua hasta 20 ml, se emplea 1 ml de la solución diluida). Se agita la mezcla durante 2 h. Se añade una segunda porción de clorito sódico (495 mg) en agua (2,5 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se enfría la mezcla a  $0^\circ C$  y se ajusta a pH = 9 con una solución diluida de hidróxido sódico. Se añade una solución de sulfito sódico (2,7 g) en agua (30 ml) y se agita la mezcla durante 20 min. Se extrae la solución resultante con éter de metilo y t-butilo. Se descarta la fase orgánica y se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 1N hasta pH aprox. de 2,0. Se extrae la mezcla con éter de metilo y t-butilo tres veces y

se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes, obteniéndose el ácido (2S,4R)-2-t-butoxicarbonilamino-4-etoxi-pentanoico (279 mg) en forma de aceite viscoso: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{12}H_{23}NO_5$  [M] = 261, observado = 260 [M-H]; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,18 (t, 7,2 Hz, 3 H), 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,46 (s, 9 H), 1,88-2,16 (m, 2 H), 3,26-3,43 (m, 1 H), 3,55-3,72 (m, 2 H), 4,27-4,39 (m, 1 H), 5,59 (ancha s, 1 H), 10,51 (ancha s, 1 H).

Se mezcla el ácido (2S,4R)-2-t-butoxicarbonilamino-4-etoxi-pentanoico (273 mg, 1,04 mmoles) con 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 194,6 mg, 1,25 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml). Se añade a 0°C el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (695 mg, 1,57 mmoles) y la N,N-diisopropiletilamina (0,4 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporan los disolventes y se extrae el residuo con acetato de etilo y una solución saturada de cloruro sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 10 al 80 % en hexanos), obteniéndose el {(1S,3R)-3-etoxi-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoi]l}-butil}-carbamato de t-butilo (306 mg, 73%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{19}H_{34}N_4O_5$  [M]<sup>+</sup> = 398, observado [M+H]<sup>+</sup> = 399; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ , más gotas de  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm) = 1,08-1,15 (m, 12 H), 1,37 (s, 9 H), 1,72-1,94 (m, 2 H), 3,35-3,60 (m, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,20 (m, 1 H), 6,48 (ancha s, 1 H).

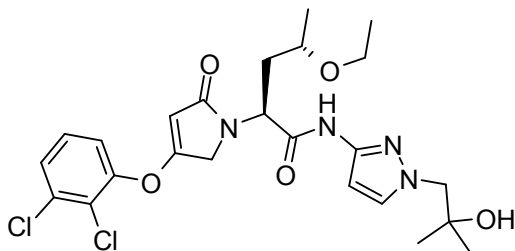
A una solución del {(1S,3R)-3-etoxi-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoi]l}-butil}-carbamato de t-butilo (306 mg) en diclorometano (3 ml) se le añade el ácido trifluoroacético (2 ml). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporan los disolventes y se seca el residuo con vacío. Se disuelve el material ceroso resultante en una solución metanólica de cloruro de hidrógeno (5 ml). Se evaporan los disolventes y se seca el residuo con vacío. Se tritura el sólido blanco con éter de dietilo seco y se filtra, obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4R)-2-amino-4-etoxi-pentanoico, clorhidrato (274 mg). De la amina libre neutra, LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{14}H_{26}N_4O_3$  [M]<sup>+</sup> = 298, observado [M+H]<sup>+</sup> = 299.

Se disuelve la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4R)-2-amino-4-etoxi-pentanoico, clorhidrato (125 mg, 0,33 mmoles) en metanol (5 ml) y se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,25 ml). Se concentra la solución y se seca el residuo. Se disuelve el material resultante en acetonitrilo (6 ml) que contiene N,N-diisopropiletilamina (0,25 ml). A esta solución se le añade el (E)-4-bromo-3-(2,3-dicloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 77, 143 mg, 0,40 mmoles). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 7 h. Se evaporan los disolventes y se extrae el residuo con acetato de etilo y agua. Se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 20 al 100 % en hexanos), obteniéndose el 3-(2,3-dicloro-fenoxi)-4-[(1S,3R)-3-etoxi-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoi]l]-butilamino}-but-2-enoato de etilo (60 mg). LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{26}H_{36}Cl_2N_4O_6$  [M]<sup>+</sup> = 570, observado [M+H]<sup>+</sup> = 571.

Se disuelve el 3-(2,3-dicloro-fenoxi)-4-[(1S,3R)-3-etoxi-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoi]l]-butilamino}-but-2-enoato de etilo (60 mg) en tetrahidrofurano (2 ml). En un microondas se calienta el tubo sellado a 160°C durante 4 h. Se concentra la solución resultante y se purifica el residuo por cromatografía de columna en fase inversa (acetonitrilo del 25 % al 100 % en agua), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4R)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-etoxi-pentanoico (18 mg, 32%): EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{24}H_{30}Cl_2N_4O_5$  [M+H]<sup>+</sup> = 525,1666, observado = 525,1669; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,16 (s, 6 H), 1,17-1,27 (m, 6 H), 1,84-2,01 (m, 1 H), 2,20-2,33 (m, 1 H), 3,24-3,40 (m, 1 H), 3,49-3,70 (m, 2 H), 3,80 (ancha s, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 4,27 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,41 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 5,05 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 7,23-7,27 (m, 1 H), 7,31 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 8,91 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 95

[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-etoxi-pentanoico



A una solución enfriada del (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 94, 860 mg, 3,32 mmoles) en tetrahidrofurano seco (15 ml) se le añade a 0°C el hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 292 mg). Se calienta la suspensión a temperatura ambiente y se le añade yoduro

de etilo (1,2 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h y se extrae con éter de dietilo y una solución saturada de cloruro sódico. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Después de la evaporación de los disolventes se obtiene un material aceitoso (966 mg). Se disuelve este material aceitoso en una mezcla de tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (10 ml). A esta solución se le añade ácido p-toluenosulfónico monohidratado (32 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporan los disolventes y se extrae el residuo con acetato de etilo y una solución de bicarbonato sódico. Después de la evaporación de los disolventes se disuelve el compuesto aceitoso resultante (800 mg) en una mezcla de acetonitrilo (17 ml) y tampón fosfato (12 ml, pH = 7). Después se añade la 1-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (41 mg) y una solución de clorito sódico (731 mg en 4,0 ml de agua). Se calienta la solución a 35°C y se le añade en 5 porciones una cantidad catalítica de agente blanqueante diluido (1 ml de una solución de hipoclorito sódico al 5,25% se diluyen con agua hasta 20 ml, se emplean 1,6 ml de la solución diluida). Se agita la mezcla durante 2 h. Se añade una segunda porción de clorito sódico (750 mg en 4,0 ml de agua). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se enfría la mezcla a 0°C y se ajusta a pH = 9 con una solución diluida de hidróxido sódico. Se añade una solución de sulfito sódico (2,7 mg en 30 ml de agua) y se agita la mezcla durante 20 min. Se extrae la solución resultante con éter de metilo y t-butilo. Se descarta la fase orgánica y se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 1N hasta un pH de aprox. 2,0. Se extrae la mezcla con éter de metilo y t-butilo tres veces y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes, obteniéndose el ácido (2S,4S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-etoxipentanoico (401 mg) en forma de aceite viscoso: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> [M] = 261, observado = 260 [M-H]<sup>-</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 1,18-1,29 (m, 6H), 1,446 (s, 9 H), 1,88-2,00 (m, 2 H), 3,36-3,51 (m, 1 H), 3,66-3,89 (m, 2 H), 4,24-4,37 (m, 1 H), 5,89 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 10,23 (ancha s, 1 H).

Se mezcla el ácido (2S,4S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-etoxipentanoico (401 mg, 1,536 mmoles) con 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 334 mg, 2,16 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml). Se añaden a 0°C el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris(dimetilamino)fosfonio (1,23 g, 2,77 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,7 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporan los disolventes y se extrae el residuo con acetato de etilo y una solución saturada de cloruro sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 10 al 80 % en hexanos), obteniéndose el {(1S,3S)-3-etoxi-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoi]-butil}-carbamato de t-butilo (486 mg, 80%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 398, observado [M+H]<sup>+</sup> = 399.

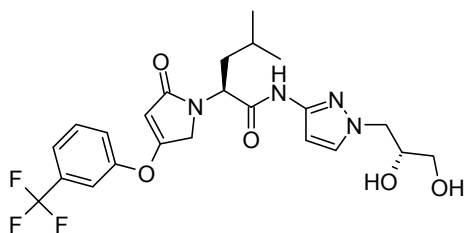
A una solución del {(1S,3S)-3-etoxi-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoi]-butil}-carbamato de t-butilo (486 mg) en diclorometano (3 ml) se le añade el ácido trifluoroacético (2 ml). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporan los disolventes y se seca el residuo con vacío. Se disuelve el material ceroso resultante en una solución metanólica de cloruro de hidrógeno (5 ml). Se evaporan los disolventes y se seca el residuo con vacío. Se tritura el sólido blanco con éter de dietilo seco y se filtra, obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4S)-2-amino-4-etoxipentanoico, clorhidrato (477 mg). De la amina libre neutra, LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> = 298, observado [M+H]<sup>+</sup> = 299.

Se disuelve la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4S)-2-amino-4-etoxipentanoico, clorhidrato (150 mg, 0,40 mmoles) en metanol (5 ml) y se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,3 ml). Se concentra la solución y se seca el residuo. Se disuelve el material resultante en acetonitrilo (6 ml) que contiene N,N-diisopropiletilamina (0,3 ml). A esta solución se le añade el (E)-4-bromo-3-(2,3-dicloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 77, 286 mg, 0,80 mmoles). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 7 h. Se evaporan los disolventes y se trata el residuo con acetato de etilo y agua. Se separan las fases, se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 20 al 100 % en hexanos), obteniéndose el 3-(2,3-dicloro-fenoxi)-4-[(1S,3S)-3-etoxi-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoi]-butilamino]-but-2-enoato de etilo (120 mg): LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> = 570, observado [M+H]<sup>+</sup> = 571.

Se disuelve el 3-(2,3-dicloro-fenoxi)-4-[(1S,3S)-3-etoxi-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoi]-butilamino]-but-2-enoato de etilo (120 mg) en tetrahidrofurano (2 ml). En un microondas se calienta el tubo sellado a 160°C durante 4 h. Se concentra la solución resultante y se purifica el residuo por cromatografía de columna en fase inversa (acetonitrilo del 25 % al 100 % en agua), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-etoxipentanoico (40 mg) en forma de polvo blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 525,1666, observado = 525,1669; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 1,14 (ancha s, 6 H), 1,19-1,30 (m, 6 H), 1,88-2,09 (m, 1 H), 2,18 (ddd, J = 14,7, 9,3, 5,9 Hz, 1 H), 3,30-3,46 (m, 1 H), 3,54 (ancha s, 1 H), 3,61-3,77 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,14 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,47 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 5,01 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,16-7,33 (m, 4 H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 9,35 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 96

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(3-trifluormetil-fenoxi)-2,5-dihidropirrol-1-il]-pentanoico



Se trata una mezcla del 3-trifluorometil-fenol (1,09 ml, 8,96 mmoles) y 2-butinoato de etilo (2,0 g, 17,83 mmoles) en tetrahidrofurano (14 ml) con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,4 ml, 9,37 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 130°C durante 2 h, entonces se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano (100 ml) y se lava con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (1 x 100 ml), una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (1 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra, se enjuaga con diclorometano y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 1 al 10 % en hexanos) se obtiene el 3-(3-trifluorometil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,31 g, 53%) en forma de aceite incoloro transparente: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 275,0890, observado = 275,0889; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,68 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,57 (ancha s, 1 H), 7,66-7,75 (m, 2 H).

Se trata una solución del 3-(3-trifluorometil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,31 g, 4,77 mmoles) en tetracloruro de carbono (25 ml) con N-bromosuccinimida (0,94 g, 5,28 mmoles) y peróxido de benzoílo (0,12 g). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 5 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se guarda en el congelador durante un fin de semana. Entonces se saca la mezcla reaccionante del congelador y se descongela. Se separa por filtración el precipitado resultante. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 1 al 10 % en hexanos) se obtiene el 4-bromo-3-(3-trifluorometil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo impuro (1,40 g, 83%) en forma de aceite amarillo pálido. Se emplea este material sin más purificación.

Se trata una mezcla del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (0,79 g, 4,34 mmoles) en acetonitrilo (9,5 ml) con N,N-diisopropiletilamina (0,70 ml, 4,26 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (0,70 ml, 4,26 mmoles) y acetonitrilo (9,5 ml) y se calienta a 80°C. Una vez alcanzados los 80°C, se trata la mezcla reaccionante con una solución de 4-bromo-3-(3-trifluorometil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,40 g, 3,96 mmoles) en acetonitrilo (9,5 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Entonces se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se concentra con vacío. Se diluye el residuo con diclorometano (100 ml) y se lava con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (1 x 100 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml), una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra, se enjuaga con diclorometano y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 15 al 50 % en hexanos) se obtiene el (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoato de metilo (0,86 g, 59%) en forma de sólido marrón claro: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>F<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 372,1417, observado = 372,1418; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,29-1,55 (m, 1 H), 1,56-1,68 (m, 1 H), 1,73-1,90 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 4,19 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,26 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,75 (dd, J = 11,4, 4,6 Hz, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 7,64-7,78 (m, 4 H).

Se trata una mezcla del (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoato de metilo (0,86 g, 2,32 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) y agua (5 ml) con hidróxido de litio monohidratado (0,12 g, 2,85 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h. Después se diluye la mezcla reaccionante con agua (75 ml) y se extrae con éter de dietilo (1 x 75 ml). Se acidifica la fase acuosa con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran, se enjuagan con acetato de etilo y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,71 g, 86%) en forma de sólido ligeramente anaranjado: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>F<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 358,1261, observado = 358,1262. RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,88 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,50 (m, 1 H), 1,57-1,70 (m, 1 H), 1,70-1,86 (m, 1 H), 4,16 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 4,28 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 4,64 (dd, J = 11,6, 4,2 Hz, 1 H), 4,93 (s, 1 H), 7,65-7,77 (m, 4 H), 12,88 (ancha s, 1 H).

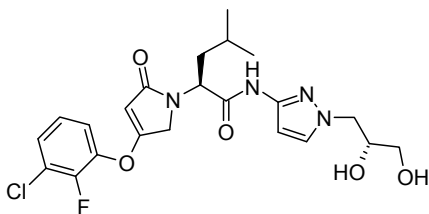
Se trata una solución del ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,71 g, 1,99 mmoles) en diclorometano (35 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,38 ml, 2,17 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (0,28 g, 2,07 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 20 min. Después se trata la mezcla reaccionante con 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,49 g, 2,48 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 1,5 d. A continuación se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (50 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (2 x 50 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml), agua (1 x 100 ml)

y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra, se enjuaga con diclorometano y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 50 al 100 % en hexanos) se obtiene la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(3-trifluormetil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,54 g, 51%) en forma de sólido ligeramente anaranjado: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{26}H_{31}N_4O_5F_3$   $[M+H]^+$  = 537,2320, observado = 537,2319; RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,47 (ancha s, 1 H), 1,54-1,64 (m, 1 H), 1,70-1,82 (m, 1 H), 3,74 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1 H), 3,94-4,05 (m, 1 H), 4,05-4,17 (m, 2 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,35 (quin, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,84-4,92 (m, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,65-7,78 (m, 4 H), 10,79 (s, 1 H).

Se trata a 25°C una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(3-trifluormetil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,54 g, 1,00 mmoles) en diclorometano (10 ml) y metanol (10 ml) con ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,04 g, 0,21 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Entonces se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se diluye el residuo con diclorometano (50 ml), se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 50 ml), agua (1 x 50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 50 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra, se enjuaga con diclorometano y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, gradiente de metanol del 1 al 10 % en diclorometano) se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(3-trifluormetil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,38 g, 78%) en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{23}H_{27}N_4O_5F_3$   $[M+H]^+$  = 497,2007, observado = 497,2007; RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,36-1,54 (m, 1 H), 1,54-1,64 (m, 1 H), 1,70-1,84 (m, 1 H), 3,22-3,32 (m, 2 H), 3,72-3,81 (m, 1 H), 3,87 (dd, J = 13,6, 7,7 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,6, 4,0 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,70 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,86-4,96 (m, 3 H), 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,65-7,74 (m, 3 H), 7,75 (s, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

#### Ejemplo 97

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una mezcla de 3-cloro-2-fluor-fenol (1,31 g, 8,93 mmoles) y 2-butinoato de etilo (2,0 g, 17,83 mmoles) en tetrahidrofurano (14 ml) con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,4 ml, 9,37 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 130°C durante 2 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se agita a 25°C durante una noche. Entonces se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano (100 ml) y se lava con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (1 x 100 ml), una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (1 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra, se enjuaga con diclorometano y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 1 al 10 % en hexanos) se obtiene el 3-(3-cloro-2-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,41 g, 61%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{12}H_{12}O_3FCl$   $[M+H]^+$  = 259,0532, observado = 259,0531; RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,76 (s, 1 H), 7,27-7,39 (m, 2 H), 7,50-7,61 (m, 1 H).

Se trata una solución del 3-(3-cloro-2-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,41 g, 5,45 mmoles) en tetracloruro de carbono (30 ml) con N-bromosuccinimida (1,07 g, 6,01 mmoles) y peróxido de benzoilo (0,15 g). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 5 h. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se guarda en el congelador durante un fin de semana. Después se saca la mezcla reaccionante del congelador y se descongela. Se separa por filtración el precipitado resultante. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 1 al 10 % en hexanos) se obtiene el 4-bromo-3-(3-cloro-2-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo impuro (1,59 g, 86%) en forma de sólido blanco. Se emplea este material sin más purificación.

Se trata una mezcla del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (0,94 g, 5,17 mmoles) en acetonitrilo (11 ml) con N,N-diisopropiletilamina (0,84 ml, 5,08 mmoles). Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (0,84 ml, 5,08 mmoles) y acetonitrilo (11 ml) y se calienta a 80°C. Una vez alcanzados los 80°C se trata la mezcla reaccionante con una solución de 4-bromo-3-(3-cloro-2-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,59 g, 4,71 mmoles) en acetonitrilo (11 ml).



Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se concentra con vacío. Se diluye el residuo con diclorometano (100 ml) y se lava con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (1 x 100 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml), una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra, se enjuaga con diclorometano y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 15 al 50 % en hexanos) se obtiene el (S)-2-[4-(3-cloro-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (0,87 g, 52%) en forma de aceite rojo-anaranjado: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{17}H_{19}NO_4FCl$   $[M+H]^+$  = 356,1060, observado = 356,1060; RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,36-1,54 (m, 1 H), 1,62 (ddd, J = 14,0, 9,6, 4,6 Hz, 1 H), 1,81 (ddd, J = 14,0, 11,4, 4,6 Hz, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 4,22 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,28 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,74 (dd, J = 11,4, 4,6 Hz, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 7,33 (td, J = 8,1, 1,4 Hz, 1 H), 7,48-7,55 (m, 1 H), 7,58 (ddd, J = 8,1, 6,7, 1,4 Hz, 1 H).

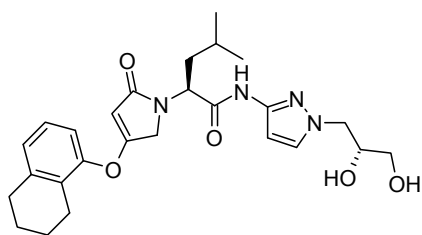
Se trata una mezcla de (S)-2-[4-(3-cloro-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (0,87 g, 2,46 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) y agua (5 ml) con hidróxido de litio monohidratado (0,12 g, 2,85 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2,5 h. Después se diluye la mezcla reaccionante con agua (75 ml) y se extrae con éter de dietilo (1 x 75 ml). Se acidifica la fase acuosa con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran, se enjuagan con acetato de etilo y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,75 g, 90%) en forma de sólido ligeramente anaranjado: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{16}H_{17}NO_4FCl$   $[M+H]^+$  = 342,0903, observado = 342,0904; RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,87 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,35-1,56 (m, 1 H), 1,56-1,70 (m, 1 H), 1,72-1,86 (m, 1 H), 4,19 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,29 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,63 (dd, J = 11,5, 4,3 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 7,33 (td, J = 8,3, 1,4 Hz, 1 H), 7,49-7,55 (m, 1 H), 7,57 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,4 Hz, 1 H), 12,92 (ancha s, 1 H).

Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,75 g, 2,20 mmoles) en diclorometano (39 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,42 ml, 2,40 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (0,31 g, 2,29 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 20 min. Después se trata la mezcla reaccionante con 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,53 g, 2,68 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h. A continuación se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (50 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (2 x 50 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml), agua (1 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra, se enjuaga con diclorometano y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 50 al 100 % en hexanos) se obtiene la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,56 g, 49%) en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{25}H_{30}N_4O_5FCl$   $[M+H]^+$  = 521,1962, observado = 521,1963; RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,46 (ancha s, 1 H), 1,51-1,65 (m, 1 H), 1,71-1,82 (m, 1 H), 3,74 (dd, J = 8,5, 5,8 Hz, 1 H), 4,01 (dd, J = 8,2, 6,3 Hz, 1 H), 4,04-4,18 (m, 2 H), 4,25 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,35 (dq, J = 6,0, 5,8 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J = 10,9, 4,7 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,33 (td, J = 8,3, 1,3 Hz, 1 H), 7,50-7,60 (m, 2 H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

Se trata a 25°C una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,56 g, 1,08 mmoles) en diclorometano (10 ml) y metanol (10 ml) con ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,04 g, 0,21 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Entonces se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se diluye el residuo con diclorometano (50 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 50 ml), agua (1 x 50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 50 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra, se enjuaga con diclorometano y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, gradiente de metanol del 1 al 10 % en diclorometano) se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,41 g, 79%) en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{22}H_{27}N_4O_5FCl$   $[M+H]^+$  = 481,1649, observado = 481,1650; RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,39-1,51 (m, 1 H), 1,51-1,64 (m, 1 H), 1,70-1,81 (m, 1 H), 3,22-3,33 (m, 2 H), 3,71-3,82 (m, 1 H), 3,87 (dd, J = 13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,6, 3,8 Hz, 1 H), 4,25 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,70 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,8, 5,0 Hz, 1 H), 4,93 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,33 (td, J = 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,49-7,61 (m, 3 H), 10,77 (s, 1 H).

#### 60 Ejemplo 98

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico



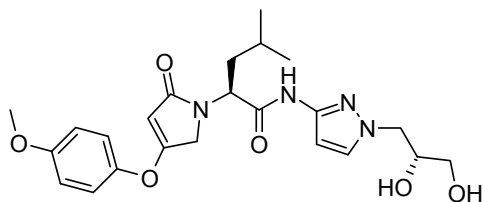
- Se trata una mezcla de 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ol (3,00 g, 20,24 mmoles) y 2-butinoato de etilo (13,62 g, 121,46 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) con carbonato potásico (3,10 g, 22,43 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,26 g, 2,12 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante una noche. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se agita a 25°C durante una noche. Entonces se concentra la mezcla reaccionante con vacío.
- 5 Se disuelve el residuo en acetato de etilo (200 ml) y se lava con agua (1 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra, se enjuaga con acetato de etilo y se concentra con vacío. Se recoge el material en acetato de etilo y se absorbe en gel de sílice. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (115 g, acetato de etilo del 1 al 10 % en hexanos) se obtiene el 3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-but-2-enoato de etilo (3,82 g, 72%) en forma de aceite ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 483,2602, observado = 483,2603; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,61-1,77 (m, 4 H), 2,44 (s, 3 H), 2,46 (ancha s, 2 H), 2,76 (ancha s, 2 H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,57 (s, 1 H), 6,84 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,18 (t, J = 7,7 Hz, 1 H).
- 10
- 15 Se trata una solución del 3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-but-2-enoato de etilo (0,69 g, 2,65 mmoles) en diclorometano (14 ml) con N-bromosuccinimida (0,50 g, 2,80 mmoles) y 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (31,6 mg, 0,12 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita a esta temperatura durante una noche. A continuación se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (50 ml), se lava con agua (1 x 50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 50 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra, se enjuaga con diclorometano y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 1 al 10 % en hexanos) se obtiene el 4-bromo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-but-2-enoato de etilo impuro (638,8 mg, 71%) en forma de aceite amarillo. Se emplea este material sin más purificación.
- 20
- 25 Se trata una mezcla del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (0,38 g, 2,09 mmoles) en acetonitrilo (4,4 ml) con N,N-diisopropiletilamina (0,33 ml, 2,02 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1,3 h. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (0,33 ml, 2,02 mmoles) y acetonitrilo (4,4 ml) y se calienta a 80°C. Una vez alcanzados los 80°C se trata la mezcla reaccionante con una solución de 4-bromo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-but-2-enoato de etilo (639 mg, 1,88 mmoles) en acetonitrilo (4,4 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita a esta temperatura durante una noche. Después se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se concentra con vacío. Se diluye el residuo con diclorometano (100 ml), se lava con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (1 x 100 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml), una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra, se enjuaga con diclorometano y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 15 al 50 % en hexanos) se obtiene el (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoato de metilo impuro (102 mg, 15%) en forma de aceite rojo-anaranjado. Se emplea este material sin más purificación.
- 30
- 35
- 40 Se trata una mezcla de (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoato de metilo (94 mg, 0,26 mmoles) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y agua (0,5 ml) con hidróxido de litio monohidratado (14 mg, 0,33 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h. Entonces se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se diluye el residuo con agua (25 ml) y se extrae con éter de dietilo (1 x 25 ml). Se acidifica la fase acuosa con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y se extrae con metanol al 10 % en diclorometano (2 x 25 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra, se enjuaga con diclorometano y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (61 mg, 67%) en forma de sólido anaranjado: RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,36-1,84 (m, 7 H), 2,53-2,61 (m, 2 H), 2,68-2,83 (m, 2 H), 4,12 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,24 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,62 (dd, J = 11,2, 4,2 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 6,99-7,07 (m, 2 H), 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 12,84 (ancha s, 1 H).
- 45
- 50 Se trata a 25°C una solución del ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (59 mg, 0,17 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 ml) con N,N-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,51 mmoles), una solución de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 41 mg, 0,20 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,9 ml) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (115 mg, 0,26 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. A continuación se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (25 ml), se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (1 x 25 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 25 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 25 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra, se enjuaga con acetato de etilo y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (24 g, acetato de
- 55

etilo del 50 al 100 % en hexanos) se obtiene la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-iloxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (43 mg, 47%) en forma de sólido ligeramente amarillo: RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,33-1,66 (m, 2 H), 1,64-1,83 (m, 5 H), 2,57 (ancha s, 2 H), 2,67-2,80 (m, 2 H), 3,73 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,5, 6,5 Hz, 1 H), 4,07-4,14 (m, 1 H), 4,18 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,26-4,41 (m, 1 H), 4,56 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,3, 4,8 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,97-7,07 (m, 2 H), 7,18 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

Se trata a 25°C una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-iloxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (43 mg, 0,08 mmoles) en metanol (1 ml) con ácido p-toluenosulfónico monohidratado (4 mg, 0,02 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Entonces se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se diluye el residuo con diclorometano (25 ml), se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 25 ml), agua (1 x 25 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 25 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra, se enjuaga con diclorometano y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (8 g, metanol del 1 al 10 % en diclorometano) se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-iloxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (28 mg, 71%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{26}H_{34}N_4O_5$   $[M+H]^+$  = 483,2602, observado = 483,2603; RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,46 (ancha s, 1 H), 1,53-1,65 (m, 1 H), 1,65-1,85 (m, 5 H), 2,57 (ancha s, 2 H), 2,76 (ancha s, 2 H), 3,21-3,31 (m, 2 H), 3,72-3,82 (m, 1 H), 3,87 (dd, J = 13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,6, 4,0 Hz, 1 H), 4,18 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,71 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,87 (dd, J = 10,7, 4,9 Hz, 1 H), 4,93 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,18 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

#### Ejemplo 99

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(4-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una mezcla de 4-metoxi-fenol (1,10 g, 8,91 mmoles) y 2-butinoato de etilo (2,0 g, 17,8 mmoles) en tetrahidrofurano (13,7 ml) con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,33 ml, 8,91 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 130°C durante 1,5 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se agita a 25°C durante una noche. Entonces se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano (40 ml) y se lava con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (1 x 100 ml), una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (1 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra, se enjuaga con diclorometano y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 10 al 20 % en hexanos) se obtiene el 3-(4-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (0,99 g, 47%) en forma de aceite transparente: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{13}H_{16}O_4$   $[M+H]^+$  = 237,1122, observado = 237,1121; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,11 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,63 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,05 (d, J = 9,1 Hz, 2 H).

Se trata una solución del 3-(4-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (0,98 g, 4,17 mmoles) en tetracloruro de carbono (23,2 ml) con N-bromosuccinimida (0,81 g, 4,59 mmoles) y peróxido de benzoilo (81 mg, 0,33 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 5 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se guarda en el congelador durante un fin de semana. A continuación se saca la mezcla reaccionante del congelador y se descongela. Se separa por filtración el precipitado resultante y se enjuaga con tetracloruro de carbono (5 ml). Se concentra el líquido filtrado con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 1 al 4 % en hexanos) se obtiene el 4-bromo-3-(4-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo impuro (1,03 g, 78%) en forma de aceite amarillo pálido. Se emplea este material sin más purificación.

Se trata una mezcla del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (0,64 g, 3,56 mmoles) en acetonitrilo (8,9 ml) con N,N-diisopropiletilamina (0,57 ml, 3,49 mmoles). Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (0,57 ml, 3,49 mmoles) y acetonitrilo (8,9 ml) y se calienta a 80°C. Una vez alcanzados los 80°C se trata la mezcla reaccionante con una solución de 4-bromo-3-(4-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,02 g, 3,23 mmoles) en acetonitrilo (8,09 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita a esta temperatura durante una noche. Entonces se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se concentra con vacío. Se diluye el residuo con diclorometano (75 ml), se lava con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (1 x 100 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml), una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml), se seca

con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 20 al 30 % en hexanos) se obtiene el (S)-2-[3-etoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenoxi)-alilamino]-4-metil-pentanoato de metilo (0,84 g, 68%) en forma de aceite amarillo: RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,30-1,50 (m, 2 H), 1,63-1,81 (m, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,88 (dd, J = 6,5, 3,2 Hz, 1 H), 3,96 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,01 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 7,02 (s, 4 H).

En un reactor de alta presión se calienta a 160°C durante 24 h una solución del (S)-2-[3-etoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenoxi)-alilamino]-4-metil-pentanoato de metilo (0,83 g, 2,51 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml). A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 20 al 30 % en hexanos) se obtiene el (S)-2-[4-(4-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (0,39 g, 46%) en forma de aceite amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{18}H_{23}NO_5$   $[M+H]^+$  = 334,1649, observado = 334,1649; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,39-1,53 (m, 1 H), 1,53-1,68 (m, 1 H), 1,68-1,87 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,13 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,20 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,72 (dd, J = 11,3, 4,4 Hz, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 7,00 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 2 H).

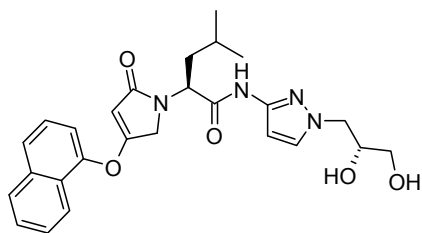
Se trata una mezcla de (S)-2-[4-(4-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (0,38 g, 1,16 mmoles) en tetrahidrofurano (8,75 ml) y agua (2,9 ml) con hidróxido de litio monohidratado (59 mg, 1,40 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2,5 h. Después se diluye la mezcla reaccionante con agua (50 ml), se acidifica con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico y se extrae con metanol al 10 % en diclorometano (3 x 75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(4-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,36 g, 99%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{17}H_{21}NO_5$   $[M+H]^+$  = 320,1493, observado = 320,1493. RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,87 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,34-1,54 (m, 1 H), 1,54-1,68 (m, 1 H), 1,68-1,86 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 4,10 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,22 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,62 (dd, J = 11,5, 4,2 Hz, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 7,00 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 12,89 (ancha s, 1 H).

Se trata a 25°C una solución del ácido (S)-2-[4-(4-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,36 g, 1,14 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4,41 ml) con N,N-diisopropiletilamina (0,57 ml, 3,44 mmoles), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (0,76 g, 1,72 mmoles) y una solución de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,24 g, 1,26 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Después se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (50 ml), se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (1 x 100 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 50 al 100 % en hexanos) se obtiene la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(4-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,38 g, 68%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{26}H_{34}N_4O_6$   $[M+H]^+$  = 499,2551, observado = 499,2551; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,45 (ancha s, 1 H), 1,50-1,63 (m, 1 H), 1,63-1,82 (m, 1 H), 3,67-3,76 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 4,00 (dd, J = 8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,05-4,22 (m, 3 H), 4,28-4,41 (m, 1 H), 4,53 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

Se trata a 25°C una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(4-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,38 g, 0,76 mmoles) en metanol (7,66 ml) con ácido p-toluenosulfónico monohidratado (22 mg, 0,11 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Después se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (75 ml), se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, gradiente de metanol del 1 al 10 % en diclorometano) se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(4-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,30 g, 86%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{23}H_{30}N_4O_6$   $[M+H]^+$  = 459,2238, observado = 459,2237. RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,36-1,64 (m, 2 H), 1,66-1,81 (m, 1 H), 3,20-3,32 (m, 2 H), 3,77 (s, 4 H), 3,86 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1 H), 4,04-4,11 (m, 1 H), 4,14 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,53 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,87 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 4,93 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H).

#### Ejemplo 100

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[4-(naftalen-1-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico



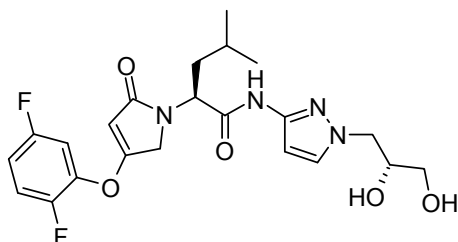
- Se trata una mezcla de naftalen-1-ol (1,28 g, 8,91 mmoles) y 2-butinoato de etilo (2,0 g, 17,8 mmoles) en tetrahidrofurano (13,7 ml) con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,33 ml, 8,91 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 130°C durante 1,5 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se agita a 25°C durante una noche. Entonces se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano (40 ml), se lava con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (1 x 100 ml), una solución acuosa 0,5N de hidróxido sódico (1 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra, se enjuaga con diclorometano y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 5 al 10 % en hexanos) se obtiene el 3-(naftalen-1-iloxi)-but-2-enoato de etilo (1,16 g, 50%) en forma de aceite transparente: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 257,1172, observado = 257,1172; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,52 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,53-7,65 (m, 3 H), 7,78-7,84 (m, 1 H), 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,99-8,07 (m, 1 H).
- Se trata una solución de 3-(naftalen-1-iloxi)-but-2-enoato de etilo (1,15 g, 4,48 mmoles) en tetracloruro de carbono (24,9 ml) con N-bromosuccinimida (0,87 g, 4,93 mmoles) y peróxido de benzoílo (87 mg, 0,35 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 5 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se guarda en el congelador durante un fin de semana. Después se saca la mezcla reaccionante del congelador y se descongela. Se separa por filtración el precipitado resultante y se enjuaga con tetracloruro de carbono (5 ml). Se concentra el líquido filtrado con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo al 2 % en hexanos) se obtiene el 4-bromo-3-(naftalen-1-iloxi)-but-2-enoato de etilo impuro (1,28 g, 85%) en forma de aceite ligeramente púrpura. Se emplea este material sin más purificación.
- Se trata una mezcla del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (0,68 g, 3,74 mmoles) en acetonitrilo (9,35 ml) con N,N-diisopropiletilamina (0,60 ml, 3,67 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (0,60 ml, 3,67 mmoles) y acetonitrilo (9,35 ml) y se calienta a 80°C. Una vez alcanzados los 80°C se trata la mezcla reaccionante con una solución de 4-bromo-3-(naftalen-1-iloxi)-but-2-enoato de etilo (1,14 g, 3,4 mmoles) en acetonitrilo (8,5 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita a esta temperatura durante una noche. Después se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se concentra con vacío. Se diluye el residuo con diclorometano (75 ml), se lava con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (1 x 100 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml), una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo al 30 % en hexanos) se obtiene el (S)-4-metil-2-[4-(naftalen-1-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoato de metilo (0,38 g, 32%) en forma de aceite ligeramente anaranjado: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 354,1700, observado = 354,1700; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,42-1,72 (m, 2 H), 1,74-1,90 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 4,38 (s, 2 H), 4,69-4,77 (m, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,54-7,67 (m, 3 H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,98-8,08 (m, 2 H).
- Se trata una mezcla de (S)-4-metil-2-[4-(naftalen-1-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoato de metilo (0,38 g, 1,08 mmoles) en tetrahidrofurano (8,1 ml) y agua (2,7 ml) con hidróxido de litio monohidratado (54 mg, 1,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h. Después se diluye la mezcla reaccionante con agua (50 ml), se acidifica con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico y se extrae con metanol al 10 % en diclorometano (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido (S)-4-metil-2-[4-(naftalen-1-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,37 g, 99%) en forma de sólido amarillo pálido: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 340,1544, observado = 340,1545; se emplea este material sin más purificación. RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,43-1,88 (m, 3 H), 4,33 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,42 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,64 (dd, J = 11,3, 4,4 Hz, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,54-7,68 (m, 3 H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,96-8,09 (m, 2 H), 12,89 (ancha s, 1 H).
- Se trata a 25°C una solución del ácido (S)-4-metil-2-[4-(naftalen-1-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,37 g, 1,11 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4,27 ml) con N,N-diisopropiletilamina (0,55 ml, 3,33 mmoles), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (0,73 g, 1,66 mmoles) y una solución de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,24 g, 1,22 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Después se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (75 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (1 x 150 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 150 ml) y una solución acuosa

saturada de cloruro sódico (1 x 150 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, 10-acetato de etilo al 30 % en hexanos) se obtiene la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[4-(naftalen-1-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,43 g, 76%) en forma de sólido ligeramente anaranjado: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{29}H_{34}N_4O_5$   $[M+H]^+$  = 519,2602, observado = 519,2604; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,96 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,41-1,69 (m, 2 H), 1,70-1,85 (m, 1 H), 3,74 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,3, 6,5 Hz, 1 H), 4,11 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,28-4,44 (m, 2 H), 4,65-4,77 (m, 2 H), 4,90 (dd, J = 10,4, 4,7 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,54-7,67 (m, 4 H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,99-8,09 (m, 2 H), 10,80 (s, 1 H).

Se trata a 25°C una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[4-(naftalen-1-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,43 g, 0,83 mmoles) en metanol (8,38 ml) con ácido p-toluenosulfónico monohidratado (24 mg, 0,12 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Después se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (50 ml), se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, metanol del 2,5 al 4 % en diclorometano) se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[4-(naftalen-1-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,32 g, 80%) en forma de sólido blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{26}H_{30}N_4O_5$   $[M+H]^+$  = 479,2289, observado = 479,2287; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,96 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,43-1,67 (m, 2 H), 1,71-1,84 (m, 1 H), 3,20-3,32 (m, 2 H), 3,70-3,82 (m, 1 H), 3,87 (dd, J = 13,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,5, 3,8 Hz, 1 H), 4,39 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,66-4,77 (m, 3 H), 4,89 (dd, J = 10,4, 5,0 Hz, 1 H), 4,95 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,48-7,66 (m, 5 H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,99-8,09 (m, 2 H), 10,77 (s, 1 H).

#### Ejemplo 101

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una mezcla de 2,5-difluor-fenol (1,15 g, 8,91 mmoles) y 2-butinoato de etilo (2,0 g, 17,8 mmoles) en tetrahidrofurano (13,7 ml) con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,33 ml, 8,91 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 130°C durante 2 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano (50 ml) y se lava con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (1 x 100 ml), una solución acuosa 0,5N de hidróxido sódico (1 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo al 5 % en hexanos) se obtiene el 3-(2,5-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,35 g, 63%) en forma de aceite transparente: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{12}H_{12}O_3F_2$   $[M+H]^+$  = 243,0828, observado = 243,0827; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 4,02 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,78 (s, 1 H), 7,16-7,30 (m, 1 H), 7,37 (ddd, J = 8,9, 6,2, 3,0 Hz, 1 H), 7,51 (td, J = 9,7, 5,1 Hz, 1 H).

Se trata una solución de 3-(2,5-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,35 g, 5,57 mmoles) en tetracloruro de carbono (30,9 ml) con N-bromosuccinimida (1,09 g, 6,13 mmoles) y peróxido de benzoílo (108 mg, 0,44 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo (105°C) durante 5 h. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se guarda en el frigorífico durante una noche. Entonces se saca la mezcla reaccionante del frigorífico. Se separa por filtración el precipitado resultante y se enjuaga con tetracloruro de carbono (25 ml). Se concentra el líquido filtrado con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo al 2 % en hexanos) se obtiene el 4-bromo-3-(2,5-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo impuro (1,56 g, 87%) en forma de aceite transparente. Se emplea este material sin más purificación.

Se trata una mezcla del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (1,28 g, 7,08 mmoles) en acetonitrilo (17,7 ml) con N,N-diisopropiletilamina (1,15 ml, 6,95 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (1,15 ml, 6,95 mmoles) y acetonitrilo (17,7 ml) y se calienta a 80°C. Una vez alcanzados los 80°C se trata la mezcla reaccionante con una solución de 4-bromo-3-(2,5-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,56 g, 6,44 mmoles) en acetonitrilo (16,1 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita a esta temperatura durante una noche. Después se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se concentra con vacío. Se diluye el residuo con

diclorometano (75 ml) y se lava con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (1 x 100 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml), una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 15 al 50 % en hexanos) se obtiene el (S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (0,38 g, 17%) en forma de aceite amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{17}H_{19}NO_4F_2$   $[M+H]^+$  = 340,1355, observado = 340,1355; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,35-1,53 (m, 1 H), 1,53-1,69 (m, 1 H), 1,72-1,89 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 4,13-4,33 (m, 2 H), 4,73 (dd, J = 11,5, 4,5 Hz, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 7,13-7,35 (m, 1 H), 7,42-7,64 (m, 2 H).

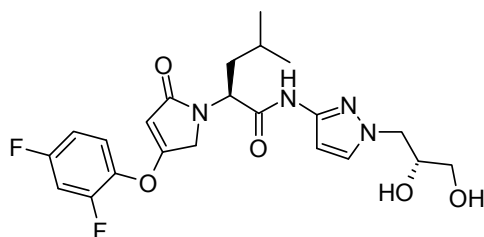
Se trata mezcla de (S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (0,38 g, 1,11 mmoles) en tetrahidrofurano (8,4 ml) y agua (2,8 ml) con hidróxido de litio monohidratado (56 mg, 1,34 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Después se diluye la mezcla reaccionante con agua (100 ml), se acidifica con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico y se extrae con metanol al 10 % en diclorometano (3 x 75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,36 g, 99%) en forma de espuma ligeramente amarilla: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{16}H_{17}NO_4F_2$   $[M+Na]^+$  = 348,1018, observado = 348,1018; RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,87 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,38-1,52 (m, 1 H), 1,62 (ddd, J = 14,0, 9,7, 4,4 Hz, 1 H), 1,77-1,84 (m, 1 H), 4,17 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,28 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,63 (dd, J = 11,6, 4,4 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 7,21-7,33 (m, 1 H), 7,46-7,62 (m, 2 H), 12,83 (ancha s, 1 H).

Se trata a 25°C una solución del ácido (S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,36 g, 1,10 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4,25 ml) con N,N-diisopropiletilamina (0,54 ml, 3,31 mmoles), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (0,73 g, 1,65 mmoles) y una solución de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,22 g, 1,16 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Seguidamente se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (100 ml), se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 150 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 150 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 50 al 70 % en hexanos) se obtiene la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,36 g, 64%) en forma de espuma rojo-anaranjada: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{25}H_{30}N_4O_5F_2$   $[M+H]^+$  = 505,2257, observado = 505,2254; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,36-1,64 (m, 2 H), 1,68-1,85 (m, 1 H), 3,73 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1 H), 3,95-4,14 (m, 3 H), 4,22 (d, J = 18,6 Hz, 1 H), 4,29-4,42 (m, 1 H), 4,60 (d, J = 18,6 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J = 10,6, 4,5 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,12-7,32 (m, 1 H), 7,43-7,59 (m, 2 H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

Se trata a 25°C una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,35 g, 0,70 mmoles) en metanol (7,1 ml) con ácido p-toluenosulfónico monohidratado (20 mg, 0,10 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Después se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (100 ml), se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 150 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 150 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, metanol del 2 al 5 % en diclorometano) se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,23 g, 71%) en forma de sólido anaranjado pálido: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{22}H_{26}N_4O_5F_2$   $[M+H]^+$  = 465,1944, observado = 465,1943; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,43 (ancha s, 1 H), 1,48-1,63 (m, 1 H), 1,66-1,82 (m, 1 H), 3,18-3,31 (m, 2 H), 3,66-3,79 (m, 1 H), 3,84 (dd, J = 13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,07 (dd, J = 13,4, 3,6 Hz, 1 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,69 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,86 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 4,92 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 6,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,15-7,32 (m, 1 H), 7,43-7,60 (m, 3 H), 10,76 (s, 1 H).

#### Ejemplo 102

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una mezcla de 2,4-difluor-fenol (0,85 ml, 8,91 mmoles) y 2-butinoato de etilo (2,0 g, 17,8 mmoles) en tetrahidrofurano (13,7 ml) con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,33 ml, 8,91 mmoles). Se calienta la mezcla

reaccionante a 130°C durante 2,5 h. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se agita a 25°C durante una noche. Entonces se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano (100 ml) y se lava con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (1 x 100 ml), una solución acuosa 0,5N de hidróxido sódico (1 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra, se enjuaga con diclorometano y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo al 5 % en hexanos) se obtiene el 3-(2,5-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,36 g, 63%) en forma de aceite transparente: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{12}H_{12}O_3F_2$   $[M+H]^+$  = 243,0828, observado = 243,0827; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,70 (s, 1 H), 7,13-7,25 (m, 1 H), 7,40 (td, J = 9,0, 5,7 Hz, 1 H), 7,53 (ddd, J = 11,2, 9,0, 3,0 Hz, 1 H).

Se trata una solución de 3-(2,4-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,35 g, 5,57 mmoles) en tetracloruro de carbono (30,9 ml) con N-bromosuccinimida (1,09 g, 6,13 mmoles) y peróxido de benzoilo (108 mg, 0,44 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo (105°C) durante 5 h. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se guarda en el frigorífico durante una noche. Después se saca la mezcla reaccionante del frigorífico. Se separa por filtración el precipitado resultante y se enjuaga con tetracloruro de carbono (10 ml). Se concentra el líquido filtrado con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo al 2 % en hexanos) se obtiene el 4-bromo-3-(2,4-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo impuro (1,45 g, 81%) en forma de aceite transparente. Se emplea este material sin más purificación.

Se trata una mezcla del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (0,90 g, 4,96 mmoles) en acetonitrilo (12,4 ml) con N,N-diisopropiletilamina (0,80 ml, 4,87 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 45 min. Después se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (0,80 ml, 4,87 mmoles) y acetonitrilo (12,4 ml) y se calienta a 80°C. Una vez alcanzados los 80°C, se trata la mezcla reaccionante con una solución de 4-bromo-3-(2,4-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,45 g, 4,51 mmoles) en acetonitrilo (11,3 ml). Una vez finalizada la adición, se calienta la mezcla reaccionante a 80°C y se agita a esta temperatura durante una noche. Seguidamente se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se concentra con vacío. Se diluye el residuo con diclorometano (75 ml), se lava con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (1 x 100 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml), una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 15 al 50 % en hexanos) se obtiene el (S)-2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (0,53 g, 35%) en forma de aceite amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{17}H_{19}NO_4F_2$   $[M+Na]^+$  = 362,1174, observado = 362,1174; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,34-1,51 (m, 1 H), 1,59 (ddd, J = 13,8, 9,4, 4,4 Hz, 1 H), 1,71-1,87 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 4,11-4,31 (m, 2 H), 4,71 (dd, J = 11,3, 4,4 Hz, 1 H), 4,94 (s, 1 H), 7,07-7,27 (m, 1 H), 7,42-7,70 (m, 2 H).

Se trata una mezcla de (S)-2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (0,53 g, 1,58 mmoles) en tetrahydrofurano (12 ml) y agua (4 ml) con hidróxido de litio monohidratado (80 mg, 1,89 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. A continuación se diluye la mezcla reaccionante con agua (75 ml), se acidifica con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico y se extrae con metanol al 10 % en diclorometano (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,50 g, 97%) en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{16}H_{17}NO_4F_2$   $[M+Na]^+$  = 348,1018, observado = 348,1018; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,36-1,52 (m, 1 H), 1,53-1,68 (m, 1 H), 1,75-1,86 (m, 1 H), 4,15 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,26 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,62 (dd, J = 11,5, 4,2 Hz, 1 H), 4,93 (s, 1 H), 7,14-7,25 (m, 1 H), 7,49-7,64 (m, 2 H), 12,91 (ancha s, 1 H).

Se trata a 25°C una solución del ácido (S)-2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,49 g, 1,53 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5,9 ml) con N,N-diisopropiletilamina (0,76 ml, 4,59 mmoles), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (1,01 g, 2,29 mmoles) y una solución de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,31 g, 1,60 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Después se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (100 ml), se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 150 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 150 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 50 al 75 % en hexanos) se obtiene la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,63 g, 81%) en forma de espuma ligeramente anaranjada: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{25}H_{30}N_4O_5F_2$   $[M+H]^+$  = 505,2257, observado = 505,2257; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,23 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 1,43 (ancha s, 1 H), 1,48-1,63 (m, 1 H), 1,66-1,81 (m, 1 H), 3,71 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1 H), 3,94-4,13 (m, 3 H), 4,19 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,27-4,38 (m, 1 H), 4,57 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,86 (dd, J = 10,9, 4,8 Hz, 1 H), 4,90 (s, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,12-7,23 (m, 1 H), 7,48-7,62 (m, 3 H), 10,79 (s, 1 H).

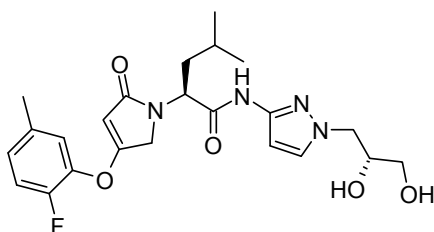
Se trata a 25°C una solución de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,62 g, 1,24 mmoles) en metanol (12,4 ml) con ácido p-toluenosulfónico monohidratado (35 mg, 0,18 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C



5 durante una noche. Después se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (100 ml), se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 150 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 150 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, gradiente de metanol del 2 al 5 % en diclorometano) se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,46 g, 80%) en forma de sólido blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{22}H_{26}N_4O_5F_2$   $[M+H]^+$  = 465,1944, observado = 465,1944; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,34-1,50 (m, 1 H), 1,50-1,67 (m, 1 H), 1,67-1,89 (m, 1 H), 3,21-3,32 (m, 2 H), 3,78 (ancha s, 1 H), 3,87 (dd, J = 13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,22 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,81-4,99 (m, 3 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,12-7,26 (m, 1 H), 7,48-7,66 (m, 3 H), 10,78 (s, 1 H).

#### Ejemplo 103

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-5-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



15 Se trata una mezcla de 2-fluor-5-metil-fenol (0,97 ml, 8,91 mmoles) y 2-butinoato de etilo (2,0 g, 17,8 mmoles) en tetrahidrofurano (13,7 ml) con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,33 ml, 8,91 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 130°C durante 4 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se agita a 25°C durante una noche. A continuación se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (100 ml) y se lava con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (1 x 100 ml), una solución acuosa 0,5N de hidróxido sódico (1 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo al 2 % en hexanos) se obtiene el 3-(2-fluor-5-metil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,12 g, 52%) en forma de aceite transparente: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{13}H_{15}O_3F$   $[M+H]^+$  = 239,1078, observado = 239,1078; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,69 (s, 1 H), 7,01-7,19 (m, 2 H), 7,30 (dd, J = 10,7, 8,3 Hz, 1 H).

30 Se trata una solución del 3-(2-fluor-5-metil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,11 g, 4,65 mmoles) en diclorometano (18,9 ml) con N-bromosuccinimida (0,87 g, 4,89 mmoles) y peróxido de benzoílo (90 mg, 0,37 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 75°C durante una noche. Después se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo al 2 % en hexanos) se obtiene el (E)-4-bromo-3-(2-fluor-5-metil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,31 g, 89%) en forma de aceite ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{13}H_{14}O_3FBr$   $[M+H]^+$  = 317,0183, observado = 317,0182; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 4,07 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,78 (s, 2 H), 4,81 (s, 1 H), 7,11 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,14-7,22 (m, 1 H), 7,33 (dd, J = 10,6, 8,5 Hz, 1 H); y (Z)-4-bromo-3-(2-fluor-5-metil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (0,13 g, 9%) en forma de aceite amarillo dorado: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{13}H_{14}O_3FBr$   $[M+H]^+$  = 317,0183, observado = 317,0182; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 6,97 (m, 2 H), 7,20 (dd, J = 10,7, 8,9 Hz, 1 H).

40 Se trata una mezcla del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (0,82 g, 4,56 mmoles) en acetonitrilo (11,4 ml) con N,N-diisopropiletilamina (0,74 ml, 4,48 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 45 min. Después se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (0,74 ml, 4,48 mmoles) y acetonitrilo (11,4 ml) y se calienta a 80°C. Una vez alcanzados los 80°C se trata la mezcla reaccionante con una solución de (E)-4-bromo-3-(2-fluor-5-metil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,31 g, 4,14 mmoles) en acetonitrilo (10,4 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita a esta temperatura durante 24 h. Seguidamente se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se agita a 25°C durante 2 d. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 10 al 50 % en hexanos) se obtiene el (S)-2-[4-(2-fluor-5-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (0,60 g, 43%) en forma de aceite anaranjado: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{18}H_{22}NO_4F$   $[M+H]^+$  = 336,1606, observado = 336,1607; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,34-1,53 (m, 1 H), 1,53-1,69 (m, 1 H), 1,72-1,89 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 4,18 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,25 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,73 (dd, J = 11,3, 4,4 Hz, 1 H), 4,90 (s, 1 H), 7,11-7,20 (m, 1 H), 7,26-7,38 (m, 2 H).

55 Se trata una mezcla del (S)-2-[4-(2-fluor-5-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (0,59 g, 1,77 mmoles) en tetrahidrofurano (13,3 ml) y agua (4,4 ml) con hidróxido de litio monohidratado (89 mg, 2,13

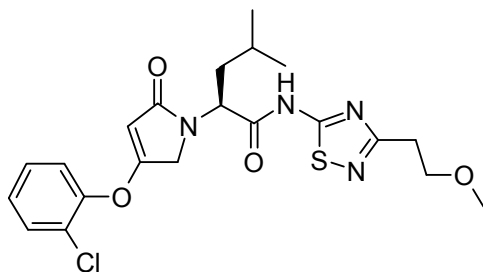
mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Después se diluye la mezcla reaccionante con agua (75 ml), se acidifica con una solución acuosa 3N de ácido clorhídrico y se extrae con metanol al 10 % en diclorometano (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-fluor-5-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,51 g, 90%) en forma de sólido blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>F [M+H]<sup>+</sup> = 322,1449, observado = 322,1447; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,84 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,44 (ancha s, 1 H), 1,51-1,66 (m, 1 H), 1,66-1,84 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 4,13 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,25 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,60 (dd, J = 11,3, 4,1 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 7,09-7,19 (m, 1 H), 7,25-7,35 (m, 2 H), 12,92 (ancha s, 1 H).

Se trata a 25°C una solución del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-5-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,51 g, 1,59 mmoles) en N,N-dimetilformamida (6,14 ml) con N,N-diisopropiletilamina (0,79 ml, 4,79 mmoles), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (1,06 g, 2,39 mmoles) y una solución de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,33 g, 1,67 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante un fin de semana. A continuación se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (75 ml), se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (1 x 150 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 150 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 150 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, acetato de etilo del 50 al 100 % en hexanos) se obtiene la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-5-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,70 g, 88%) en forma de sólido anaranjado: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>F [M+H]<sup>+</sup> = 501,2508, observado = 501,2507; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,35-1,64 (m, 2 H), 1,66-1,86 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 3,73 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1 H), 3,96-4,14 (m, 3 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,30-4,40 (m, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,83-4,93 (m, 2 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,08-7,20 (m, 1 H), 7,27-7,38 (m, 2 H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

Se trata a 25°C una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-5-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,70 g, 1,39 mmoles) en metanol (13,9 ml) con ácido p-toluenosulfónico monohidratado (40 mg, 0,20 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. A continuación se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (100 ml), se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 150 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 150 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash en columna Analogix (40 g, metanol del 1 al 10 % en diclorometano) se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-5-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,49 g, 77%) en forma de sólido blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>F [M+H]<sup>+</sup> = 461,2195, observado = 461,2194; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,32-1,48 (m, 1 H), 1,48-1,63 (m, 1 H), 1,63-1,82 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 3,17-3,30 (m, 2 H), 3,68-3,79 (m, 1 H), 3,79-3,91 (m, 1 H), 4,07 (dd, J = 13,4, 3,8 Hz, 1 H), 4,18 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,69 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,81-4,89 (m, 2 H), 4,92 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,39 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,08-7,18 (m, 1 H), 7,24-7,35 (m, 2 H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

#### Ejemplo 104

[3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



En atmósfera de argón a una suspensión agitada de cloruro de aluminio (4,81 g, 0,090 moles) en tolueno (33,5 ml) se le añade lentamente a 0°C una solución 2M de trimetil-aluminio en tolueno (42 ml, 0,084 moles) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se mantiene la mezcla resultante en agitación a temperatura ambiente durante 2 h y después se le añade una solución de 3-metoxipropionitrilo (4,26 g, 0,050 moles) en tolueno (16,5 ml). Se calienta la mezcla resultante a 80°C y se mantiene en agitación durante 18,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte lentamente sobre una suspensión enfriada de gel de sílice (50 g) en diclorometano (100 ml). Se agita la mezcla resultante durante 15 min, se filtra y se lava bien el lecho de gel de sílice con metanol. Se concentra el líquido filtrado y se vuelve a disolver el residuo en una solución de diclorometano/metanol, se filtra y se concentra, obteniéndose un sólido. Se suspende el sólido en una solución 3N de cloruro de hidrógeno en metanol (20 ml) y se agita vigorosamente mientras se añade por goteo el éter de dietilo (500 ml). Se agita la mezcla

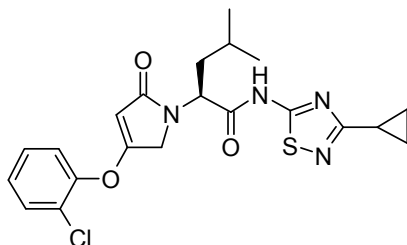
resultante a temperatura ambiente durante 1 h, se decanta y se seca con vacío, obteniéndose la 3-metoxi-propionamidina, clorhidrato (4,8 g, 69%) en forma de sólido blanco.

5 A una solución de 3-metoxi-propionamidina, clorhidrato (4,8 g, 0,035 moles) en metanol (20 ml) se le añade por goteo a 0°C y con agitación vigorosa el bromo (1,78 ml, 0,035 moles) y una solución 5,4M de metilato sódico en metanol (13 ml, 0,035 moles), manteniendo simultáneamente durante 30 min un ligero exceso de bromo según el color. A la suspensión casi incolora resultante se le añade por goteo una solución de tiocianato potásico (3,37 g, 0,035 moles) en metanol (20 ml) a 0-10°C durante 10 min. Se agita la mezcla resultante a 0-10°C durante 2 h y se filtra. Se lava el material aislado con metanol y se seca, obteniéndose un sólido marrón, que se purifica por  
10 cromatografía flash (300 g de gel de sílice 60, metanol al 5 % en éter de dietilo) y se cristaliza en éter de dietilo/hexanos, obteniéndose la 3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (4,08 g, 74%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

15 A una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 64, 84 mg, 0,26 mmoles) en diclorometano (1,00 ml) se le añaden la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (71 mg, 0,37 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (45 mg, 0,33 mmoles). Se agita la solución resultante durante 5 min, después se le añade la 3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (50 mg, 0,31 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 25°C durante una noche. Se lava la mezcla con una solución saturada de cloruro amónico (1 ml), se concentra y se purifica el producto en bruto por HPLC (Gilson semi-prep; columna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM, 25 cm x 21,2 mm, acetonitrilo del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la [3-(2-metoxi-etil)-1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (34 mg, 28%) en forma de sólido ligeramente anaranjado: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> = 465,1359, observado = 465,1358; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,47 (ancha s, 1 H), 1,58-1,74 (m, 1 H), 1,80-1,95 (m, 1 H), 3,01 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 3,74 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,19-4,36 (m, 1 H), 4,41-4,61 (m, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,94-5,07 (m, 1 H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 13,32 (s, 1 H).

#### Ejemplo 105

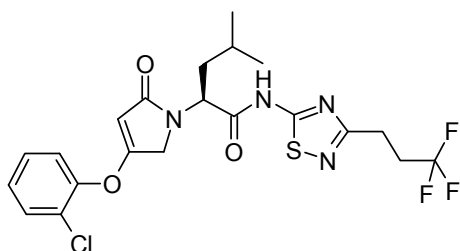
30 (3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



35 A una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 64, 95 mg, 0,29 mmoles) en diclorometano (1,00 ml) se le añaden la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (62 mg, 0,32 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (41 mg, 0,30 mmoles). Se agita la solución resultante durante 5 min, se añade la 3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (50 mg, 0,35 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 25°C durante una noche. Se lava la mezcla con una solución saturada de cloruro amónico (1 ml), se concentra y se purifica el producto en bruto por HPLC (Gilson semi-prep; columna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM, 25 cm x 21,2 mm, gradiente de acetonitrilo del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la (3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (42 mg, 32%) en forma de sólido ligeramente anaranjado: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> = 447,1252, observado = 447,1252; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0,84-0,97 (m, 2 H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,97-1,06 (m, 2 H), 1,39-1,56 (m, 1 H), 1,55-1,75 (m, 1 H), 1,76-1,97 (m, 1 H), 2,07-2,24 (m, 1 H), 4,28 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,99 (dd, J = 11,0, 4,4 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 8,0, 1,3 Hz, 1 H), 7,47 (td, J = 8,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1 H), 13,26 (s, 1 H).

#### Ejemplo 106

[3-(3,3,3-trifluor-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una solución de 4,4,4-trifluor-butiraldehído (4,3 g, 0,031 moles) en agua (20 ml) se le añade con agitación una solución del ácido hidroxilamina-O-sulfónico (4,17 g, 0,037 moles) en agua (20 ml). Se deja en reposo la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Se extrae la mezcla reaccionante con diclorometano (2 x 20 ml), se reúnen los extractos, se lavan con agua (10 ml) y se secan con sulfato sódico. Se filtra la mezcla y se concentra, obteniéndose un aceite, que se destila (50°C, 350 mbares), obteniéndose el 4,4,4-trifluor-butironitrilo (4,1 g) en forma de líquido incoloro.

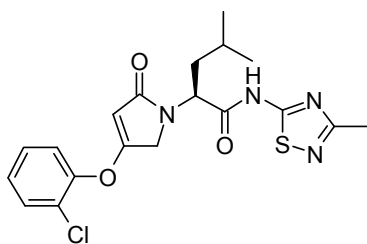
A una suspensión agitada de cloruro de aluminio (1,73 g, 0,032 moles) en tolueno (15 ml) se le añade lentamente a 0°C en atmósfera de argón una solución 2M de trimetil-aluminio en tolueno (15 ml, 0,030 moles) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se mantiene la mezcla resultante en agitación a temperatura ambiente durante 2 h y después se le añade una solución de 4,4,4-trifluor-butironitrilo (2,45 g, 0,018 moles) en tolueno (10 ml). Se calienta la mezcla resultante a 80°C y se mantiene en agitación durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte lentamente sobre una suspensión enfriada de gel de sílice (20 g) en diclorometano (40 ml). Se agita la mezcla resultante durante 15 min, se filtra y se lava bien el lecho de gel de sílice con metanol. Se concentra el líquido filtrado, se vuelve a disolver el residuo en una solución de diclorometano/metanol, se filtra y se concentra, obteniéndose un sólido. Se suspende el sólido en una solución de cloruro de hidrógeno (8 ml, 3N en metanol) y se agita vigorosamente mientras se añade por goteo el éter de dietilo (200 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente 1 h y se decanta, se lava con éter de dietilo (100 ml), se decanta y se seca con vacío, obteniéndose la 4,4,4-trifluor-butiramidina, clorhidrato (2,1 g, 66%) en forma de aceite rojo.

A una solución de la 4,4,4-trifluor-butiramidina, clorhidrato (2,1 g, 0,012 moles) en metanol (10 ml) se le añade por goteo a 0°C con agitación vigorosa el bromo (0,61 ml, 0,012 moles) y una solución 5,4M de metilato sódico en metanol (4,4 ml, 0,012 moles), manteniendo simultáneamente durante 30 min un ligero exceso de bromo según el color. A la suspensión casi incolora resultante se le añade por goteo una solución de tiocianato potásico (1,16 g, 0,012 moles) en metanol (10 ml) a 0-10°C durante 10 min. Se agita la mezcla resultante a 0-10°C durante 2 h y se filtra. Se lava el material aislado con metanol y se seca, obteniéndose un sólido marrón, que se purifica por cromatografía flash (150 g gel de sílice 60; metanol al 5 % en éter de dietilo) y se cristaliza en éter de dietilo/hexanos, obteniéndose la 3-(3,3,3-trifluor-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (1,43 g, 61%) en forma de aceite marrón.

A una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 64, 68 mg, 0,21 mmoles) en diclorometano (1,00 ml) se le añaden la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (45 mg, 0,23 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (30 mg, 0,22 mmoles). Se agita la solución resultante durante 5 min, después se le añade la 3-(3,3,3-trifluor-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (50 mg, 0,25 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 25°C durante una noche. Se lava la mezcla con una solución saturada de cloruro amónico (1 ml), se concentra y se purifica el producto en bruto por HPLC (Gilson semi-prep; columna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM, 25 cm x 21,2 mm; gradiente de acetonitrilo del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la [3-(3,3,3-trifluor-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (52 mg, 49%) en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> = 503,1126, observado = 503,1127; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,48 (ancha s, 1 H), 1,55-1,77 (m, 1 H), 1,77-1,97 (m, 1 H), 2,66-2,90 (m, 2 H), 3,05 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,30 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,93-5,07 (m, 1 H), 7,37 (td, J = 8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,47 (td, J = 8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1 H), 13,38 (s, 1 H).

#### Ejemplo 107

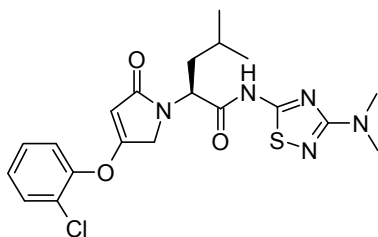
(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



5 A una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 64, 67 mg, 0,21 mmoles) en diclorometano (1,00 ml) se le añaden la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (44 mg, 0,23 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (29 mg, 0,22 mmoles). Se agita la solución resultante durante 5 min, después se le añade el 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol (50 mg, 0,43 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 25°C durante una noche. Se lava la mezcla con una solución saturada de cloruro amónico (1 ml), se concentra y se purifica el producto en bruto por HPLC (Gilson semi-prep; columna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM, 25 cm x 21,2 mm; gradiente de acetonitrilo del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la (3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (37 mg, 43%) en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> = 421,1096, observado = 421,1095; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,35-1,54 (m, 1 H), 1,56-1,72 (m, 1 H), 1,76-1,93 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 4,28 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,49 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 5,00 (dd, J = 10,6, 4,2 Hz, 1 H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 13,24 (s, 1 H).

#### Ejemplo 108

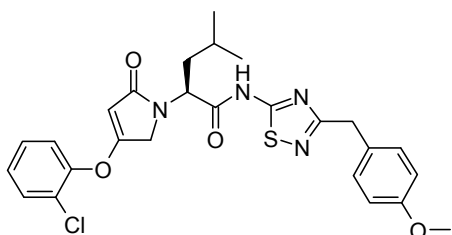
(3-dimetilamino-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



20 A una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 64, 93 mg, 0,29 mmoles) en diclorometano (1,00 ml) se le añaden la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (60 mg, 0,31 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (40 mg, 0,30 mmoles). Se agita la solución resultante durante 5 min, después se le añade la N3,N3-dimetil-[1,2,4]tiadiazol-3,5-diamina (obtenida según la patente alemana DE959191, ejemplo 8, 50 mg, 0,35 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 25°C durante una noche. Se lava la mezcla con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (1 ml), se concentra y se purifica el producto en bruto por HPLC (Gilson semi-prep; columna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM, 25 cm x 21,2 mm; gradiente de acetonitrilo del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la (3-dimetilamino-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (47 mg, 36%) en forma de sólido amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> = 450,1361, observado = 450,1360; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,89 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,44 (ancha s, 1 H), 1,51-1,72 (m, 1 H), 1,72-1,98 (m, 1 H), 3,02 (s, 6 H), 4,25 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,50 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,97 (dd, J = 10,9, 4,5 Hz, 1 H), 7,36 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,45 (td, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 13,08 (s, 1 H).

#### Ejemplo 109

[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una suspensión de la 4-metoxifenilacetamida (5,06 g, 30,0 mmoles) en tolueno (10 ml) se le añaden el 2,6-di-t-butil-4-hidroxitolueno (132 mg, 0,60 mmoles) y cloruro de clorocarbonilsulfenilo (5,52 ml, 60,0 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 115°C durante 80 min, durante este tiempo se desprende ácido clorhídrico gaseoso, formándose una solución amarilla. A esta solución se le añade más cloruro de clorocarbonil-sulfenilo (1,38 ml, 15,00 mmoles), se calienta la mezcla durante 40 min y se deja en reposo a temperatura ambiente durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se agita durante 10 min, después se filtra para separar un sólido beige. Se lava el sólido con tolueno frío (2 x 10 ml), se concentra el líquido filtrado y se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo al 20 % en hexanos), obteniéndose la 5-(4-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona (1,12 g, 17%) en forma de sólido amarillo.

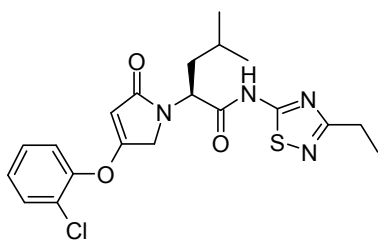
A una suspensión de la 5-(4-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona (335 mg, 1,50 mmoles) en mesitileno (3 ml) se le añade el cianuro de 4-toluenosulfonilo (572 mg, 3,00 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a 150°C durante 135 min. Se enfría la solución marrón resultante y se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo del 0 % al 33 % en hexanos), obteniéndose el 3-(4-metoxi-bencil)-5-(tolueno-4-sulfonil)-[1,2,4]tiadiazol (462 mg, 86%) en forma de sólido amarillo oscuro.

Se disuelve el 3-(4-metoxi-bencil)-5-(tolueno-4-sulfonil)-[1,2,4]tiadiazol (361 mg, 1,00 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y se introduce en tubo de presión. Se hace burbujear amoníaco gaseoso a través de la solución durante 5 h, pasado este tiempo se sella el tubo y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se hace burbujear amoníaco gaseoso durante 5 h más, se vuelve a sellar el tubo y se calienta a 50°C durante 2 h. Se enfría el reactor a 0°C y se deja en reposo durante 5 h, en este tiempo se forma un precipitado beige. Se filtra la mezcla, se lava el sólido con 1,2-dimetoxietano frío (2 x 2 ml) y se seca, obteniéndose la 3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (207 mg, 94%) en forma de sólido beige.

A una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 64, 60 mg, 0,19 mmoles) en diclorometano (1,00 ml) se le añaden la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (40 mg, 0,21 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0,20 mmoles). Se agita la solución resultante durante 5 min, después se le añade la 3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (50 mg, 0,23 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 25°C durante una noche. Se lava la mezcla con una solución saturada de cloruro amónico (1 ml), se concentra y se purifica el producto en bruto por HPLC (Gilson semi-prep; columna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM, 25 cm x 21,2 mm; acetonitrilo del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la [3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (48 mg, 49%) en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> = 527,1515, observado = 527,1514; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,44 (ancha s, 1 H), 1,54-1,71 (m, 1 H), 1,71-1,90 (m, 1 H), 2,76 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,25 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,48 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,97 (dd, J = 10,9, 4,8 Hz, 1 H), 7,33 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,43 (td, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 13,24 (s, 1 H).

#### Ejemplo 110

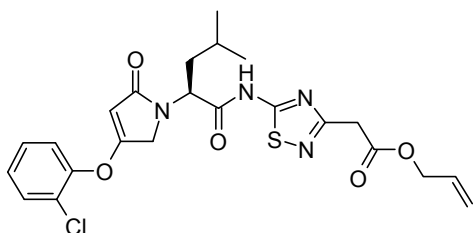
(3-etil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 64, 104 mg, 0,32 mmoles) en diclorometano (1,00 ml) se le añaden la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (69 mg, 0,36 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (46 mg, 0,34 mmoles). Se agita la solución resultante durante 5 min, después se le añade la 3-etil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (50 mg, 0,39 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 25°C durante una noche. Se lava la mezcla con una solución saturada de cloruro amónico (1 ml), se concentra y se purifica el producto en bruto por HPLC (Gilson semi-prep; columna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM, 25 cm x 21,2 mm; gradiente de acetonitrilo del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la (3-etil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (83 mg, 59%) en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> = 435,1252, observado = 435,1252; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,45 (ancha s, 1 H), 1,53-1,72 (m, 1 H), 1,83 (ancha s, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,04 (s, 2 H), 4,26 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,48 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,96 (dd, J = 11,2, 4,5 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,35 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 13,28 (s, 1 H).

Ejemplo 111

(5-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-acetato de alilo

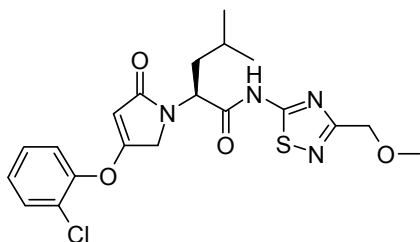


5 Al alcohol alílico (1 l) se le añade por goteo a  $-20^{\circ}\text{C}$  el cloruro de tionilo (55 ml, 0,76 moles) durante 20 min. A esta solución se le añade el ácido (5-t-butoxicarbonilamino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-acético (obtenido del modo descrito en Chem. Ber. 87, 57, 1954; 178 g, 0,687 moles) en pequeñas porciones. Se calienta la mezcla reaccionante a  $60^{\circ}\text{C}$ , durante este tiempo se desprende gas, y se mantiene a esta temperatura durante 3,5 h. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche, durante este tiempo se forma un sólido cristalino. Se aísla el sólido por filtración, se lava con alcohol alílico y éter de dietilo y se seca, obteniéndose (5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-carbamato de alilo (160 g, 99%) en forma de sólido cristalino blanco; de p.f. =  $159-161^{\circ}\text{C}$ .

15 A una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 64, 132 mg, 0,41 mmoles) en diclorometano (2,00 ml) se le añaden la 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (91 mg, 0,47 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (62 mg, 0,46 mmoles). Se agita la solución resultante durante 5 min, después se le añade el (5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-acetato de alilo, clorhidrato (1:1) (100 mg, 0,50 mmoles) y se agita la mezcla resultante a  $25^{\circ}\text{C}$  durante una noche. Se lava la mezcla con una solución saturada de cloruro amónico (1 ml), se concentra y se purifica el producto en bruto por HPLC (Gilson semi-prep; columna Supelcosil ABZ+Plus  $12\ \mu\text{M}$ , 25 cm x 21,2 mm; acetonitrilo del 20 al 95 % en agua), obteniéndose el (5-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-acetato de alilo (145 mg, 70%) en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 505,1307, observado = 505,1306; RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,36-1,57 (m, 1 H), 1,58-1,76 (m, 1 H), 1,77-1,96 (m, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 4,30 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,50 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,83 (s, 1 H), 5,01 (dd, J = 11,3, 5,6 Hz, 1 H), 5,16-5,35 (m, 2H), 5,77-6,01 (m, 1H), 7,37 (ddd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (td, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 13,43 (s, 1H).

Ejemplo 112

(3-metoximetil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



30 A una suspensión agitada de cloruro de aluminio (4,81 g, 0,090 moles) en tolueno (33,5 ml) se le añade lentamente a  $0^{\circ}\text{C}$  en atmósfera de argón una solución 2M de trimetil-aluminio en tolueno (42 ml, 0,030 moles), manteniendo la temperatura por debajo de  $10^{\circ}\text{C}$ . Se mantiene la mezcla resultante en agitación a temperatura ambiente durante 2 h, después se le añade una solución de 3-metoxiacetonitrilo (5,56 g, 0,050 moles) en tolueno (16,5 ml). Se forma un precipitado fino, de color ligeramente amarillo, se calienta la mezcla resultante a  $80^{\circ}\text{C}$  y se deja en reposo durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte lentamente sobre una suspensión enfriada de gel de sílice (40 g) en diclorometano (100 ml). Se agita la mezcla resultante durante 15 min, se filtra y se lava bien el lecho de gel de sílice con metanol. Se concentra el líquido filtrado y se vuelve a disolver el residuo en una solución de diclorometano/metanol, se filtra y se concentra, obteniéndose un sólido. Se suspende el sólido en una solución 3N de cloruro de hidrógeno en metanol (20 ml) y se agita vigorosamente mientras se añade por goteo el éter de dietilo (500 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente (30 min), se decanta, se lava con éter de dietilo (250 ml), se decanta y se seca con vacío, obteniéndose la 2-metoxi-acetamidina, clorhidrato (4,66 g, 75%) en forma de semisólido ligeramente amarillo.

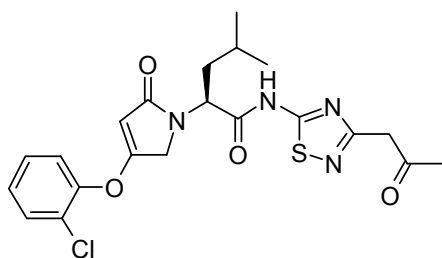
45 A una solución de 2-metoxi-acetamidina, clorhidrato (4,66 g, 0,037 moles) en metanol (20 ml) se le añade por goteo a  $0^{\circ}\text{C}$  con agitación vigorosa el bromo (1,90 ml, 0,037 moles) y una solución 5,4M de metilato sódico en metanol (13,7 ml, 0,037 moles), manteniendo simultáneamente durante 30 min un ligero exceso de bromo según el color. A

la suspensión casi incolora resultante se le añade por goteo una solución de tiocianato potásico (3,64 g, 0,037 moles) en metanol (20 ml) a 0-10°C durante 10 min. Se agita la mezcla resultante a 0-10°C durante 2 h y se filtra. Se lava el material aislado con metanol y se seca, obteniéndose un sólido marrón, que se purifica por cromatografía flash (gel de sílice 60, metanol al 5 % en éter de dietilo) y se cristaliza en éter de dietilo/hexanos, obteniéndose la 3-metoximetil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (3,25 g, 60%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

A una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 64, 94 mg, 0,29 mmoles) en diclorometano (1,00 ml) se le añaden la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (61 mg, 0,32 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (42 mg, 0,31 mmoles). Se agita la solución resultante durante 5 min, después se le añade la 3-metoximetil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (50 mg, 0,34 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 25°C durante una noche. Se lava la mezcla con una solución saturada de cloruro amónico (1 ml), se concentra y se purifica el producto en bruto por HPLC (Gilson semi-prep; columna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM, 25 cm x 21,2 mm; acetonitrilo del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la (3-metoximetil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (62 mg, 47%) en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> = 451,1202, observado = 451,1202; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,48 (ancha s, 1 H), 1,60-1,76 (m, 1 H), 1,79-1,95 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 4,30 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,84 (s, 1 H), 5,02 (dd, J = 10,9, 4,5 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 13,40 (s, 1 H).

#### Ejemplo 113

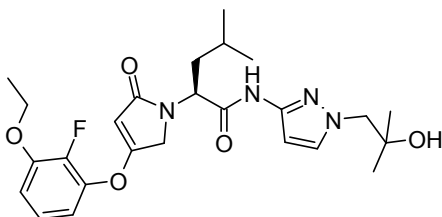
[3-(2-oxo-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 64, 90 mg, 0,28 mmoles) en diclorometano (1,00 ml) se le añaden la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (67 mg, 0,35 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (41 mg, 0,30 mmoles). Se agita la solución resultante durante 5 min, después se le añade la 1-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-propanona (56 mg, 0,29 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 25°C durante una noche. Se lava la mezcla con una solución saturada de cloruro amónico (1 ml), se concentra y se purifica el producto en bruto por HPLC (Gilson semi-prep; columna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM, 25 cm x 21,2 mm; gradiente de acetonitrilo del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la [3-(2-oxo-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (51 mg, 40%) en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> = 463,1202, observado = 463,1202; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,47 (ancha s, 1 H), 1,59-1,76 (m, 1 H), 1,79-1,95 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 4,29 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 5,01 (dd, J = 10,9, 4,8 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,5, 1 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,54 (m, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 13,37 (s, 1 H).

#### Ejemplo 114

[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una solución del ácido 3-etoxi-2-fluor-fenilborónico (10,0 g, 0,054 moles) en tetrahidrofurano (150 ml) se le añade ácido acético glacial (60 ml). Se enfría la mezcla resultante a 0°C, después se le añade peróxido de hidrógeno (solución acuosa del 50 %, 8 ml). Se deja que la mezcla resultante vuelva a la temperatura ambiente y se agita durante 23 h. Se concentra la mezcla y se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico (0,5N), agua y



salmuera. Se seca la fase orgánica, se filtra y se concentra, obteniéndose el 3-etoxi-2-fluor-fenol (6,00 g, 71%) en forma de aceite marrón.

A una mezcla agitada del 3-etoxi-2-fluor-fenol (6,00 g, 0,038 moles) y 2-butinoato de etilo (8,60 g, 0,077 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añade lentamente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (5,80 g, 0,038 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 7 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se diluye el residuo en éter de dietilo y se lava en primer lugar con ácido clorhídrico acuoso 1N, después con una solución acuosa de hidróxido sódico del 10 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se obtiene el producto en bruto, el (E)-3-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo, en forma de aceite marrón (6,00 g, 58%) y se emplea sin más purificación.

A una mezcla agitada del (E)-3-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (6,00 g, 0,022 moles) y tetracloruro de carbono (70 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (5,97 g, 0,034 moles) y peróxido de benzoílo (75%, 0,72 g, 2,2 mmoles). Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla a reflujo durante 6 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 128 g; acetato de etilo del 0 % al 10 % en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (6,40 g, 82%) en forma de aceite amarillo impuro.

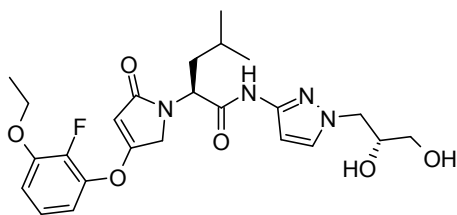
A una solución del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (3,50 g, 19,4 mmoles) en acetonitrilo (50 ml) que contiene N,N-diisopropiletilamina (2,58 g, 20 mmoles) se le añade el (E)-4-bromo-3-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (3,35 g) en acetonitrilo (10 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1,30 g, 10 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 24 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte sobre acetato de etilo. Se filtra la mezcla para separar las sales y se lava el líquido filtrado sucesivamente con una solución saturada de cloruro amónico, agua y salmuera. Se seca la solución con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (6 ml), se trasvasa a un reactor de microondas Emry Optimizer y se calienta a 160°C durante 2 h. Después de la separación acuosa se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 80 g, acetato de etilo del 10 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (2,40 g, 68%) en forma de semisólido amarillo.

Se trata una solución que contiene (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (2,40 g, 0,007 moles) en tetrahidrofurano (40 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (0,5N, 30 ml, 0,015 moles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en agua, se lava con éter de dietilo, y se desecha la fase éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido (pH <2) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (2,00 g, 87%) en forma de sólido blanco después de haber triturado con éter de dietilo.

A una solución del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,460 g, 1,31 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añaden el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008021032, ejemplo 80, 0,264 g, 1,70 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (1,22 g, 2,76 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,340 g, 2,63 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 7 h y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g, acetato de etilo del 30 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,350 g, 55%) en forma de sólido amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 489,2508, observado = 489,2508, RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,05 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,36 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,47 (ancha s, 1 H), 1,50-1,64 (m, 1 H), 1,63-1,86 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,15 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,21 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,83-4,93 (m, 1 H), 4,89 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,96-7,07 (m, 1 H), 7,07-7,26 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

#### Ejemplo 115

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico

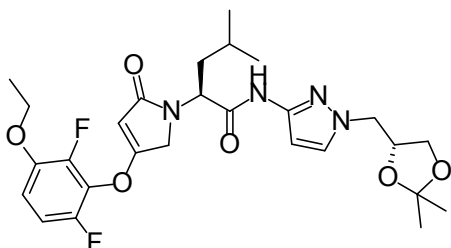


A una solución del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 114, 570 mg, 1,62 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añaden la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 382 mg, 1,94 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (1,43 g, 3,23 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,417 g, 3,23 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g, acetato de etilo del 10 % al 80 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,750 g, 87%) en forma de sólido blanco.

Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,750 g, 1,41 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2N (50 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Por concentración se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,650 g, 94%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, [M+H]<sup>+</sup> = 491,2301, observado = 491,2298; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,34 (t, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,38-1,48 (m, 1 H), 1,48-1,63 (m, 1 H), 1,65-1,80 (m, 1 H), 3,19-3,31 (m, 2 H), 3,66-3,92 (m, 2 H), 4,03-4,10 (m, 1 H), 4,13 (q, J = 6,7 Hz, 2 H), 4,19 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,65-4,75 (m, 1 H), 4,80-4,90 (m, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 4,90-4,97 (m, 1 H), 6,38 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,00 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,06-7,22 (m, 2 H), 7,51 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 10,75 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 116

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una solución del ácido 3-etoxi-2,6-difluor-fenilborónico (5,0 g, 0,025 moles) en tetrahidrofurano (80 ml) se le añade el ácido acético glacial (30 ml). Se enfría la mezcla resultante a 0°C y se le añade el peróxido de hidrógeno (solución acuosa del 50 %, 4 ml). Se deja que la mezcla resultante vuelva a la temperatura ambiente y se agita durante 65 h. Se concentra la mezcla y se disuelve el residuo en éter de dietilo, se lava con ácido clorhídrico (0,5N), agua y salmuera. Se seca la fase orgánica, se filtra y se concentra, obteniéndose el 3-etoxi-2,6-difluor-fenol (4,25 g, 99%) en forma de aceite marrón.

A una mezcla agitada del 3-etoxi-2,6-difluor-fenol (4,26 g, 0,024 moles) y 2-butinoato de etilo (5,48 g, 0,049 moles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añade lentamente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,73 g, 0,025 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 6 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se diluye el residuo en éter de dietilo, se lava en primer lugar con ácido clorhídrico acuoso 1N, después con una solución acuosa de hidróxido sódico del 10 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, acetato de etilo del 0 % al 20 % en hexanos), obteniéndose el (E)-3-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,63 g, 66%) en forma de sólido cristalino blanco.

A una mezcla agitada del (E)-3-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,60 g, 0,016 moles) y tetracloruro de carbono (30 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (4,60 g, 0,026 moles) y peróxido de benzoílo (0,39 g, 0,002 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 24 h. A esta

mezcla se le añade N-bromosuccinimida (3,00 g, 0,013 moles) y peróxido de benzoílo (0,200 g, 0,0013 moles) y se calienta la mezcla resultante durante 3 h más. Se enfría la mezcla reaccionante, se separa la succinimida por filtración y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 0 % al 20 % en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,38 g, 24%) en forma de aceite.

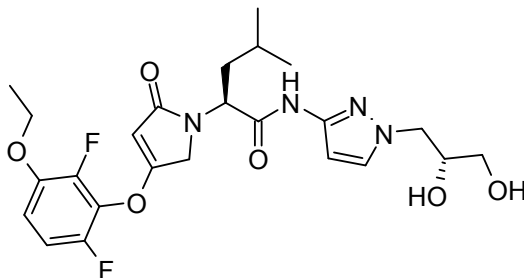
A una solución del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (6,00 g, 0,033 moles) en acetonitrilo (50 ml) se le añaden el (E)-4-bromo-3-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (6,05 g) en acetonitrilo (10 ml) y N,N-diisopropiletilamina (7,27 g, 0,056 moles) y se calienta a reflujo la mezcla resultante durante 14 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte sobre acetato de etilo. Se filtra la mezcla para separar las sales y se lava sucesivamente el líquido filtrado con una solución saturada de cloruro amónico, agua y salmuera. Se seca la solución con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (10 ml), se trasvasa a un reactor de microondas Emry Optimizer y se calienta a 160°C durante 4 h. Después de la separación acuosa se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 100 g, acetato de etilo del 5 % al 60 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (1,80 g, 28%) en forma de aceite.

Se trata una solución que contiene el (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (1,68 g, 0,004 moles) en tetrahidrofurano (60 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (0,5N, 18 ml, 0,009 moles). Se agita la mezcla a 5°C durante 3 h y se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en agua, se lava con éter de dietilo y se desecha la fase de éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido (pH <2), y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (1,56 g, 96%), en forma de sólido marrón pálido.

A una solución del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,837 g, 2,27 mmoles) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añaden la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,559 g, 2,83 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (1,505 g, 3,40 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g, acetato de etilo del 50 % al 90 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (1,180 g, 95%) en forma de sólido amarillo pálido: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 549,2519, observado = 549,2514, RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,38-1,49 (m, 1 H), 1,50-1,67 (m, 1 H), 1,68-1,84 (m, 1 H), 3,73 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1 H), 3,96-4,19 (m, 5 H), 4,27 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,31-4,40 (m, 1 H), 4,63 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,11-7,22 (m, 1 H), 7,27 (dt, J = 9,7, 1,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

#### Ejemplo 117

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico

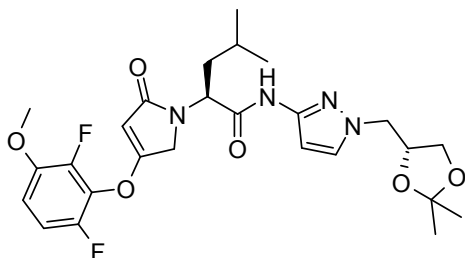


Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenida en el ejemplo 116, 1,140 g, 2,08 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2N (150 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g, mezcla 9/1 de diclorometano/metanol del 30 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,780 g, 74%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, [M+H]<sup>+</sup> =

509,2206, observado = 509,2206; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,35 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,38-1,50 (m, 1 H), 1,50-1,67 (m, 1 H), 1,68-1,85 (m, 1 H), 3,20-3,33 (m, 2 H), 3,71-3,94 (m, 2 H), 4,04-4,20 (m, 3 H), 4,26 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,63 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,87 (dd, J = 10,3, 4,5 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 7,09-7,35 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

#### Ejemplo 118

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una solución del ácido 2,6-difluor-3-metoxi-fenilborónico (10,0 g, 0,053 moles) en tetrahidrofurano (160 ml) se le añade el ácido acético glacial (60 ml). Se enfría la mezcla resultante a 0°C y se le añade el peróxido de hidrógeno (solución acuosa del 50 %, 8 ml). Se deja que la mezcla resultante vuelva a la temperatura ambiente y se agita durante 120 h. Se concentra la mezcla y se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico (0,5N), agua y salmuera. Se seca la fase orgánica, se filtra y se concentra, obteniéndose el 2,6-difluor-3-metoxi-fenol (7,50 g, 88%) en forma de sólido marrón pálido.

A una mezcla agitada del 2,6-difluor-3-metoxi-fenol (5,00 g, 0,031 moles) y 2-butinoato de etilo (7,00 g, 0,062 moles) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añade lentamente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (4,76 g, 0,031 moles) en tetrahidrofurano (10 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante una noche. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se diluye el residuo en éter de dietilo y se lava en primer lugar con ácido clorhídrico acuoso 1N, después una solución acuosa de hidróxido sódico del 10 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía de columna ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, acetato de etilo del 0 % al 15 % en hexanos, obteniéndose el (E)-3-(2,6-difluor-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (6,42 g, 76%) en forma de aceite incoloro.

A una mezcla agitada del (E)-3-(2,6-difluor-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (6,42 g, 0,024 moles) y tetracloruro de carbono (60 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (6,30 g, 0,035 moles) y peróxido de benzoílo (0,45 g, 0,002 moles). Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla a reflujo durante 14 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 0 % al 15 % en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2,6-difluor-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (2,41 g, 29%) en forma de sólido blanco.

A una solución del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (2,42 g, 13,3 mmoles) en acetonitrilo (100 ml) se le añaden el (E)-4-bromo-3-(2,6-difluor-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (2,34 g) en acetonitrilo (10 ml) y trietilamina (2,90 g, 0,029 moles) y se calienta a reflujo la mezcla resultante durante 12 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte sobre acetato de etilo. Se filtra la mezcla para separar las sales y se lava sucesivamente el líquido filtrado con una solución saturada de cloruro amónico, agua y salmuera. Se seca la solución con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (10 ml), se trasvasa a un reactor de microondas Emry Optimizer y se calienta a 160°C durante 1,5 h. Después de la separación acuosa se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, acetato de etilo del 10 al 70 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (0,254 g, 10%) en forma de aceite.

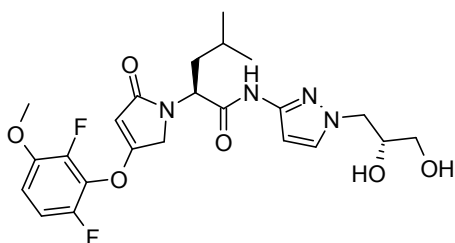
Se trata una solución que contiene el (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (0,254 g, 0,001 moles) en tetrahidrofurano (10 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (0,5N, 3 ml, 0,002 moles). Se agita la mezcla a 5°C durante 3 h y se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en agua, se lava con éter de dietilo y se desecha la fase de éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido (pH <2) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,212 g, 87%), en forma de sólido ligeramente marrón.

A una solución del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,200 g, 0,56 mmoles) en N,N-dimetilformamida (7 ml) se le añaden la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-

3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,139 g, 0,70 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,374 g, 0,85 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,193 g, 1,49 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g, acetato de etilo del 50 % al 90 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,193 g, 64%) en forma de sólido marrón pálido: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 535,2363, observado = 535,2363, RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,36-1,50 (m, 1 H), 1,50-1,65 (m, 1 H), 1,69-1,84 (m, 1 H), 3,73 (dd, J = 8,4, 5,7 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 4,00 (dd, J = 8,4, 6,5 Hz, 1 H), 4,11 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 4,27 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,35 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,18 (td, J = 9,3, 5,1 Hz, 1 H), 7,30 (td, J = 9,5, 1,8 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

#### Ejemplo 119

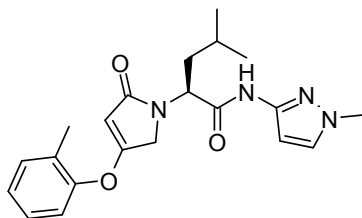
[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenida en el ejemplo 118, 0,163 g, 0,30 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2N (7,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía de columna ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, mezcla 9/1 de diclorometano/metanol del 30 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,135 g, 90%) en forma de sólido blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 495,205, observado = 495,205; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,43 (ancha s, 1 H), 1,49-1,67 (m, 1 H), 1,67-1,87 (m, 1 H), 3,18-3,32 (m, 2 H), 3,69-3,86 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,09 (dd, J = 13,6, 2,7 Hz, 1 H), 4,27 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,63 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,81-4,91 (m, 1 H), 4,94 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 6,40 (ancha s, 1 H), 7,09-7,24 (m, 1 H), 7,24-7,38 (m, 1 H), 7,53 (ancha s, 1 H), 10,79 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 120

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico



A una mezcla agitada del 2-metil-fenol (4,90 g, 0,045 moles) y 2-butinoato de etilo (10,1 g, 0,09 moles) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añade lentamente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (6,80 g, 0,045 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 6 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se diluye el residuo en éter de dietilo y se lava en primer lugar con ácido clorhídrico acuoso 1N, después una solución acuosa de hidróxido sódico del 10 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se obtiene el producto en bruto, el (E)-3-o-toliloxi-but-2-enoato de etilo, en forma de aceite marrón (6,45 g, 65%) y se emplea sin más purificación.

A una mezcla agitada del (E)-3-o-toliloxi-but-2-enoato de etilo (6,45 g, 0,029 moles) y tetracloruro de carbono (40 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (7,80 g, 0,044 moles) y peróxido de benzoílo (1,00 g,

0,004 moles). Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 330 g; acetato de etilo del 0 % al 18 % en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-o-toliloxi-but-2-enoato de etilo (5,00 g) en forma de aceite marrón impuro.

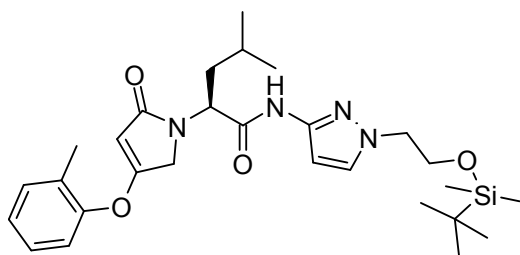
A una solución del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (3,05 g, 0,017 moles) en acetonitrilo (50 ml) se le añaden el (E)-4-bromo-3-o-toliloxi-but-2-enoato de etilo (5,00 g) en acetonitrilo (10 ml) y trietilamina (2,50 g, 0,025 moles) y se calienta a reflujo la mezcla resultante durante 12 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se eliminan los disolventes y se vierte el residuo sobre acetato de etilo. Se filtra la mezcla para separar las sales y se lava sucesivamente el líquido filtrado con una solución saturada de cloruro amónico, agua y salmuera. Se seca la solución con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (15 ml), se trasvasa a un reactor de microondas Emry Optimizer y se calienta a 160°C durante 4 h. Después de la separación acuosa se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, acetato de etilo del 10 % al 70 % en hexanos), obteniéndose el (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoato de metilo (1,50 g, 28%).

Se trata una solución que contiene el (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoato de metilo (1,50 g, 4,7 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (0,5N, 20 ml, 10,0 mmoles). Se agita la mezcla a 20°C durante 3 h y se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en agua, se lava con éter de dietilo y se desecha la fase de éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido (pH <2) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico (1,30 g, 91%) en forma de sólido marrón.

A una solución del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico (0,208 g, 0,69 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añaden la 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (0,080 g, 0,82 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,620 g, 1,40 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la trietilamina (0,150 g, 1,48 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g, acetato de etilo del 20 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico (0,050 g, 19%) en forma de sólido marrón: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 383,2078, observado = 383,2077, RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,20-1,92 (m, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,20 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,63 (s, 1 H), 4,87 (dd, J = 10,3, 4,8 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,17-7,33 (m, 3 H), 7,36 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

#### Ejemplo 121

{1-[2-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico

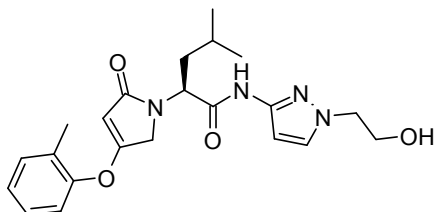


A una solución del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 120, 0,250 g, 0,82 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añaden la 1-[2-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 67, 0,240 g, 0,99 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,707 g, 1,60 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la trietilamina (0,163 g, 1,61 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g, acetato de etilo del 0 % al 40 % en hexanos), obteniéndose la {1-[2-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico (0,229 g, 53%) en forma de sólido marrón: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> = 527,3048, observado = 527,3048, RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 -0,07 (s, 6 H), 0,80 (s, 9 H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,36-1,51 (m, 1 H), 1,51-1,64 (m, 1 H), 1,64-1,83 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 3,85 (t, J

= 5,1 Hz, 2 H), 4,06 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,63 (s, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,7, 5,0 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,19-7,33 (m, 3 H), 7,36 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

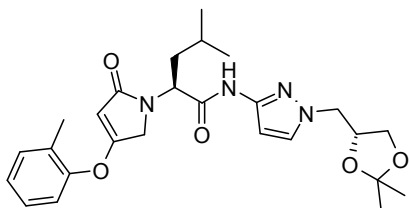
#### 5 Ejemplo 122

[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico



A una solución de la {1-[2-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 121, 200 mg, 0,38 mmoles) en etanol (15 ml) se le añade ácido clorhídrico concentrado (10 gotas). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h, se vierte sobre acetato de etilo (100 ml), se lava la fase orgánica con agua (100 ml) y salmuera y se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra la mezcla y se concentra, obteniéndose, después de la trituración con éter de dietilo/hexano, la [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico (0,110 g, 71%) en forma de sólido blanco mate.

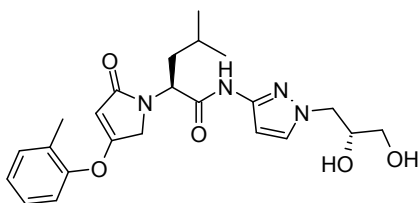
Ejemplo 123  
[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico



A una solución del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 120, 0,228 g, 0,75 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añaden la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,192 g, 0,97 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,663 g, 1,50 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade trietilamina (0,153 g, 1,51 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g, acetato de etilo del 30 % al 70 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico (0,175 g, 48%) en forma de sólido rosa: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 483,2602, observado = 483,2603, RMN-H<sup>1</sup> (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,36-1,66 (m, 2 H), 1,68-1,81 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 3,73 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,11 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,28-4,42 (m, 1 H), 4,58 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,63 (s, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,16-7,33 (m, 3 H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

#### Ejemplo 124

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico

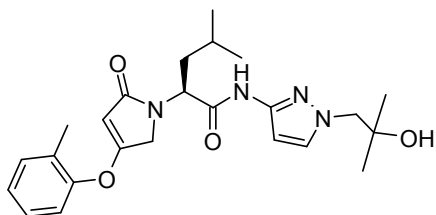


Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico (obtenida en el ejemplo 123, 0,150 g, 0,31 mmoles) en

5 tetrahidrofurano (25 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2N (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Por concentración se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico (0,080 g, 58%) en forma de sólido marrón: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, [M+H]<sup>+</sup> = 443,2289, observado = 443,2289; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,36-1,64 (m, 2 H), 1,66-1,80 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 3,20-3,31 (m, 2 H), 3,72 (ancha s, 1 H), 3,85 (dd, J = 13,0, 7,2 Hz, 1 H), 4,07 (dd, J = 13,4, 3,8 Hz, 1 H), 4,19 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 4,64-4,75 (m, 1 H), 4,86 (dd, J = 10,7, 5,0 Hz, 1 H), 4,92 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,15-7,31 (m, 3 H), 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H).

#### Ejemplo 125

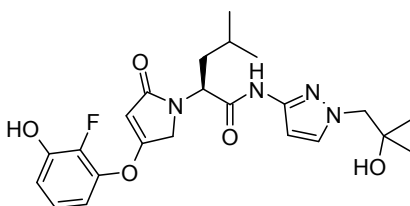
[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico



15 A una solución del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 120, 0,214 g, 0,71 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4,5 ml) se le añaden el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 0,142 g, 0,91 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,618 g, 1,40 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la trietilamina (0,142 g, 1,40 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g, acetato de etilo del 30 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico (0,112 g, 36%) en forma de sólido marrón: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 441,2497, observado = 441,2496, RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,04 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,37-1,64 (m, 2 H), 1,66-1,85 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 3,89 (ancha s, 2 H), 4,20 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,63 (s, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,4, 4,4 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,11-7,32 (m, 3 H), 7,35 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,79 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 126

[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-hidroxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



35 A una solución del ácido 2-fluor-3-metoxi-fenilborónico (10,0 g, 0,059 moles) en tetrahidrofurano (160 ml) se le añade el ácido acético glacial (60 ml). Se enfría la mezcla resultante a 0°C y se le añade el peróxido de hidrógeno (solución acuosa del 50 %, 8 ml). Se deja que la mezcla resultante vuelva a la temperatura ambiente y se agita durante 65 h. Se concentra la mezcla y se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico (0,5N), agua y salmuera. Se seca la fase orgánica, se filtra y se concentra, obteniéndose el 2-fluor-3-metoxi-fenol (6,77 g, 81%) en forma de aceite amarillo pálido.

45 A una mezcla agitada del 2-fluor-3-metoxi-fenol (3,88 g, 0,027 moles) y 2-butinoato de metilo (5,97 g, 0,061 moles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añade lentamente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (4,64 g, 0,030 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante una noche. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se diluye el residuo en éter de dietilo y se lava en primer lugar con ácido clorhídrico acuoso 1N, después con una solución acuosa de hidróxido sódico del 10 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se seca el residuo con alto vacío, obteniéndose



el (E)-3-(2-fluor-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de metilo (4,37 g, 63%) en forma de aceite incoloro, que se emplea sin más purificación.

5 A una mezcla agitada del (E)-3-(2-fluor-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,35 g, 18 mmoles) y tetracloruro de carbono (60 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añade la N-bromosuccinimida (4,52 g, 0,025 moles) y peróxido de benzoílo (0,29 g, 0,001 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 24 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 100 g; acetato de etilo del 0 % al 15 % en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2-fluor-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de metilo (5,75 g, 99%) en forma de aceite amarillo pálido.

15 A una solución del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (4,93 g, 0,027 moles) en acetonitrilo (50 ml) se le añade el (E)-4-bromo-3-(2-fluor-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de metilo (5,75 g) en acetonitrilo (10 ml) y trietilamina (5,66 g, 0,056 moles) y se calienta a reflujo la mezcla resultante durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se evaporan los disolventes y se vierte el residuo sobre acetato de etilo. Se filtra la mezcla para separar las sales y se lava sucesivamente el líquido filtrado con una solución saturada de cloruro amónico, agua y salmuera. Se seca la solución con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (10 ml), se trasvasa a un reactor de microondas Emry Optimizer y se calienta a 160°C durante 4 h. Después de la separación acuosa se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, acetato de etilo del 20 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-fluor-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (1,50 g, 24%) en forma de aceite marrón.

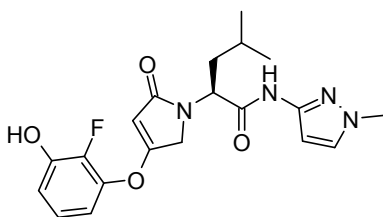
25 A una solución del (S)-2-[4-(2-fluor-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (1,35 g, 3,83 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añade a 0°C una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1 M, 11,50 ml, 11,50 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 2 h y se vierte sobre agua-hielo que contiene ácido clorhídrico (2N, 30 ml). Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera. Se eliminan los disolventes por evaporación y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 50 g, mezcla 9/1 de diclorometano/metanol del 30 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-fluor-3-hidroxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (1,05 g, 81%) en forma de aceite marrón.

30 Se trata una solución que contiene el (S)-2-[4-(2-fluor-3-hidroxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (1,00 g, 0,003 moles) en tetrahidrofurano (18 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (0,5N, 18 ml, 0,009 moles). Se agita la mezcla a 0°C durante 2 h y se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en agua, se lava con éter de dietilo y se desecha la fase de éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido (pH <2) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-hidroxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,82 g, 86%) en forma de sólido anaranjado pálido.

40 A una solución del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-hidroxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,100 g, 0,31 mmoles) en diclorometano (3 ml) se le añaden el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 0,100 g, 0,64 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,137 g, 0,31 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,04 g, 0,31 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h y se evaporan los disolventes. Se extrae el residuo con acetato de etilo y se lava con una solución de ácido cítrico. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por HPLC en fase inversa (C<sub>18</sub>, acetonitrilo del 20 % al 100 % en agua), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-hidroxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,097 g, 57%) en forma de sólido blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 461,2195, observado = 461,2194, RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,37-1,51 (m, 1 H), 1,57 (ddd, J = 13,6, 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 1,68-1,84 (m, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 4,20 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,85-4,92 (m, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 6,45 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 6,85 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,91 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,98-7,10 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 10,36 (ancha s, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

#### 55 Ejemplo 127

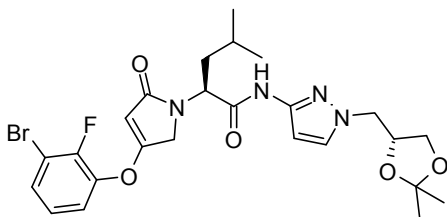
(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-hidroxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



5 A una solución del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-hidroxi-fenoxy)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 126, 0,226 g, 0,70 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añaden la 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (0,340 g, 3,50 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,340 g, 0,77 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,108 g, 0,84 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se evaporan los disolventes. Se extrae el residuo con acetato de etilo y se lava con una solución de ácido cítrico. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, mezcla 9/1 de diclorometano/metanol del 10 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-hidroxi-fenoxy)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,115 g, 41%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> = 425,1595, observado = 425,1597, RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,45 (m, 1 H), 1,53-1,63 (m, 1 H), 1,67-1,79 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 4,20 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,84-4,92 (m, 2 H), 6,40 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,85 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,91 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,05 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 10,35 (ancha s, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

#### Ejemplo 128

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-fluor-fenoxy)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



20 A una solución del ácido 3-bromo-2-fluor-fenilborónico (25,0 g, 0,114 moles) en tetrahidrofurano (250 ml) se le añade ácido acético glacial (150 ml). Se enfría la mezcla resultante a 0°C y se le añade el peróxido de hidrógeno (solución acuosa del 50 %, 25 ml). Se deja que la mezcla resultante vuelva a la temperatura ambiente y se agita durante 24 h. Se concentra la mezcla y se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico (0,5N), agua y salmuera. Se seca la fase orgánica, se filtra y se concentra, obteniéndose el 3-bromo-2-fluor-fenol (19,50 g, 89%) en forma de sólido marrón.

30 A una mezcla agitada del 3-bromo-2-fluor-fenol (19,5 g, 0,102 moles) y 2-butinoato de etilo (22,0 g, 0,196 moles) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añade lentamente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (15,6 g, 0,102 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante una noche. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se diluye el residuo en éter de dietilo y se lava en primer lugar con ácido clorhídrico acuoso 1N, después una solución acuosa de hidróxido sódico del 10 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se seca el residuo con alto vacío, obteniéndose el (E)-3-(3-bromo-2-fluor-fenoxy)-but-2-enoato de etilo en forma de aceite marrón (21,5 g, 69%) que se emplea sin más purificación.

40 A una mezcla agitada del (E)-3-(3-bromo-2-fluor-fenoxy)-but-2-enoato de etilo (21,50 g, 0,071 moles) y tetracloruro de carbono (200 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (17,7 g, 0,100 moles) y peróxido de benzoílo (2,50 g, 0,010 moles). Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla a reflujo durante 6 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 330 g; acetato de etilo del 0 % al 20 % en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(3-bromo-2-fluor-fenoxy)-but-2-enoato de etilo (18,00 g, 66%) en forma de aceite amarillo pálido impuro.

45 A una mezcla agitada del éster etílico de la (L)-leucina, clorhidrato (12,4 g, 63,0 mmoles) y acetonitrilo (250 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la trietilamina (8,16 g, 0,081 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con trietilamina (8,16 g, 0,081 moles), se calienta a 85°C y después se le añade lentamente durante 15 min el (E)-4-bromo-3-(3-bromo-2-fluor-fenoxy)-but-2-enoato de etilo (12,0 g). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante 12 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con acetato de

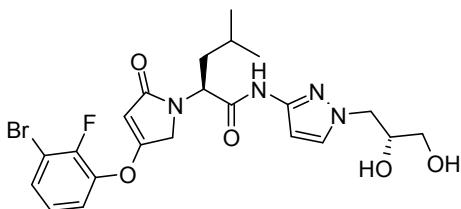
etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 330 g, acetato de etilo del 10 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 2-[4-(3-bromo-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de etilo (3,00 g, 23%) en forma de aceite anaranjado.

Se trata una solución que contiene el (S)-2-[4-(3-bromo-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de etilo (0,260 g, 0,63 mmoles) en tetrahidrofurano (8 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (0,5N, 3 ml, 1,5 mmoles). Se agita la mezcla a 15°C durante 3 h y se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en agua, se lava con éter de dietilo y se desecha la fase de éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido (pH <2) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,250 g, 100%), en forma de sólido amarillo.

A una solución del ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,250 g, 0,65 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añaden la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,166 g, 0,84 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,576 g, 1,30 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la trietilamina (0,140 g, 1,37 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 10 % al 50 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,200 g, 55%) en forma de polvo fofo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{25}H_{30}BrFN_4O_5$   $[M+H]^+ = 565,1457$ , observado = 565,1457, RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,00 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,45 (ancha s, 1 H), 1,50-1,65 (m, 1 H), 1,68-1,83 (m, 1 H), 3,73 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,03-4,20 (m, 2 H), 4,24 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,29-4,41 (m, 1 H), 4,61 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J = 10,9, 4,8 Hz, 1 H), 5,00 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,27 (td, J = 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,49-7,59 (m, 1 H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,63-7,74 (m, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

#### Ejemplo 129

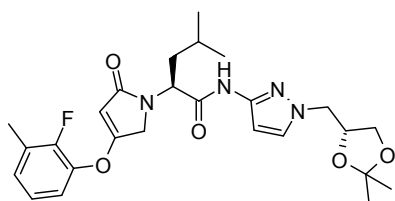
[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenida en el ejemplo 128, 0,175 g, 0,31 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2N (8 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Por concentración se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,160 g, 98%) en forma de sólido rosa: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{22}H_{26}BrFN_4O_5$   $[M+H]^+ = 525,1144$ , observado = 525,1143; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,49 (ancha s, 1 H), 1,51-1,66 (m, 1 H), 1,66-1,84 (m, 1 H), 3,18-3,32 (m, 2 H), 3,63-3,81 (m, 1 H), 3,81-3,96 (m, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,6, 3,9 Hz, 1 H), 4,24 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 6,41 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,27 (td, J = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 7,50-7,60 (m, 2 H), 7,61-7,73 (m, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

#### Ejemplo 130

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una solución del ácido 2-fluor-3-metil-fenilborónico (25,0 g, 0,162 moles) en tetrahidrofurano (220 ml) se le añade ácido acético glacial (150 ml). Se enfría la mezcla resultante a 0°C y se le añade peróxido de hidrógeno (solución acuosa del 50 %, 30 ml). Se deja que la mezcla resultante vuelva a la temperatura ambiente y se agita durante 24 h. Se concentra la mezcla, se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico (0,5N), agua y salmuera. Se seca la fase orgánica, se filtra y se concentra, obteniéndose el 2-fluor-3-metil-fenol (20,0 g, 98%) en forma de aceite.

A una mezcla agitada del 2-fluor-3-metil-fenol (20,0 g, 0,158 moles) y 2-butinoato de etilo (33,6 g, 0,300 moles) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añade lentamente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (25,4 g, 0,167 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante una noche. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se diluye el residuo en éter de dietilo, se lava en primer lugar con ácido clorhídrico acuoso 1N, después con una solución acuosa de hidróxido sódico del 10 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 330 g, acetato de etilo del 0 % al 15 % en hexanos), obteniéndose el (E)-3-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (8,40 g, 23%) en forma de aceite transparente.

A una mezcla agitada del (E)-3-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (8,40 g, 0,035 moles) y tetracloruro de carbono (100 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (8,80 g, 0,049 moles) y peróxido de benzoílo (1,20 g, 0,005 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 5 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 0 % al 15 % en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (10,80 g, 97%) en forma de aceite amarillo impuro.

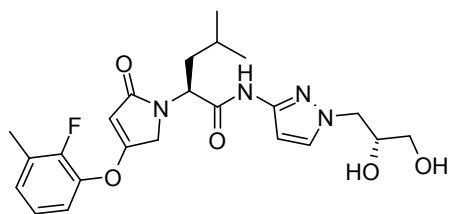
A una solución del éster etílico de la (L)-leucina, clorhidrato (6,20 g, 0,032 moles) en acetonitrilo (100 ml) se le añaden el (E)-4-bromo-3-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (5,00 g) en acetonitrilo (10 ml) y trietilamina (6,50 g, 0,064 moles) y se calienta a reflujo la mezcla resultante durante 12 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se eliminan los disolventes por evaporación y se vierte el residuo sobre acetato de etilo. Se filtra la mezcla para separar las sales y se lava sucesivamente el líquido filtrado con una solución saturada de cloruro amónico, agua y salmuera. Se seca la solución con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (15 ml), se trasvasa a un reactor de microondas Emry Optimizer y se calienta a 160°C durante 2 h. Después de la separación acuosa se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, acetato de etilo del 10 % al 60 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de etilo (1,50 g, 27%) en forma de aceite anaranjado.

Se trata una solución que contiene (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de etilo (1,50 g, 0,004 moles) en tetrahidrofurano (40 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (0,5N, 20 ml, 0,010 moles). Se agita la mezcla a 20°C durante 2 h y se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en agua, se lava con éter de dietilo y se desecha la fase de éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido (pH <2) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (1,2 g, 87%) en forma de sólido marrón.

A una solución del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,254 g, 0,79 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añaden la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,187 g, 0,95 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,795 g, 1,80 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la trietilamina (0,194 g, 1,90 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g, acetato de etilo del 10 % al 70 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,200 g, 51%) en forma de sólido marrón: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 501,2508, observado = 501,2511, RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00,0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,36-1,49 (m, 1 H), 1,49-1,64 (m, 1 H), 1,68-1,83 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 3,73 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,04-4,16 (m, 2 H), 4,21 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,35 (quin, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,85-4,92 (m, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,13-7,34 (m, 3 H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

**Ejemplo 131**

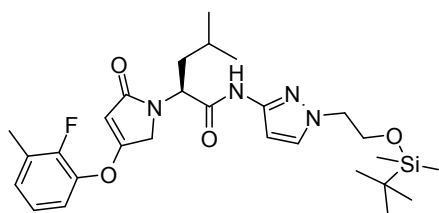
[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



5 Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenida en el ejemplo 130, 0,170 g, 0,34 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2N (15 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Por concentración se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,080 g, 51%) en forma de sólido blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, [M+H]<sup>+</sup> = 461,2195, observado = 461,2198; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,38-1,50 (m, 1 H), 1,50-1,64 (m, 1 H), 1,66-1,84 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 3,21-3,32 (m, 2 H), 3,69-3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,3, 7,2 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,3, 3,8 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,85-4,92 (m, 1 H), 4,94 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,13-7,36 (m, 3 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

**Ejemplo 132**

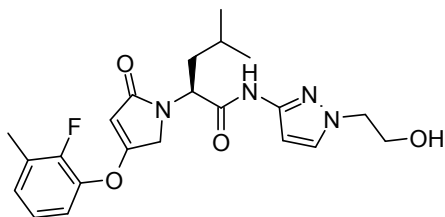
20 {1-[2-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



25 A una solución del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 130, 0,248 g, 0,77 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añaden la 1-[2-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida con arreglo a la solicitud de patente US-2008021032, ejemplo 67, 0,223 g, 0,92 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,680 g, 1,54 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la trietilamina (0,150 g, 1,47 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g, acetato de etilo del 10 % al 60 % en hexanos), obteniéndose la {1-[2-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,250 g, 59%) en forma de sólido marrón: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> = 545,2954, observado = 545,2955, RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 -0,08 (s, 6 H), 0,79 (s, 9 H), 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,44 (ancha s, 1 H), 1,49-1,59 (m, 1 H), 1,64-1,84 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 3,80-3,91 (m, 2 H), 4,06 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,86-4,92 (m, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,12-7,33 (m, 3 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

**Ejemplo 133**

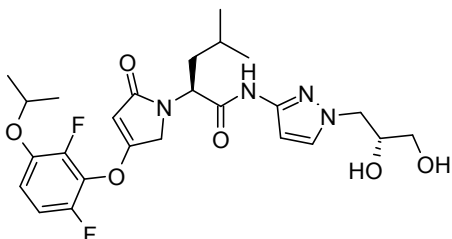
40 [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una solución de la {1-[2-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 132, 0,220 g, 0,40 mmoles) en etanol (15 ml) se le añade ácido clorhídrico concentrado (10 gotas). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h, se vierte sobre acetato de etilo (100 ml), se lava la fase orgánica con agua (100 ml) y salmuera y se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra la mezcla y se concentra, obteniéndose, después de la trituración con éter de dietilo/hexanos, la [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,130 g, 75%) en forma de sólido blanco mate.

#### 10 Ejemplo 134

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una solución del ácido 2,6-difluor-3-isopropoxi-fenilborónico (10,0 g, 0,046 moles) en tetrahidrofurano (160 ml) se le añade ácido acético glacial (60 ml). Se enfría la mezcla resultante a 0°C y después se le añade el peróxido de hidrógeno (solución acuosa del 50 %, 8 ml). Se deja que la mezcla resultante vuelva a la temperatura ambiente y se agita durante 40 h. Se concentra la mezcla y se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico (0,5N), agua y salmuera. Se seca la fase orgánica, se filtra y se concentra, obteniéndose el 2,6-difluor-3-isopropoxi-fenol (8,70 g, 100%) en forma de aceite marrón.

A una mezcla agitada del 2,6-difluor-3-isopropoxi-fenol (5,74 g, 0,031 moles) y 2-butinoato de etilo (6,85 g, 0,061 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añade lentamente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (4,64 g, 0,030 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 6 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se diluye el residuo en éter de dietilo, se lava en primer lugar con ácido clorhídrico acuoso 1N, una solución acuosa de hidróxido sódico del 10 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra, obteniéndose el (E)-3-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo en forma de aceite marrón (6,85 g, 75%) que se emplea sin más purificación.

A una mezcla agitada del (E)-3-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (6,85 g, 0,023 moles) y tetracloruro de carbono (50 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (4,47 g, 0,025 moles) y peróxido de benzoilo (0,74 g, 0,003 moles). Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla a reflujo durante 16 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 0 % al 15 % en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (6,30 g, 73%) en forma de aceite ligeramente amarillo impuro.

Se suspenden el éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (6,00 g, 0,033 moles) y la N,N-diisopropiletilamina (4,50 g, 0,035 moles) en acetonitrilo (50 ml), se calienta la mezcla resultante a 60°C y se le añaden el (E)-4-bromo-3-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (6,30 g) en acetonitrilo (10 ml) y N,N-diisopropiletilamina (4,50 g, 0,035 moles). Se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 12 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se evaporan los disolventes y se vierte el residuo sobre acetato de etilo. Se filtra la mezcla para separar las sales y se lava sucesivamente el líquido filtrado con una solución saturada de cloruro amónico, agua y salmuera. Se seca la solución con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (7 ml), se trasvasa a un reactor de microondas Emry Optimizer y se calienta a 160°C durante 2 h. Después de la separación acuosa se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 80 g, acetato de etilo del 10 % al 40 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (3,10 g, 47%) en forma de aceite marrón.

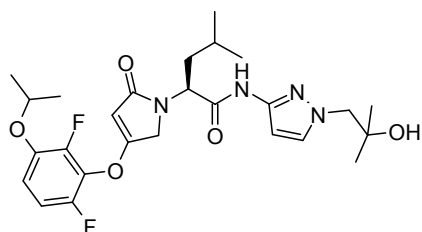
Se trata una solución que contiene (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (3,10 g, 0,008 moles) en tetrahidrofurano (35 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (0,5N, 35 ml, 0,018 moles). Se agita la mezcla a 20°C durante 2 h y se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en agua, se lava con éter de dietilo y se desecha la fase de éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido (pH <2) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (2,64 g, 88%) en forma de sólido marrón.

A una solución del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,530 g, 1,38 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añaden la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,354 g, 1,79 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (1,21 g, 2,73 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,356 g, 2,75 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g, acetato de etilo del 10 % al 70 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,500 g, 64%) en forma de sólido blanco mate.

Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,500 g, 0,89 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2N (40 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Por concentración se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,450 g, 97%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, [M+H]<sup>+</sup> = 523,2363, observado = 523,2363; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 1,43 (ancha s, 1 H), 1,50-1,65 (m, 1 H), 1,66-1,84 (m, 1 H), 3,21-3,32 (m, 2 H), 3,70-3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,3, 7,2 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,3, 3,6 Hz, 1 H), 4,26 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,57-4,68 (m, 2 H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,87 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 7,14-7,32 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

#### Ejemplo 135

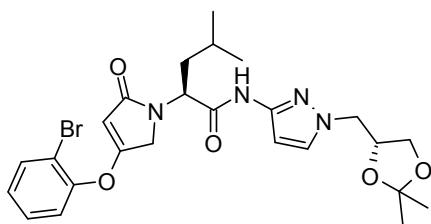
[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una solución del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 134, 0,363 g, 0,95 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añaden el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 0,190 g, 1,22 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,884 g, 2,00 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,258 g, 2,00 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g, acetato de etilo del 5 % al 80 % en hexanos), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,280 g, 57%) en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 521,2570, observado = 521,2574, RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,05 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,35-1,51 (m, 1 H), 1,51-1,65 (m, 1 H), 1,68-1,84 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,26 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,57-4,71 (m, 3 H), 4,88 (dd, J = 10,9, 4,5 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,15-7,31 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

#### Ejemplo 136

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una mezcla agitada de 2-bromo-fenol (9,02 g, 0,052 moles) y 2-butinoato de etilo (11,7 g, 0,104 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añade lentamente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (8,05 g, 0,053 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante una noche. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se diluye el residuo en éter de dietilo, se lava en primer lugar con ácido clorhídrico acuoso 1N, después con una solución acuosa de hidróxido sódico del 10 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se seca el residuo con alto vacío, obteniéndose el (E)-3-(2-bromo-fenoxi)-but-2-enoato de etilo en forma de aceite amarillo (10,0 g, 67%) que se emplea sin más purificación.

A una mezcla agitada del (E)-3-(2-bromo-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (10,0 g, 0,035 moles) y tetracloruro de carbono (80 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (9,00 g, 0,051 moles) y peróxido de benzoílo (1,20 g, 0,005 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 7 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 330 g; acetato de etilo del 0 % al 15 % en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2-bromo-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (9,00 g, 70%) en forma de aceite amarillo impuro.

A una mezcla agitada del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (3,00 g, 0,017 moles) y acetonitrilo (80 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletil-amina (2,70 g, 0,021 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 5 min. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (2,7 g, 2,10 mmoles), se calienta a 85°C y se le añade lentamente el (E)-4-bromo-3-(2-bromo-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (5,00 g) en acetonitrilo (70 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante 96 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, acetato de etilo del 10 % al 70 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (2,00 g, 38%) en forma de aceite anaranjado.

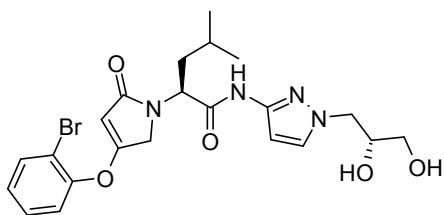
Se trata una solución que contiene (S)-2-[4-(2-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (2,00 g, 0,005 moles) en tetrahidrofurano (40 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (0,5N, 21 ml, 0,011 moles). Se agita la mezcla a 20°C durante 2 h y se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en agua, se lava con éter de dietilo y se desecha la fase de éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido (pH <2) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (1,90 g, 99%) en forma de sólido marrón.

A una solución del ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,260 g, 0,71 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añaden la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il-amina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,180 g, 0,91 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,663 g, 1,50 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,200 g, 1,55 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo del 20 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,290 g, 75%) en forma de sólido amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 547,1551, observado = 547,1549, RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,37-1,50 (m, 1 H), 1,50-1,65 (m, 1 H), 1,69-1,83 (m, 1 H), 3,73 (dd, J = 8,4, 5,8 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,4, 6,5 Hz, 1 H), 4,11 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,35 (quin, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 4,90 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,24-7,35 (m, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

#### Ejemplo 137

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico

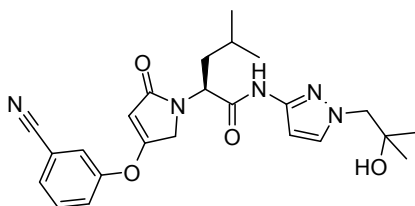




Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenida en el ejemplo 136, 0,270 g, 0,49 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2N (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Por concentración se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,250 g, 100%) en forma de sólido amorfo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{22}H_{27}BrN_4O_5$ ,  $[M+H]^+$  = 507,1238, observado = 507,1237; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,44 (ancha s, 1 H), 1,49-1,85 (m, 2 H), 3,21-3,33 (m, 2 H), 3,69-3,94 (m, 2 H), 4,05-4,14 (m, 1 H), 4,19 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,72 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 4,89 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 4,95 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,24-7,35 (m, 1 H), 7,46-7,54 (m, 3 H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

#### 15 Ejemplo 138

[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-ciano-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una mezcla agitada de 3-hidroxi-benzonitrilo (3,30 g, 0,028 moles) y 2-butinoato de metilo (5,40 g, 0,055 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añade lentamente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (4,20 g, 0,028 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 6 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se diluye el residuo en éter de dietilo, se lava en primer lugar con ácido clorhídrico acuoso 1N, después con una solución acuosa de hidróxido sódico del 10 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se seca el residuo con alto vacío, obteniéndose el (E)-3-(3-ciano-fenoxi)-but-2-enoato de metilo en forma de aceite (4,60 g, 76%) que se emplea sin más purificación.

A una mezcla agitada del (E)-3-(3-ciano-fenoxi)-but-2-enoato de metilo (4,60 g, 0,021 moles) y tetracloruro de carbono (80 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (5,60 g, 0,031 moles) y peróxido de benzoilo (0,68 g, 0,003 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 8 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 0 % al 20 % en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(3-ciano-fenoxi)-but-2-enoato de metilo (5,00 g, 80%) en forma de aceite ligeramente amarillo impuro.

A una mezcla agitada del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (3,50 g, 0,019 moles) y acetonitrilo (60 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (3,00 g, 0,023 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 5 min. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (3 g, 0,023 moles) y se calienta a 85°C, entonces se le añade lentamente el (E)-4-bromo-3-(3-ciano-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (5,00 g) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 80 g, acetato de etilo del 30 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(3-ciano-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (2,20 g, 42%) en forma de aceite amarillo.

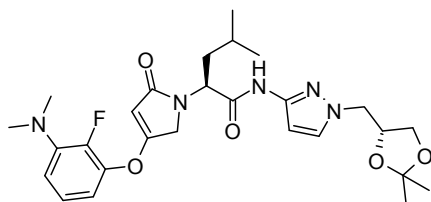
Se trata una solución que contiene (S)-2-[4-(3-ciano-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (2,20 g, 0,007 moles) en tetrahidrofurano (35 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (0,5N, 28 ml, 0,014 moles). Se agita la mezcla a 20°C durante 2 h y se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en agua, se lava con éter de dietilo y se desecha la fase de éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con ácido clor-

hídrico diluido (pH <2) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(3-ciano-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (1,80 g, 85%) en forma de sólido blanco mate.

- 5 A una solución del ácido (S)-2-[4-(3-ciano-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,205 g, 0,65 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añaden el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008021032, ejemplo 80, 0,131 g, 0,84 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,574 g, 1,30 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,168 g, 1,30 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 4 g, acetato de etilo del 30 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-ciano-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,150 g, 51%) en forma de sólido amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 452,2293, observado = 42,2292, RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 0,90 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,05 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,37-1,65 (m, 2 H), 1,67-1,82 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,19 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,90 (dd, J = 10,7, 4,4 Hz, 1 H), 4,99 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,66-7,73 (m, 2 H), 7,80 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

#### Ejemplo 139

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



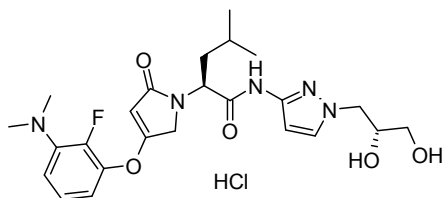
- 25 A una mezcla del (S)-2-[4-(3-bromo-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 128, 0,850 g, 2,05 mmoles), acetato de paladio (II) (0,050 g, 0,22 mmoles), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,250 g, 0,40 mmoles) y carbonato de cesio (1,90 g, 5,83 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añade una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano (2M, 3 ml, 6,00 mmoles), se introduce la mezcla en un tubo, se sella y se calienta a 100°C durante 6 h. Se vierte la solución enfriada sobre acetato de etilo (100 ml), se filtra, se lava el líquido filtrado con agua, salmuera y se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra la mezcla resultante, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g, acetato de etilo del 10 % al 60 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de etilo (0,261 g, 34%) en forma de aceite amarillo.

- 35 Se trata una solución que contiene (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de etilo (0,261 g, 0,001 moles) en tetrahidrofurano (4 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (0,5N, 2 ml, 0,001 moles). Se agita la mezcla a 20°C durante 2 h y se evaporan los disolventes. Se seca el residuo con alto vacío y se enjuaga con éter de dietilo, obteniéndose la sal de litio del ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,257 g, 100%) en forma de sólido amarillo.

- 40 A una solución de la sal de litio del ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,257 g, 0,73 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añaden la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,160 g, 0,81 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (1,91 g, 4,32 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g, acetato de etilo del 10 % al 75 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,200 g, 51%) en forma de sólido amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 530,2773, observado = 530,2771, RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,31 (d, J = 3,0 Hz, 3 H), 1,38-1,50 (m, 1 H), 1,50-1,65 (m, 1 H), 1,69-1,85 (m, 1 H), 2,82 (s, 6 H), 3,74 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1 H), 4,01 (dd, J = 8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,04-4,15 (m, 2 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,29-4,43 (m, 1 H), 4,58 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,87-4,95 (m, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,79-6,98 (m, 2 H), 7,12 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,61 (ancha s, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

**Ejemplo 140**

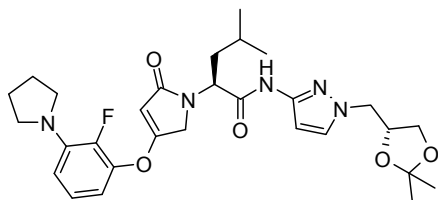
[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato



- 5 Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenida en el ejemplo 139, 0,180 g, 0,34 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2N (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporan los disolventes y se trata el residuo con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico y se concentra. Se recoge el residuo en acetato de etilo y se trata con ácido clorhídrico en éter de dietilo. Se evaporan los disolventes, se lava el residuo con éter de dietilo, acetonitrilo y se seca, obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, sal clorhidrato (0,090 g, 54%) en forma de sólido amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>, [M+H]<sup>+</sup> = 490,246, observado = 490,2459; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,35-1,48 (m, 1 H), 1,48-1,65 (m, 1 H), 1,65-1,82 (m, 1 H), 2,81 (s, 6 H), 3,18-3,39 (m, 2 H), 3,67-3,79 (m, 1 H), 3,79-3,92 (m, 1 H), 4,07 (dd, J = 13,6, 3,9 Hz, 1 H), 4,18 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,79-4,89 (m, 2 H), 6,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,84-6,96 (m, 2 H), 7,05-7,20 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

**Ejemplo 141**

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-pirrolidin-1-il-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



- 25 A una mezcla del (S)-2-[4-(3-bromo-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 128, 0,300 g, 0,72 mmoles), acetato de paladio (II) (0,023 g, 0,10 mmoles), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,124 g, 0,20 mmoles) y carbonato de cesio (0,650 g, 1,99 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añade la pirrolidina (0,103 g, 1,45 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a 100°C en un tubo sellado en atmósfera de argón durante 6 h. Se recoge la mezcla resultante en acetato de etilo y agua, se separan las fases, se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 50 g, acetato de etilo del 5 % al 40 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-fluor-3-pirrolidin-1-il-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de etilo (0,120, 41%) en forma de aceite.

- 35 Se trata una solución que contiene el (S)-2-[4-(2-fluor-3-pirrolidin-1-il-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de etilo (0,120 g, 0,29 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (0,5N, 1,2 ml, 0,6 mmoles). Se agita la mezcla a 25°C durante 2 h y se evaporan los disolventes. Se enjuaga el residuo con éter de dietilo, obteniéndose la sal de litio del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-pirrolidin-1-il-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,140 g, 100%) en forma de sólido amarillo.

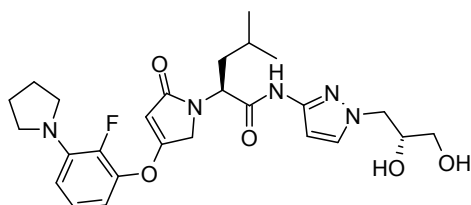
- 40 A una solución del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-pirrolidin-1-il-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,140 g, 0,37 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añaden la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,090 g, 0,46 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,655 g, 1,48 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g, acetato de etilo del 0 % al 80 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-pirrolidin-1-il-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,110 g, 53%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 556,2930, observado = 556,2928, RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3

H), 1,25 (s, 3 H), 1,29,1,31 (2 x s, 3 H), 1,35-1,64 (m, 2 H), 1,66-1,83 (m, 1 H), 1,84-1,95 (m, 4 H), 3,29-3,39 (m, 4 H), 3,73 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,3, 6,5 Hz, 1 H), 4,04-4,14 (m, 2 H), 4,18 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,25-4,41 (m, 1 H), 4,56 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,84-4,93 (m, 2 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,59-6,70 (m, 2 H), 7,03 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,60 (ancha s, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

5

**Ejemplo 142**

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-pirrolidin-1-il-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidropirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



10 Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-pirrolidin-1-il-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenida en el ejemplo 141, 0,095 g, 0,17 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2N (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Por

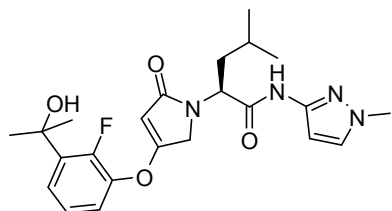
15 concentración se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-pirrolidin-1-il-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,050 g, 57%) en forma de sólido blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{26}H_{34}FN_5O_5$ ,  $[M+H]^+$  = 516,2617, observado = 516,2613; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,36-1,49 (m, 1 H), 1,49-1,65 (m, 1 H), 1,65-1,80 (m, 1 H), 1,80-2,00 (m, 4 H), 3,22-3,35 (m, 6 H), 3,75 (ancha s, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,4, 3,8 Hz, 1 H), 4,18 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,72 (ancha s, 1 H), 4,83-4,91 (m, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,95 (ancha s, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,60-6,71 (m, 2 H), 7,03 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

20

**Ejemplo 143**

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-[2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico

25



A una solución del ácido (3-acetil-2-fluorfenil)borónico (10,0 g, 0,055 moles) en tetrahidrofurano (160 ml) se le añade ácido acético glacial (60 ml). Se enfría la mezcla resultante a 0°C y después se le añade peróxido de hidrógeno (solución acuosa del 50 %, 8 ml). Se deja que la mezcla resultante vuelva a la temperatura ambiente y se agita

30 durante 5 h. Se concentra la mezcla y se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico (0,5N), agua y salmuera. Se seca la fase orgánica, se filtra y se concentra, obteniéndose la 1-(2-fluor-3-hidroxi-fenil)-etanona (8,50 g, 100%) en forma de sólido blanco.

A una solución de la 1-(2-fluor-3-hidroxi-fenil)-etanona (8,50 g, 55,0 mmoles) en tetrahidrofurano (80 ml) se le añade lentamente a -78°C una solución de bromuro de metil-magnesio en éter de dietilo (3,0 M, 46,5 ml, 0,15 moles). Se agita la mezcla resultante a -78°C durante 10 min, se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 40 min más. Se diluye la mezcla reaccionante con éter de dietilo (100 ml), se enfría en un baño de hielo y después se le

35 añade por goteo una solución acuosa de ácido clorhídrico (1N, 200 ml). Se separa la mezcla bifásica y se extrae de nuevo la fase acuosa con éter de dietilo (2 x 60 ml). Se reúnen las fases acuosas, se lavan con agua, salmuera y se secan con sulfato sódico. Se filtra la mezcla resultante, se concentra y se seca el aceite resultante con vacío, obteniéndose el 2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenol (9,40 g, 100%) en forma de sólido blanco mate.

40

A una mezcla agitada de 2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenol (5,00 g, 0,029 moles) y 2-butanoato de etilo (6,50 g, 0,058 moles) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añade lentamente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (4,48 g, 0,029 moles) en tetrahidrofurano (5 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante una noche. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se diluye el residuo en acetato de etilo, se lava

45 en primer lugar con ácido clorhídrico acuoso 1N, después con una solución acuosa de hidróxido sódico del 10 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se seca el residuo con alto vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash

120 g; (acetato de etilo del 5 % al 30 % en hexanos), obteniéndose el (E)-3-[2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-but-2-enoato de etilo (3,96 g, 48%) en forma de sólido blanco.

5 A una mezcla agitada del (E)-3-[2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-but-2-enoato de etilo (3,96 g, 0,014 moles) y diclorometano (50 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (2,67 g, 0,015 moles) y 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (0,348 g, 1,4 mmoles). Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla a reflujo durante 8 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con una solución saturada de cloruro sódico y se concentra. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 5 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-[2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-but-2-enoato de etilo (3,30 g, 65%) en forma de aceite amarillo pálido impuro.

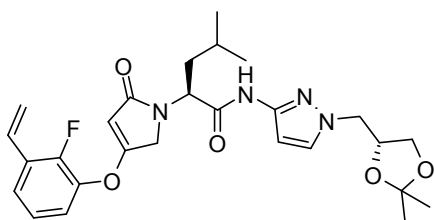
15 A una solución calentada del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (2,00 g, 11,0 mmoles) y N,N-diisopropil-etilamina (1,50 g, 11,6 mmoles) suspendida en acetonitrilo (30 ml) se le añaden el (E)-4-bromo-3-[2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-but-2-enoato de etilo (3,30 g) en acetonitrilo (10 ml) y N,N-diisopropil-etilamina (1,50 g, 11,6 mmoles) y se calienta a reflujo la mezcla resultante durante 18 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se concentra y se vierte sobre acetato de etilo. Se filtra la mezcla para separar las sales y se lava sucesivamente el líquido filtrado con una solución saturada de cloruro amónico, agua y salmuera. Se seca la solución con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (12 ml) y se trasvasa a un reactor de microondas Emry Optimizer y se calienta a 160°C durante 2 h. Después de la separación acuosa se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 80 g, acetato de etilo del 20 % al 70 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoato de metilo (2,05 g, 59%) en forma de aceite amarillo.

25 Se trata una solución que contiene el (S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoato de metilo (2,00 g, 0,005 moles) en tetrahidrofurano (20 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (0,5N, 20 ml, 0,010 moles). Se agita la mezcla a 25°C durante 2 h y se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en agua, se lava con éter de dietilo y se desecha la fase de éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido (pH <2) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (1,93 g, 100%) en forma de sólido fofo.

35 A una solución del ácido (S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (0,392 g, 1,07 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añaden la 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (0,208 g, 2,14 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,522 g, 1,18 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la N,N-diisopropil-etilamina (0,304 g, 2,35 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 112 g, acetato de etilo del 60 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (0,441 g, 92%) en forma de sólido blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 445,2246, observado = 445,2246, RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,36-1,47 (m, 1 H), 1,49 (s, 6 H), 1,52-1,65 (m, 1 H), 1,67-1,82 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,7, 5,0 Hz, 1 H), 5,42 (s, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,29-7,40 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,51-7,60 (m, 1 H), 10,73 (s, 1 H).

#### Ejemplo 144

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



50 A una mezcla del (S)-2-[4-(3-bromo-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 128, 0,624 g, 1,51 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,200 g, 0,17 mmoles) y N,N-dimetilformamida (7 ml) se le añade el tributil(vinil)-estaño (0,652 g, 2,05 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 80°C durante 14 h. Se recoge la mezcla en acetato de etilo y ácido clorhídrico diluido y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 50 g, acetato de etilo del 10 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el

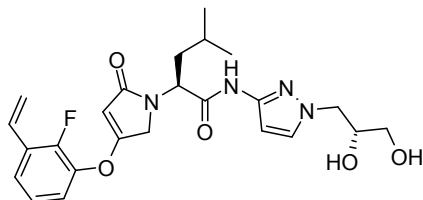
(S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de etilo (0,400 g, 73%) en forma de aceite transparente.

5 Se trata una solución que contiene el (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de etilo (0,400 g, 0,001 moles) en tetrahidrofurano (6 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (0,5N, 3 ml, 0,002 moles). Se agita la mezcla a 20°C durante 2 h y se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en agua, se lava con éter de dietilo y se desecha la fase de éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido (pH <2) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,35 g, 95%) en forma de sólido blanco.

15 A una solución del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,215 g, 0,64 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añaden la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,153 g, 0,78 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,530 g, 1,20 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g, acetato de etilo del 10 % al 80 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,214 g, 65%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 513,2508, observado = 513,2505, RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,45 (ancha s, 1 H), 1,49-1,67 (m, 1 H), 1,67-1,84 (m, 1 H), 3,73 (dd, J = 8,4, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,4, 6,5 Hz, 1 H), 4,04-4,18 (m, 2 H), 4,23 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,35 (dq, J = 6,0, 5,7 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,81-4,93 (m, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 5,52 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 6,00 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,86 (dd, J = 17,8, 11,4 Hz, 1 H), 7,27 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,42 (td, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,57-7,64 (m, 2 H), 10,81 (s, 1 H).

#### Ejemplo 145

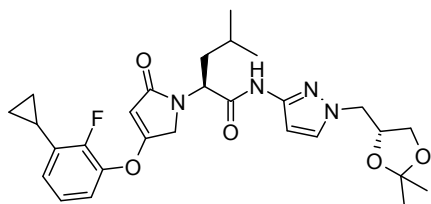
30 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



35 Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 144, 0,200 g, 0,39 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2N (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Por concentración se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,100 g, 54%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, [M+H]<sup>+</sup> = 473,2195, observado = 473,2196; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,36-1,49 (m, 1 H), 1,49-1,66 (m, 1 H), 1,66-1,82 (m, 1 H), 3,17-3,31 (m, 2 H), 3,63-3,79 (m, 1 H), 3,85 (dd, J = 13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,07 (dd, J = 13,4, 3,9 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,70 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,78-4,96 (m, 2 H), 4,89 (s, 1 H), 5,50 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 5,98 (d, J = 17,6 Hz, 1 H), 6,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J = 17,6, 11,4 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,34-7,47 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,59 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

#### Ejemplo 146

50 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



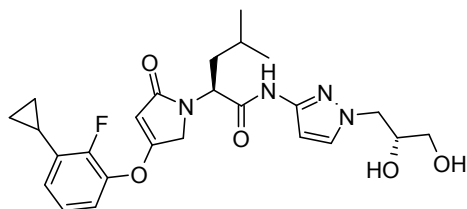
5 A una mezcla de (S)-2-[4-(3-bromo-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 128, 1,2 g, 2,9 mmoles), acetato de paladio (II) (0,035 g, 0,15 mmoles), triciclohexilfosfina (0,084 g, 0,30 mmoles) y fosfato tripotásico (2,0 g, 9,0 mmoles) en tolueno (8 ml) se le añaden el  
 10 ácido ciclopropilborónico (0,325 g, 3,8 mmoles) y agua (0,2 ml), se purga la mezcla resultante con nitrógeno, se trasvasa a un reactor de microondas Emry Optimizer y se calienta a 130°C durante 2,5 h. Se recoge la mezcla en acetato de etilo y ácido clorhídrico diluido y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 80 g, acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de etilo (0,80 g, 74%) en forma de sólido amarillo pálido.

15 Se trata una solución que contiene el (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de etilo (0,800 g, 0,002 moles) en tetrahidrofurano (30 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (0,5N, 15 ml, 0,008 moles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en agua, se lava con éter de dietilo y se desecha la fase de éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido (pH <2) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,71 g, 96%) en forma de sólido amarillo.

20 A una solución del ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,200 g, 0,58 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añaden la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,136 g, 0,69 mmoles) y hexafluorofosfato de benzo-triazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,530 g, 1,20 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la trietilamina (0,122 g, 1,21 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g, acetato de etilo del 10 % al 70 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,250 g, 82%) en forma de sólido blanco:  
 25 EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 527,2664, observado = 527,2665, RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 0,67-0,83 (m, 2 H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,97-1,08 (m, 2 H), 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,43 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 1,51-1,64 (m, 1 H), 1,68-1,85 (m, 1 H), 1,99-2,15 (m, 1 H), 3,73 (dd, J = 8,0, 6,2 Hz, 1 H), 4,00 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 4,03-4,16 (m, 2 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,28-4,41 (m, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,86-4,94 (m, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 6,94 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,15 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

#### Ejemplo 147

40 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico

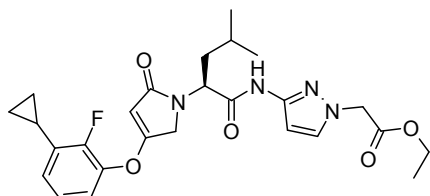


45 Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenida en el ejemplo 146, 0,225 g, 0,43 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2N (12 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Por concentración se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,130 g, 63%) en forma de polvo blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, [M+H]<sup>+</sup> = 487,2351, observado = 487,2352; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

(ppm) = 0,72-0,81 (m, 2 H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,97-1,06 (m, 2 H), 1,37-1,51 (m, 1 H), 1,52-1,65 (m, 1 H), 1,66-1,84 (m, 1 H), 2,01-2,15 (m, 1 H), 3,24-3,33 (m, 2 H), 3,69-3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,4, 3,6 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,72 (ancha s, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,87-4,93 (m, 1 H), 4,95 (ancha s, 1 H), 6,41 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,89-6,98 (m, 1 H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,20-7,31 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

#### Ejemplo 148

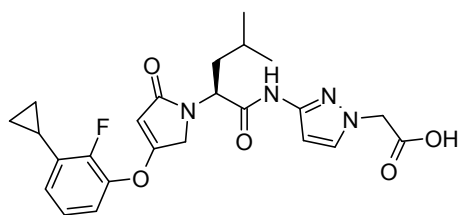
(3-{{(S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-acetato de etilo



10 A una solución del ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 146, 0,305 g, 0,88 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añade el (3-amino-pirazol-1-il)-acetato de etilo (0,180 g, 1,06 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,778 g, 1,76 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C y se le añade la trietilamina (0,183 g, 1,81 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y se evaporan los disolventes. Se trata el residuo con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g, acetato de etilo de 0 % al 70 % en hexanos), obteniéndose el (3-{{(S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-acetato de etilo (0,090 g, 21%) en forma de sólido blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 499,2351, observado = 499,2352, RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,00 0,72-0,82 (m, 2 H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,97-1,06 (m, 2 H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,34-1,67 (m, 2 H), 1,67-1,85 (m, 1 H), 2,00-2,18 (m, 1 H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,22 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,86-4,91 (m, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 6,48 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,94 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,16 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,21-7,33 (m, 1 H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

#### Ejemplo 149

ácido (3-{{(S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-acético

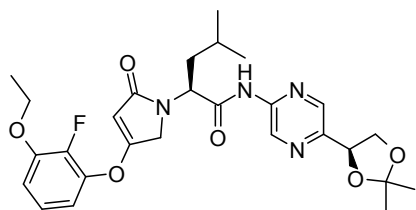


30 A una solución del (3-{{(S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-acetato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 148, 0,130 g, 0,26 mmoles) en tetrahidrofurfano (5 ml) se le añade una solución acuosa de hidróxido de litio (0,5N, 2 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporan los disolventes y se neutraliza el residuo con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, una solución saturada de cloruro sódico y se secan con sulfato sódico. Se filtra la mezcla y se concentra, obteniéndose el ácido (3-{{(S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-acético (0,118 g, 96%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 471,2038, observado = 471,2036; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,72-0,81 (m, 2 H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,97-1,06 (m, 2 H), 1,37-1,51 (m, 1 H), 1,52-1,65 (m, 1 H), 1,65-1,82 (m, 1 H), 2,00-2,15 (m, 1 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,86 (s, 1 H), 4,85-4,93 (m, 1 H), 6,42 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,94 (t, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,15 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,21-7,31 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

#### Ejemplo 150

45 [5-{{(S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico

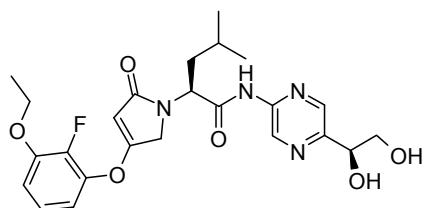




5 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 114, 0,351 g, 1,00 mmoles) en diclorometano (5 ml) con una solución 2M de cloruro de oxalilo en diclorometano (0,6 ml, 1,20 mmoles) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano (4 ml) y se trata con 5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-ilamina (obtenida según la solicitud internacional PCT WO 2004/052869, ejemplo 54 método B, 0,195 g, 1,00 mmoles) en diclorometano (5 ml) y piridina (162 µl). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, salmuera y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 10 % al 70 % en hexanos), obteniéndose la [5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,335 g, 63%) en forma de sólido blanco fofo: EM-HR m/z calculado para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 529,2457, observado = 529,2457; RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm) = 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 1,42-1,54 (m, 1 H), 1,44 (s, 3 H), 1,56-1,72 (m, 1 H), 1,73-1,91 (m, 1 H), 3,94 (dd, J = 8,2, 6,6 Hz, 1 H), 4,15 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,26 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,36 (dd, J = 8,2, 6,8 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 5,04 (dd, J = 11,0, 4,4 Hz, 1 H), 5,17 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,96-7,07 (m, 1 H), 7,09-7,24 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 11,25 (s, 1H).

#### 20 Ejemplo 151

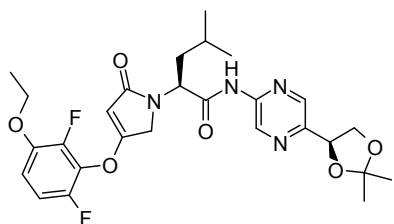
[5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



25 Se trata una solución de la [5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenida en el ejemplo 150, 0,300 g, 0,57 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) con ácido clorhídrico acuoso 1N (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 min. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; mezcla 9/1 de diclorometano/metanol del 10 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,188 g, 68%) en forma de sólido blanco fofo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, [M+H]<sup>+</sup> = 489,2144, observado = 489,2143; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,42-1,57 (m, 1 H), 1,57-1,73 (m, 1 H), 1,74-1,90 (m, 1 H), 3,47-3,61 (m, 1 H), 3,68 (dt, J = 10,8, 5,3 Hz, 1 H), 4,15 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,26 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,53-4,68 (m, 2 H), 4,73 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 5,03 (dd, J = 10,6, 4,2 Hz, 1 H), 5,55 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,98-7,08 (m, 1 H), 7,08-7,25 (m, 2 H), 8,45 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 11,15 (s, 1 H).

#### 40 Ejemplo 152

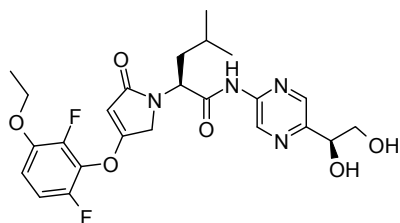
[5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 116, 0,369 g, 1,00 mmoles) en diclorometano (5 ml) con una solución 2M de cloruro de oxalilo en diclorometano (0,5 ml, 1,00 mmoles) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Se concentra la mezcla reaccionante, se seca con vacío, se disuelve el residuo en diclorometano (4 ml) y se trata con 5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-ilamina (obtenida en la solicitud internacional PCT WO 2004/052869, ejemplo 54, método B; 0,195 g, 1,00 mmoles) en diclorometano y piridina (162 µl). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, salmuera y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 10 % al 70 % en hexanos), obteniéndose la [5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,277 g, 51%) en forma de sólido blanco fofo: EM-HR m/z calculado para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 547,2363, observado = 547,2366; RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm) = 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,35 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,40 (s, 3 H), 1,39-1,53 (m, 1 H), 1,44 (s, 3 H), 1,56-1,73 (m, 1 H), 1,75-1,92 (m, 1 H), 3,94 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 4,13 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,26-4,41 (m, 2 H), 4,63 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 5,03 (dd, J = 10,7, 4,4 Hz, 1 H), 5,08 (s, 1 H), 5,17 (t, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,04-7,23 (m, 1 H), 7,23-7,36 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 11,27 (s, 1 H).

#### Ejemplo 153

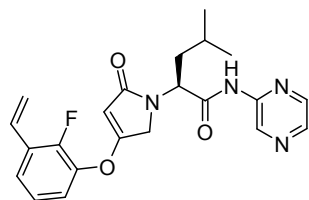
[5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una solución de la [5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenida en el ejemplo 152, 0,251 g, 0,46 mmoles) en tetrahydrofurano (25 ml) con ácido clorhídrico acuoso 1N (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 min. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; mezcla 9/1 de diclorometano/metanol del 10 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,210 g, 90%) en forma de sólido blanco fofo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, [M+H]<sup>+</sup> = 507,2050, observado = 507,2051; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,40-1,56 (m, 1 H), 1,56-1,73 (m, 1 H), 1,75-1,93 (m, 1 H), 3,42-3,62 (m, 1 H), 3,61-3,74 (m, 1 H), 4,13 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,31 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,51-4,69 (m, 2 H), 4,73 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 5,02 (dd, J = 10,6, 4,2 Hz, 1 H), 5,08 (s, 1 H), 5,55 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,12-7,23 (m, 1 H), 7,23-7,33 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 11,16 (s, 1 H).

#### Ejemplo 154

pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico

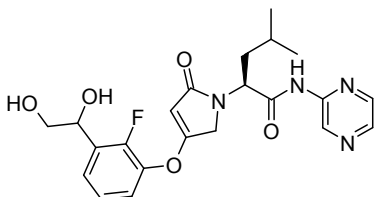


Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 144, 0,350 g, 1,05 mmoles) en diclorometano (8 ml) con una solución 2M de cloruro de oxalilo en diclorometano (0,5 ml, 1,00 mmoles) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se observa efervescencia. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Se concentra la mezcla reaccionante y se seca con vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano (8 ml) y se trata con una solución de pirazin-2-ilamina (0,110 g, 1,16 mmoles) en una mezcla de tetrahydrofurano (1 ml), diclorometano (2 ml) y piridina (169 µl). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 2N, salmuera y se seca. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12

g; acetato de etilo del 10 % al 50 % en hexanos), obteniéndose la pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,085 g, 20%) en forma de sólido blanco mate: EM-HR m/z calculado para  $C_{22}H_{23}FN_4O_3$   $[M+H]^+ = 411,1827$ , observado = 411,1828; RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) = 0,93 (d, J = 7,5 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,38-1,56 (m, 1 H), 1,56-1,73 (m, 1 H), 1,73-1,94 (m, 1 H), 4,27 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,94 (s, 1 H), 5,05 (dd, J = 10,9, 4,5 Hz, 1 H), 5,52 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 6,00 (d, J = 17,7 Hz, 1 H), 6,86 (dd, J = 17,7, 11,4 Hz, 1 H), 7,21-7,32 (m, 1 H), 7,31-7,49 (m, 1 H), 7,61 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,40-8,45 (m, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 11,20 (s, 1 H).

#### Ejemplo 155

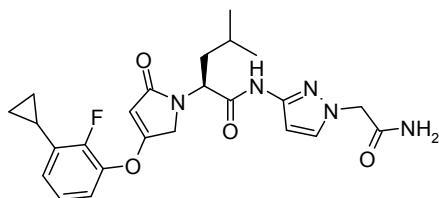
(S)-2-[4-[3-(1,2-dihidroxi-etil)-2-fluor-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico pirazin-2-ilamida del ácido



A una solución de la pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 154, 0,076 g, 0,19 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añaden el N-óxido de la 4-metilmorfolina (0,044 g, 0,38 mmoles) y una solución de tetraóxido de osmio (0,25 ml, al 2,5 % en peso en t-butanol). Se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (100 ml) y se lava la fase orgánica con ácido clorhídrico acuoso 1N (100 ml), una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra la mezcla, se concentra y se tritura el residuo con éter de dietilo, obteniéndose la pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-[3-(1,2-dihidroxi-etil)-2-fluor-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,040 g, 49%) en forma de sólido marrón: EM-HR m/z calculado para  $C_{22}H_{25}FN_4O_5$   $[M+H]^+ = 445,1882$ , observado = 445,1880; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 6 H), 1,48 (ancha s, 1 H), 1,54-1,71 (m, 1 H), 1,73-1,94 (m, 1 H), 3,38-3,57 (m, 3 H), 4,24 (dd, J = 18,4, 4,2 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,79-4,90 (m, 2 H), 4,95-5,09 (m, 1 H), 5,51 (ancha s, 1 H), 7,17-7,30 (m, 1 H), 7,30-7,46 (m, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,41 (ancha s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 11,18 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 156

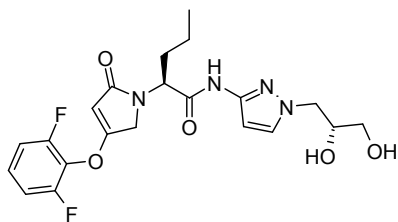
(1-carbamoilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una solución del ácido (3-((S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-il)-acético (obtenido del modo descrito en el ejemplo 149, 0,100 g, 0,21 mmoles) en diclorometano (5 ml) con una solución 2M de cloruro de oxalilo en diclorometano (0,13 ml, 0,26 mmoles) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Se concentra la mezcla reaccionante, se seca con vacío, se disuelve el residuo en diclorometano (4 ml), se trata con amonio hidróxido (4 ml) y se agita la mezcla reaccionante resultante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Se eliminan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía HPLC en fase inversa Gilson ( $C_{18}$ , acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua). Se recoge la fracción pura aislada en acetato de etilo (25 ml), se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, se seca y se concentra, obteniéndose la (1-carbamoilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,025 g, 25%) en forma de sólido amarillo: RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,72-0,81 (m, 2 H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,97-1,05 (m, 2 H), 1,38-1,67 (m, 2 H), 1,67-1,84 (m, 1 H), 1,99-2,16 (m, 1 H), 4,22 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,83-4,91 (m, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,94 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,10-7,20 (m, 1 H), 7,21-7,29 (m, 2 H), 7,42 (ancha s, 1 H), 7,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,78 (s, 1H).

#### Ejemplo 157

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico

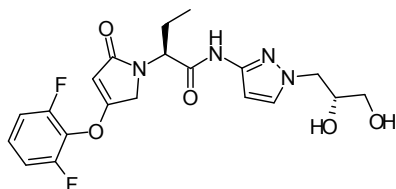


- Se hace burbujear ácido clorhídrico seco a través de una mezcla de ácido (S)-2-amino-pentanoico (1,00 g, 8,53 mmoles) y metanol enfriada a 0°C durante 5 min. Se sella el matraz y se calienta la mezcla a 50°C durante una noche. Se enfría la mezcla, se elimina el disolvente y se trata el residuo con metanol (operación repetida 3 X). Se tritura el residuo con éter de dietilo, se seca con alto vacío, obteniéndose el (S)-2-amino-pentanoato de metilo, clorhidrato (1,21 g, 85%) en forma de sólido ligeramente amarillo: RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,87 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,12-1,51 (m, 2 H), 1,76 (m, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,98 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,59 (ancha s, 3 H).
- 5
- A una mezcla agitada del (S)-2-amino-pentanoato de metilo, clorhidrato (0,170 g, 1,30 mmoles) y acetonitrilo (4 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (0,134 g, 1,03 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con un segundo equivalente de N,N-diisopropiletilamina (0,134 g, 1,03 mmoles) y se calienta a 85°C, después se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 36, 0,300 g, 0,98 mmoles) en acetonitrilo (6 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se concentra. Se disuelve el residuo en diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 1N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash en columna Analogix (columna Supelco Flash 23 g, acetato de etilo del 30 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoato de metilo (0,088 g, 28%) en forma de aceite ligeramente marrón: RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,08-1,44 (m, 2 H), 1,71-1,89 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 4,28 (s, 2 H), 4,65 (dd, J = 8,6, 7,1 Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 7,03-7,66 (m, 3 H).
- 10
- 15
- 20
- A una solución del (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoato de metilo (0,108 g, 0,33 moles) en tetrahidrofurano:agua (1:1, 8 ml) se le añade el hidróxido de litio monohidratado (0,042 g 1,00 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua, se lava con éter de dietilo y se desecha la fase de éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 1N (pH <2) y se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se reúnen las fases de acetato de etilo, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,086 g, 87%), en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 312, observado = 312.
- 25
- 30
- A una solución del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,086 g, 0,28 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (5 ml) se le añaden la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,068 g, 0,34 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,183 g, 0,41 mmoles). A esta mezcla se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,109 g, 0,85 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución de cloruro amónico, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash AnaLogix (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, acetato de etilo al 100%), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,102 g, 75%) en forma de sólido ligeramente amarillo: RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,10-1,43 (m, 2 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,77 (q, J = 7,7 Hz, 2 H), 3,73 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,04-4,20 (m, 2 H), 4,24-4,41 (m, 2 H), 4,61 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,79 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,27-7,51 (m, 3 H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).
- 35
- 40
- 45
- Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,102 g, 0,21 mmoles) en metanol (5 ml) con ácido p-toluenosulfónico (0,008 g, 0,04 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminan los disolventes con vacío y al residuo se le añade diclorometano. Se lava la mezcla resultante con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra, obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,068 g, 73%) en forma de sólido ligeramente gris: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, [M+H]<sup>+</sup> = 451,1788, observado = 451,1781; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,12-1,43 (m, 2 H), 1,77 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,23-3,32 (m, 2 H), 3,71-3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,5, 3,9 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 18,7 Hz, 1 H),
- 50
- 55

4,61 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,78 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,29-7,50 (m, 3 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

#### Ejemplo 158

5 (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-butiramida



10 Se hace burbujear ácido clorhídrico gaseoso seco a través de una solución del ácido (S)-2-amino-butírico (1,00 g, 9,70 mmoles) en metanol enfriada a 0°C durante 5 min. Se sella el matraz y se calienta la mezcla a 50°C durante una noche. Se enfría la mezcla, se elimina el disolvente y se trata el residuo con metanol (se repite 3 X). Se tritura el residuo con éter de dietilo y se seca con alto vacío, obteniéndose (S)-2-amino-butirato de metilo (1,34 g, 90%) en forma de sólido ligeramente amarillo. RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,58-1,99 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,99 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,55 (ancha s, 3H).

15 A una mezcla agitada del (S)-2-amino-butirato de metilo, clorhidrato (0,210 g, 1,79 mmoles) y acetonitrilo (5 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (0,193 g, 1,49 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con un segundo equivalente de N,N-diisopropiletilamina (0,193 g, 1,49 mmoles) y se calienta a 85°C, después se añade lentamente el 4-bromo-3-(2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 36, 0,400 g, 1,30 mmoles) en acetoneitrilo (6 ml).  
 20 Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se concentra. Se disuelve el residuo en diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 1N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash Analogix (columna Supelco Flash 23 g, acetato de etilo del 30 % al 50 % en hexanos),  
 25 obteniéndose el (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-butirato de metilo (0,119 g, 29%) en forma de aceite ligeramente marrón: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 312, observado = 312.

30 A una solución del (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-butirato de metilo (0,119 g, 0,38 moles) en tetrahidrofurano:agua (1:1, 8 ml) se le añade el hidróxido de litio monohidratado (0,050 g, 1,19 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua, se lava con éter de dietilo y se descarta la fase etérea. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 1N (pH <2) y se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se reúnen las fases de acetato de etilo, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-butírico (0,090 g, 83%) en forma de sólido blanco mate, RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,60-2,06 (m, 2 H),  
 35 4,23 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,31 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,43 (dd, J = 10,7, 5,0 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 7,21-7,54 (m, 3 H), 12,94 (ancha s, 1 H).

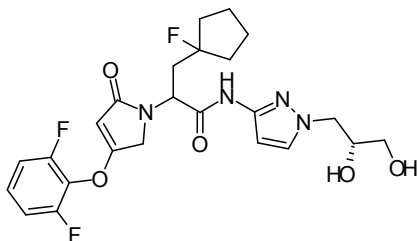
40 A una solución del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-butírico (0,090 g, 0,30 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (5 ml) se le añaden la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49 0,075 g, 0,38 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris(dimetilamino)fosfonio (0,200 g, 0,45 mmoles). A esta mezcla se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,117 g, 0,91 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución de cloruro amónico, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash AnaLogix (columna flash AnaLogix SuperFlash 23 g, acetato de etilo al 100 %), obteniéndose la (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-butiramida (0,061 g, 42%) en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 477, observado = 477.

50 Se trata una solución de la (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-butiramida (0,061 g, 0,13 mmoles) en metanol (5 ml) con ácido p-toluenosulfónico (0,020 g, 0,11 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminan los disolventes con vacío y al residuo se le añade diclorometano. Se lava la mezcla resultante con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica el producto en bruto por HPLC (Dynamax Impaq C<sub>18</sub>, acetoneitrilo del 5 % al 95 % en agua), obteniéndose la (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-butiramida (9 mg, 16%) en forma de sólido blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 437,1361, observado = 437,1362; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,85 (t, J = 7,1

Hz, 3 H), 1,65-1,93 (m, 2 H), 3,20-3,29 (m, 2 H), 3,69-3,90 (m, 2 H), 4,07 (dd, J = 13,4, 3,8 Hz, 1 H), 4,29 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,62-4,75 (m, 2 H), 4,92 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,29-7,48 (m, 3 H), 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 10,67 (s, 1 H),

#### 5 Ejemplo 159

2-[4-(2,6-difluor-fenoxy)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(1-fluor-ciclopentil)-propionamida



10 A una mezcla de N-bromosuccinimida (11,7 g, 0,065 moles) y agua (40 ml) enfriada en un baño de hielo se le añade metileno-ciclopentano (5,08 g, 0,061 moles) y se agita la mezcla resultante durante 1,5 h. Se diluye la mezcla con agua (200 ml) y se extrae con éter de dietilo (2 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución de bisulfato sódico (1N, 150 ml) y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía flash en columna Analogix (columna flash AnaLogix SuperFlash 400 g, acetato de etilo del 5 % al 20 % en hexanos), obteniéndose 1-bromometil-ciclopentanol (6,81 g, 61%) en forma de aceite transparente:

15 RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,56-2,19 (m, 9 H), 3,60 (ancha s, 2 H).  
A una solución de 1-bromometil-ciclopentanol (6,81 g, 0,038 moles) en éter de dietilo (100 ml) se le añade hidróxido potásico en polvo (2,77 g, 0,049 moles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla y se lava la torta del filtro con éter de dietilo. Se concentra cuidadosamente el líquido filtrado con vacío (150 mbares), obteniéndose el 1-oxa-espiro[2.4]heptano (3,73 g, 100%): RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) =

20 1,59-2,03 (m, 8 H), 2,85 (s, 2 H).  
A una solución del 1-oxa-espiro[2.4]heptano (3,73 g, 0,038 moles) en éter de metilo y t-butilo (60 ml) se le añade lentamente a  $-30^\circ C$  el fluorhidrato de piridina (solución al 70%, 3,12 g, 0,109 moles) durante 30 min. Se deja calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla sobre agua y se neutraliza cuidadosamente con una solución saturada de carbonato sódico. Se separa la fase orgánica y se lava con una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía flash en columna Analogix (columna flash AnaLogix SuperFlash 100 g, acetato de etilo al 15 % en hexanos), obteniéndose el (1-fluor-ciclopentil)-metanol (1,06 g, 24%) en forma de aceite transparente:

30 RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,51-2,16 (m, 10 H), 3,71 (m, J = 20,8 Hz, 2 H).  
A una solución del (1-fluor-ciclopentil)-metanol (1,06 g, 8,97 mmoles) y trietilamina (0,995 g, 9,83 mmoles) en diclorometano anhidro (40 ml) se le añade a  $-30^\circ C$  el anhídrido trifluorometanosulfónico (2,78 g, 9,87 mmoles) durante 30 min. Se deja calentar la mezcla a  $0^\circ C$  y se agita durante 1,5 h. Se diluye la mezcla resultante con diclorometano, se vierte sobre hielo y se neutraliza con ácido clorhídrico acuoso 1N. Se separa la mezcla, se lava la fase orgánica con una solución de carbonato sódico al 20 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico anhidro. Se filtra la mezcla resultante y se concentra, obteniéndose trifluor-metanosulfonato de 1-fluor-ciclopentilmetilo (2 g, 89%) en forma de aceite marrón: RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,51-2,25 (m, 8 H), 4,57

35 (d, J = 19,6 Hz, 2 H).  
A una solución del éster etílico de la N-(difenilmetileno)glicina (1,94 g, 7,26 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añade a  $0^\circ C$  t-butóxido potásico sólido (0,89 g, 7,93 mmoles) durante 10 min y se agita la solución resultante durante 15 min más. Se añade una solución de trifluor-metanosulfonato de 1-fluor-ciclopentilmetilo (2 g, 7,99 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se deja calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se vierte la mezcla resultante sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con diclorometano (200 ml). Se separa la fase orgánica, se lava con una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía flash en columna Analogix (columna flash AnaLogix SuperFlash 120 g, acetato de etilo del 10 % al 20 % en hexanos), obteniéndose el 2-(benzhidrilideno-amino)-3-(1-fluor-ciclopentil)-propionato de etilo (1,36 g, 58%) en forma de aceite amarillo: RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,39-1,97 (m, 8 H), 2,11-2,41 (m, 1 H), 2,45-2,76 (m, 1 H), 4,01-4,27 (m, 2 H), 4,37 (dd, J = 7,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,16-7,25 (m, 2 H), 7,29-7,41 (m, 3 H), 7,41-7,56 (m, 3 H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 2 H).

50 A una solución del 2-(benzhidrilideno-amino)-3-(1-fluor-ciclopentil)-propionato de etilo (1,36 g, 3,70 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade a  $0^\circ C$  una solución de ácido clorhídrico (1N, 7,4 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 17 h. Se separa la mezcla, se diluye la fase acuosa con agua (10 ml), se enfría a  $0^\circ C$  y se le añade en porciones el bicarbonato sódico (1,24 g, 14,8 mmoles). Se extrae la mezcla resultante

con diclorometano (2 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra, obteniéndose el 2-amino-3-(1-fluor-ciclopentil)-propionato de etilo (0,56 g, 75%) en forma de aceite transparente: RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,68 (ancha s, 6 H), 1,77-1,89 (m, 2 H), 1,89-2,15 (m, 3 H), 2,15-2,36 (m, 1 H), 3,72 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2 H).

5 A una mezcla agitada del 2-amino-3-(1-fluor-ciclopentil)-propionato de etilo (0,560 g, 2,76 mmoles) y acetonitrilo (8 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (0,393 g, 3,04 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 80°C y después se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 36, 0,880 g, 2,85 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se concentra. Se disuelve el residuo en diclorometano, se lava con ácido clorhídrico acuoso 1N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash en columna Analogix (columna flash AnaLogix SuperFlash 40 g, acetato de etilo del 30 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(1-fluor-ciclopentil)-propionato de etilo (0,440 g, 39%) en forma de aceite ligeramente marrón: RMN- $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,45-1,98 (m, 8H), 2,25-2,42 (m, 2H), 4,02-4,18 (m, 2H), 4,23 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 7,27-7,50 (m, 3H).

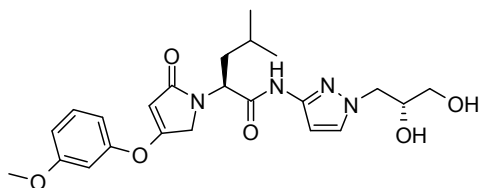
10 A una solución del 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(1-fluor-ciclopentil)-propionato de etilo (0,440 g, 1,11 moles) en tetrahidrofurano:agua (1:1, 10 ml) se le añade el hidróxido de litio monohidratado (0,140 g, 3,34 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua, se lava con éter de dietilo y se desecha la fase de éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 1N (pH <2) y se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se reúnen las fases de acetato de etilo, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(1-fluor-ciclopentil)-propiónico (0,358 g, 88%) en forma de sólido amarillo: RMN- $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,64 (ancha s, 8 H), 2,34 (dd, J = 22,6, 6,9 Hz, 2 H), 4,23 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,31 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,84 (t, J = 6,9 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 7,26-7,55 (m, 3 H), 13,05 (ancha s, 1 H).

20 A una solución del ácido 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(1-fluor-ciclopentil)-propiónico (0,264 g, 0,71 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (6 ml) se le añade la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49 0,170 g, 0,86 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,470 g, 1,06 mmoles). A esta mezcla se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,282 g, 2,18 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución de cloruro amónico, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía flash AnaLogix (columna Supelco Flash 23 g, acetato de etilo del 50 % al 60 % en hexanos), obteniéndose la 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(1-fluor-ciclopentil)-propionamida (0,330 g, 84%) en forma de aceite ligeramente marrón: RMN- $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,46-2,02 (m, 8 H), 2,04-2,47 (m, 2 H), 3,73 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,4, 6,5 Hz, 1 H), 4,06-4,20 (m, 2 H), 4,28-4,39 (m, 2 H), 4,53 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 5,09 (dd, J = 9,5, 4,4 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,28-7,49 (m, 3 H), 7,61 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H).

35 Se trata una solución de la 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(1-fluor-ciclopentil)-propionamida (0,330 g, 0,60 mmoles) en metanol (6 ml) con ácido p-toluenosulfónico (0,017 g, 0,09 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminan los disolventes con vacío y al residuo se le añade acetato de etilo. Se lava la mezcla resultante con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra, obteniéndose la 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(1-fluor-ciclopentil)-propionamida (0,260 g, 87%) en forma de sólido ligeramente amarillo: RMN- $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,51-1,96 (m, 8 H), 2,10-2,43 (m, 2 H), 3,22-3,32 (m, 2 H), 3,69-3,94 (m, 2 H), 4,09 (dd, J = 13,3, 3,3 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,53 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 5,05-5,13 (m, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 7,29-7,50 (m, 3 H), 7,54 (s, 1 H), 10,81 (s, 1 H), EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{24}H_{27}F_3N_4O_5$   $[M+H]^+$  = 509,2007, observado = 509,2009.

#### Ejemplo 160

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una mezcla agitada de 3-metoxifenol (5,00 g, 40,28 mmoles) y 2-butinoato de etilo (9,04 g, 80,55 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añade el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (6,13 g, 40,28 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 130°C durante 2 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se disuelve el residuo de nuevo en diclorometano y se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 3-(3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (3,74 g, 39%) en forma de aceite incoloro: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{13}H_{16}O_4$   $[M]^+ = 236$ , observado = 237  $[M+H]^+$ .

A una mezcla agitada del 3-(3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (3,74 g, 15,85 mmoles) y tetracloruro de carbono (40 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (3,10 g, 17,43 mmoles) y peróxido de benzoílo (0,41 g, 1,27 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 5 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 4-bromo-3-(3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,95 g, 99%) en forma de aceite rojo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{13}H_{15}BrO_4$   $[M]^+ = 314$ , observado = 315  $[M+H]^+$ .

A una mezcla agitada del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (3,15 g, 17,34 mmoles) y acetonitrilo (25 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (2,29 g, 17,73 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (2,29 g, 17,73 mmoles) y acetonitrilo (25 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,95 g, 15,76 mmoles) en acetonitrilo (25 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (3,50 g, 67%) en forma de aceite rojo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{18}H_{23}NO_5$   $[M]^+ = 333$ , observado = 334  $[M+H]^+$ .

A una mezcla agitada del (S)-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (3,50 g, 10,51 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) y agua (8 ml) se le añade el hidróxido de litio (0,53 g, 12,60 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (2,78 g, 83%) en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{17}H_{21}NO_5$   $[M]^+ = 319$ , observado  $[M+H]^+ = 320$ .

Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (300 mg, 0,94 mmoles) en diclorometano (20 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (161 mg, 1,03 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (135 mg, 0,99 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 225 mg, 1,13 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 20 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (274 mg, 59%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{26}H_{34}N_4O_6$   $[M]^+ = 498$ , observado  $[M+H]^+ = 499$ .

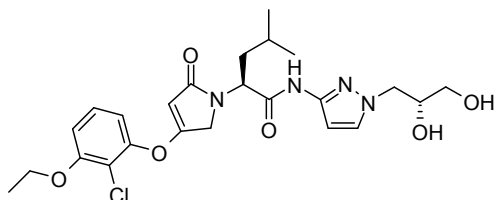
Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (270 mg, 0,54 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (207 mg, 83%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{23}H_{30}N_4O_6$   $[M]^+ = 458$ ,



observado = 459 [M+H]<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,37-1,67 (m, 2 H), 1,67-1,83 (m, 1 H), 3,21-3,32 (m, 2 H), 3,71-3,81 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,81-3,93 (m, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,4, 3,8 Hz, 1 H), 4,17 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,81-4,91 (m, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,83-6,92 (m, 3 H), 7,32-7,43 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

#### Ejemplo 161

[1-((R)-2,3-dihidro-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una mezcla agitada del 2-cloro-3-etoxifenol (5,55 g, 32,27 mmoles) y 2-butinoato de etilo (7,24 g, 64,53 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añade el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (4,91 g, 32,27 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 130°C durante 2 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se disuelve el residuo de nuevo en diclorometano y se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 3-(2-cloro-3-etoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,91 g, 54%) en forma de aceite incoloro: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 284, observado [M+H]<sup>+</sup> = 285.

A una mezcla agitada del 3-(2-cloro-3-etoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,91 g, 17,26 mmoles) y tetracloruro de carbono (50 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (3,38 g, 18,98 mmoles) y peróxido de benzoílo (0,45 g, 1,38 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 6 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 4-bromo-3-(2-cloro-3-etoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (6,30 g, 99%) en forma de aceite rojo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrClO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 362, observado [M+H]<sup>+</sup> = 363.

A una mezcla agitada del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (3,47 g, 17,38 mmoles) y acetonitrilo (25 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (2,50 g, 19,55 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (2,50 g, 19,55 mmoles) y acetonitrilo (25 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2-cloro-3-etoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (6,30 g, 17,38 mmoles) en acetonitrilo (25 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 30 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-cloro-3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (4,10 g, 62%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 381, observado [M+H]<sup>+</sup> = 382.

A una mezcla agitada del (S)-2-[4-(2-cloro-3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (4,10 g, 10,75 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) y agua (8 ml) se le añade el hidróxido de litio (0,54 g, 12,90 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (3,45 g, 87%) en forma de sólido amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 367, observado [M+H]<sup>+</sup> = 368.

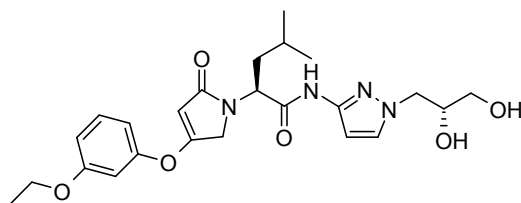
Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (300 mg, 0,82 mmoles) en diclorometano (15 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (140 mg, 0,90 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (116 mg, 0,86 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 193 mg, 0,98 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se

purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (260 mg, 58%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{27}H_{35}ClN_4O_6$   $[M]^+ = 546$ , observado  $[M+H]^+ = 547$ .

5 Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (260 mg, 0,48 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (178 mg, 74%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{24}H_{31}ClN_4O_6$   $[M]^+ = 506$ , observado  $[M+H]^+ = 507$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,40-1,50 (m, 1 H), 1,50-1,66 (m, 1 H), 1,67-1,83 (m, 1 H), 3,19-3,33 (m, 2 H), 3,70-3,82 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,00-4,25 (m, 4 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

#### Ejemplo 162

20 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



25 A una mezcla agitada de 3-etoxifenol (5,00 g, 36,19 mmoles) y 2-butinoato de etilo (8,12 g, 72,38 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añade el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (5,50 g, 36,19 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 130°C durante 2 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se disuelve el residuo de nuevo en diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 3-(3-etoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (2,86 g, 32%) en forma de aceite incoloro: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{14}H_{18}O_4$   $[M]^+ = 250$ , observado = 251  $[M+H]^+$ .

35 A una mezcla agitada del 3-(3-etoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (2,86 g, 11,44 mmoles) y tetracloruro de carbono (40 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (2,24 g, 12,58 mmoles) y peróxido de benzoílo (0,30 g, 0,92 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 16 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 4-bromo-3-(3-etoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,36 g, 99%) en forma de aceite rojo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{14}H_{17}BrO_4$   $[M]^+ = 328$ , observado = 329  $[M+H]^+$ .

40 A una mezcla agitada del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (2,66 g, 14,62 mmoles) y acetonitrilo (25 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (1,93 g, 15,00 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (1,93 g, 15,00 mmoles) y acetonitrilo (25 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(3-etoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,36 g, 13,29 mmoles) en acetonitrilo (25 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 80 g; acetato de etilo del 0 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (3,11 g, 67%) en forma de aceite rojo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{19}H_{25}NO_5$   $[M]^+ = 347$ , observado = 348  $[M+H]^+$ .

55 A una mezcla agitada del (S)-2-[4-(3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (3,11 g, 8,96 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) y agua (8 ml) se le añade el hidróxido de litio (0,45 g, 10,76 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se

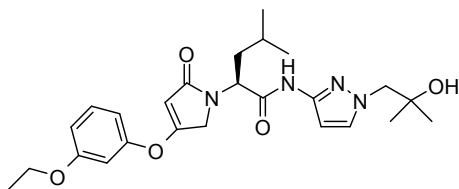
secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (2,60 g, 87%) en forma de sólido marrón: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{18}H_{23}NO_5$   $[M]^+ = 333$ , observado = 334  $[M+H]^+$ .

- 5 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (300 mg, 0,90 mmoles) en diclorometano (20 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (154 mg, 0,99 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (128 mg, 0,96 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 213 mg, 1,08 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 20 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (268 mg, 58%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{27}H_{36}N_4O_6$   $[M]^+ = 512$ , observado = 513  $[M+H]^+$ .

- 20 Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (265 mg, 0,52 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (200 mg, 82%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{24}H_{32}N_4O_6$   $[M]^+ = 472$ , observado = 473  $[M+H]^+$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,39-1,65 (m, 2 H), 1,64-1,82 (m, 1 H), 3,20-3,41 (m, 2 H), 3,71-3,92 (m, 2 H), 3,96-4,12 (m, 3 H), 4,16 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,55 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,80-4,93 (m, 2 H), 6,40 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,84 (m, 1 H), 6,87 (s, 2 H), 7,36 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

#### Ejemplo 163

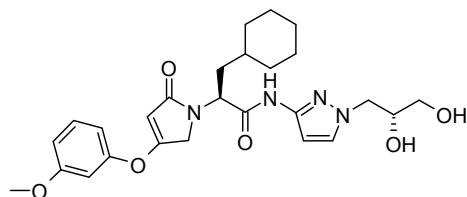
- 30 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



- 35 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 162, 300 mg, 0,90 mmoles) en diclorometano (20 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (154 mg, 0,99 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (128 mg, 0,95 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 1 h y después se le añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 168 mg, 1,08 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 20 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (217 mg, 51%) en forma de polvo amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{25}H_{34}N_4O_5$   $[M+H]^+ = 470$ , observado = 471; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,04 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,31 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,38-1,64 (m, 2 H), 1,67-1,84 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,04 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,16 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,87-4,93 (m, 1 H), 6,44 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,78-6,92 (m, 3 H), 7,35 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

#### Ejemplo 164

- 50 (S)-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida

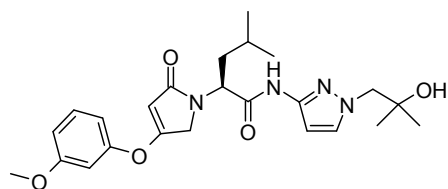


Se trata una solución del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 210, 300 mg, 0,84 mmoles) en diclorometano (20 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (143 mg, 0,92 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (120 mg, 0,88 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 200 mg, 1,00 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (202 mg, 45%) en forma de aceite transparente: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> = 538, observado = 539 [M+H]<sup>+</sup>.

Se trata una solución de la (S)-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (200 mg, 0,37 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (145 mg, 78%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup> = 498, observado = 499 [M+H]<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δ (ppm) = 0,83-1,03 (m, 2 H), 1,03-1,29 (m, 4 H), 1,51-1,83 (m, 7 H), 3,19-3,32 (m, 2 H), 3,77 (s, 4 H), 3,81-3,93 (m, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,7, 3,8 Hz, 1 H), 4,16 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,55 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,84-4,92 (m, 2 H), 4,94 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,89 (s, 2 H), 7,30-7,46 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H).

#### Ejemplo 165

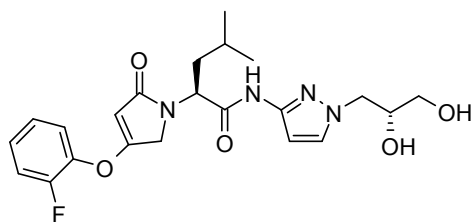
[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 160, 300 mg, 0,94 mmoles) en diclorometano (20 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (161 mg, 1,03 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (135 mg, 0,99 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 1 h y después se le añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008021032, ejemplo 80, 175 mg, 1,13 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (340 mg, 79%) en forma de polvo ligeramente marrón: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 456, observado = 457; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,04 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,39-1,64 (m, 2 H), 1,67-1,82 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,16 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,84-4,93 (m, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,83-6,91 (m, 3 H), 7,37 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

#### Ejemplo 166

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una mezcla agitada del 2-fluorfenol (5,00 g, 44,60 mmoles) y 2-butoato de etilo (10,0 g, 89,20 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añade el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (6,79 g, 44,60 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 130°C durante 2 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se disuelve el residuo de nuevo en diclorometano y se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 3-(2-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (5,86 g, 59%) en forma de aceite incoloro: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{12}H_{13}FO_3$   $[M]^+ = 224$ , observado = 225  $[M+H]^+$ .

A una mezcla agitada de 3-(2-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (5,85 g, 26,12 mmoles) y tetracloruro de carbono (40 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añaden la N-bromosuccinimida (5,11 g, 28,73 mmoles) y el peróxido de benzoilo (0,68 g, 2,09 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 16 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 4-bromo-3-(2-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (6,45 g, 82%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{12}H_{12}BrFO_3$   $[M]^+ = 302$ , observado = 303  $[M+H]^+$ .

A una mezcla agitada del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (1,32 g, 7,28 mmoles) y acetonitrilo (20 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (0,96 g, 7,45 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (0,96 g, 7,45 mmoles) y acetonitrilo (20 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (2,00 g, 6,62 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (1,25 g, 59%) en forma de aceite rojo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{17}H_{20}FNO_4$   $[M]^+ = 321$ , observado = 322  $[M+H]^+$ .

A una mezcla agitada de (S)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (1,25 g, 3,89 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) y agua (5 ml) se le añade el hidróxido de litio (0,20 g, 4,67 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (1,05 g, 88%) en forma de sólido amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{16}H_{18}FNO_4$   $[M]^+ = 307$ , observado = 308  $[M+H]^+$ .

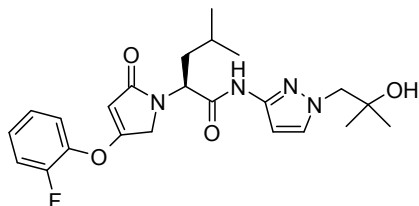
Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (400 mg, 1,30 mmoles) en diclorometano (20 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (220 mg, 1,43 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (185 mg, 1,36 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h y después se le añade la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 308 mg, 1,56 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (362 mg, 57%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{25}H_{31}FN_4O_5$   $[M]^+ = 486$ , observado = 487  $[M+H]^+$ .

Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (362 mg, 0,74 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-

metil-pentanoico (250 mg, 75%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{22}H_{27}FN_4O_5$   $[M]^+ = 446$ , observado = 447  $[M+H]^+$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,37-1,51 (m, 1 H), 1,51-1,66 (m, 1 H), 1,66-1,86 (m, 1 H), 3,19-3,32 (m, 2 H), 3,70-3,82 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,22 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 4,86-4,92 (m, 1 H), 4,94 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,25-7,51 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

#### Ejemplo 167

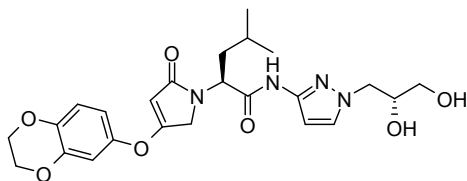
[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 166, 200 mg, 0,65 mmoles) en diclorometano (20 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (110 mg, 0,72 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (93 mg, 0,68 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 1 h y después se le añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008021032, ejemplo 80, 121 mg, 0,78 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (177 mg, 74%) en forma de polvo ligeramente amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{23}H_{29}FN_4O_4$   $[M+H]^+ = 444$ , observado = 445; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,05 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,37-1,65 (m, 2 H), 1,69-1,84 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 4,22 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,87-4,93 (m, 1H), 6,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,25-7,52 (m, 4H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,80 (s, 1H).

#### Ejemplo 168

[1-(R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una mezcla agitada de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ol (1,00 g, 6,58 mmoles) y 2-butinoato de etilo (1,48, 13,16 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añade el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,0 g, 6,58 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 130°C durante 2 h. Una vez completada la reacción se elimina el tetrahidrofurano con vacío y se disuelve el residuo de nuevo en diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-but-2-enoato de etilo (0,58 g, 33%) en forma de aceite incoloro: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{14}H_{16}O_5$   $[M]^+ = 264$ , observado = 265  $[M+H]^+$ .

A una mezcla agitada del 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-but-2-enoato de etilo (0,58 g, 2,20 mmoles) y tetracloruro de carbono (20 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (0,43 g, 2,42 mmoles) y peróxido de benzoílo (0,057 g, 0,0002 moles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a reflujo durante 16 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-but-2-enoato de etilo (0,69 g, 92%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{14}H_{15}BrO_5$   $[M]^+ = 342$ , observado = 343  $[M+H]^+$ .

A una mezcla agitada del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (0,40 g, 2,22 mmoles) y acetonitrilo (20 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (0,30 g, 2,72 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (0,29 g, 2,72 mmoles) y acetonitrilo (20 ml) y se calienta a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-(but-2-enoato de etilo (69 g, 2,02 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 20 % al 100 % en hexanos), obteniéndose (S)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (0,38 g, 52%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{19}H_{23}NO_6$   $[M]^+ = 361$ , observado = 362  $[M+H]^+$ .

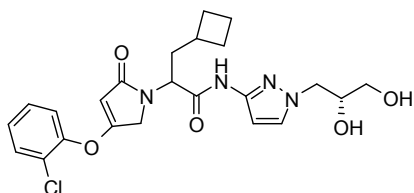
A una mezcla agitada magnéticamente del (S)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (0,38 g, 1,05 mmoles) en tetrahidrofurano (152 ml) y agua (4 ml) se le añade el hidróxido de litio (0,05 g, 1,05 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,22 g, 60%) en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{18}H_{21}NO_6$   $[M]^+ = 347$ , observado = 348  $[M+H]^+$ .

Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (215 mg, 0,62 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (106 mg, 0,68 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (92 mg, 0,68 mmoles) y 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il-amina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 146 mg, 0,74 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 20 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (225 mg, 69%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{27}H_{34}N_4O_7$   $[M]^+ = 526$ , observado = 527  $[M+H]^+$ .

Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (225 mg, 0,43 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (170 mg, 82%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{24}H_{30}N_4O_7$   $[M]^+ = 486$ , observado = 487  $[M+H]^+$ ; RMN- $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,45 (ancha s, 1 H), 1,50-1,63 (m, 1 H), 1,63-1,81 (m, 1 H), 3,20-3,32 (m, 2 H), 3,67-3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,3, 7,2 Hz, 1 H), 3,98-4,18 (m, 2 H), 4,25 (s, 4 H), 4,51 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,86 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

#### Ejemplo 169

2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



A una mezcla agitada del éster etílico de la N-(difenilmetileno)-glicina (4,00 g, 14,96 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añade en porciones a 0°C el t-butoxido potásico (1,85 g, 16,46 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 0°C durante 15 min y después se le añade el bromometil-ciclobutano (2,45 g, 16,46 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. Una vez completada la reacción se vierte la mezcla sobre acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua y una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 0 %

al 50 % en hexanos), obteniéndose el 2-(benzhdridilideno-amino)-3-ciclobutil-propionato de etilo (3,06 g, 61%) en forma de aceite ligeramente amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{22}H_{25}NO_2$   $[M]^+ = 335$ , observado = 336  $[M+H]^+$ .

5 A una mezcla agitada del 2-(benzhdridilideno-amino)-3-ciclobutil-propionato de etilo (3,06 g, 9,13 mmoles) en éter de metilo y t-butilo (15 ml) se le añade una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (18 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a 25°C durante 16 h. Una vez completada la reacción se vierte la mezcla sobre agua y éter de metilo y t-butilo. Se separan las fases y se desecha la fase orgánica. A la fase acuosa se le añade bicarbonato sódico sólido (3,07 g, 36,54 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se lava la fase acuosa dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se secan con sulfato magnésico. El producto en bruto obtenido, el 2-amino-3-ciclobutil-propionato de etilo (1,15 g, 74%), es un aceite transparente incoloro y se emplea sin más purificación: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_9H_{17}NO_2$   $[M]^+ = 171$ , observado = 172  $[M+H]^+$

15 A una mezcla agitada del 2-amino-3-ciclobutil-propionato de etilo (1,15 g, 6,73 mmoles) y acetonitrilo (20 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (1,03 g, 7,96 mmoles). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla a 80°C, entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 1,95 g, 6,12 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-propionato de etilo (1,51 g, 68%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{19}H_{22}ClNO_4$   $[M]^+ = 363$ , observado = 364  $[M+H]^+$ .

30 A una mezcla agitada del 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-propionato de etilo (1,51 g, 4,15 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) y agua (5 ml) se le añade el hidróxido de litio (0,21 g, 4,98 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-propiónico (1,13 g, 98%) en forma de sólido amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{18}H_{20}ClNO_4$   $[M]^+ = 349$ , observado = 350  $[M+H]^+$ .

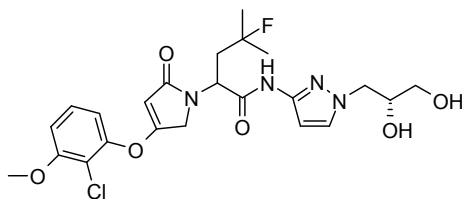
35 Se trata una solución del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-propiónico (1130 mg, 3,23 mmoles) en diclorometano (20 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (555 mg, 3,56 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (460 mg, 3,39 mmoles) y 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 765 mg, 3,88 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-propiónico (720 mg, 42%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{26}H_{31}ClN_4O_5$   $[M]^+ = 514$ , observado = 515  $[M+H]^+$ .

50 Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-propiónico (720 mg, 1,39 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (15 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (580 mg, 87%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{23}H_{27}ClN_4O_6$   $[M]^+ = 474$ , observado = 475  $[M+H]^+$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,56-1,95 (m, 7 H), 1,95-2,11 (m, 1 H), 2,18 (ancha s, 1 H), 3,22-3,33 (m, 2 H), 3,70-3,95 (m, 2 H), 3,97-4,14 (m, 1 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,72 (ancha s, 2 H), 4,78 (ancha s, 1 H), 4,95 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 6,41 (ancha s, 1 H), 7,31-7,57 (m, 4 H), 7,65 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 10,75 (ancha s, 1 H).

#### 60 Ejemplo 170

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-3-metoxifenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-fluor-4-metil-pentanoico





- 5 A una mezcla agitada del óxido de isobutileno (5,00 g, 69,4 mmoles) en éter de metilo y t-butilo (50 ml) se le añade lentamente a  $-10^{\circ}\text{C}$  un complejo de fluoruro de hidrógeno y piridina (4 ml, 138,9 mmoles, solución al 70%). Una vez finalizada la adición se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 16 h. Una vez completada la reacción se vierte la mezcla sobre agua y se separan las fases. Se neutraliza la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico, se lava con una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. El producto en bruto obtenido, el 2-fluor-2-metil-propan-1-ol (2,56 g, 40%), es un aceite transparente incoloro que se emplea sin más purificación.
- 10 A una mezcla agitada del 2-fluor-2-metil-propan-1-ol (2,56 g, 27,83 mmoles) en éter de metilo y t-butilo (15 ml) se le añaden a  $-10^{\circ}\text{C}$  la trietilamina (3,1 g, 30,61 mmoles) y anhídrido trifluorometanosulfónico (8,64 g, 30,61 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. Una vez completada la reacción se diluye la mezcla con éter de metilo y t-butilo, se vierte sobre hielo y se trata con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra, obteniéndose el trifluorometanosulfonato de 2-fluor-2-metil-propilo (4,23 g, 68%) en forma de aceite rojo que se emplea sin más purificación.
- 20 A una mezcla agitada del éster etílico de la N-(difenilmetileno)-glicina (4,55 g, 17,06 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añade en porciones a  $0^{\circ}\text{C}$  el t-butoxido potásico (2,10 g, 18,75 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 15 min y después se le añade el trifluor-metanosulfonato de 2-fluor-2-metil-propilo (4,20 g, 18,75 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. Una vez completada la reacción se vierte la mezcla sobre éter de metilo y t-butilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua y una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 2-(benzimidilideno-amino)-4-fluor-4-metil-pentanoato de etilo (2,00 g, 34%) en forma de aceite ligeramente amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FNO}_2$   $[\text{M}]^+ = 342$ , observado = 343  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- 25 A una mezcla agitada del 2-(benzimidilideno-amino)-4-fluor-4-metil-pentanoato de etilo (2,00 g, 5,90 mmoles) en éter de metilo y t-butilo (10 ml) se le añade una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (12 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a  $25^{\circ}\text{C}$  durante 16 h. Una vez completada la reacción se vierte la mezcla sobre agua y éter de metilo y t-butilo. Se separan las fases y se desecha la fase orgánica. A la fase acuosa se le añade bicarbonato sódico (3,07 g, 36,54 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a  $25^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se lava la fase acuosa dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se secan con sulfato magnésico. El producto en bruto obtenido, el 2-amino-4-fluor-4-metil-pentanoato de etilo (0,66 g, 63%) es un aceite transparente incoloro que se emplea sin más purificación. LR-EM-ES m/z calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{FNO}_2$   $[\text{M}]^+ = 177$ , observado = 178  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- 30 A una mezcla agitada del 2-amino-4-fluor-4-metil-pentanoato de etilo (0,66 g, 3,73 mmoles) y acetonitrilo (15 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,57 g, 4,40 mmoles). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla a  $80^{\circ}\text{C}$ , entonces se le añade lentamente el 4-bromo-3-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 48, 1,18 g, 3,40 mmoles) en acetonitrilo (15 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a  $100^{\circ}\text{C}$  y se agita durante 48 h. Se enfría la mezcla reaccionante a  $25^{\circ}\text{C}$ , se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-fluor-4-metil-pentanoato de etilo (0,78 g, 57%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_5$   $[\text{M}]^+ = 399$ , observado = 400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- 40 A una mezcla agitada magnéticamente del 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-fluor-4-metil-pentanoato de etilo (775 mg, 1,94 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) y agua (5 ml) se le añade hidróxido de litio (98 mg, 2,33 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a  $25^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido 2-[4-

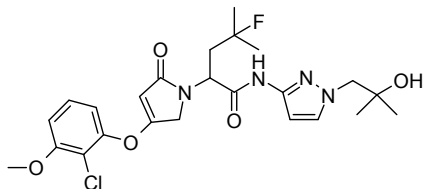
(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-fluor-4-metil-pentanoico (537 mg, 75%) en forma de sólido ligeramente marrón: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{17}H_{19}ClFNO_5$   $[M]^+$  = 371, observado = 372  $[M+H]^+$ .

Se trata una solución del ácido 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-fluor-4-metil-pentanoico (300 mg, 0,81 mmoles) en diclorometano (20 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (138 mg, 0,90 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (115 mg, 0,86 mmoles) y 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 191 mg, 0,97 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-fluor-4-metil-pentanoico (390 mg, 88%) en forma de sólido blanco mate: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{26}H_{32}ClFN_4O_6$   $[M]^+$  = 550, observado = 551  $[M+H]^+$ .

Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-fluor-4-metil-pentanoico (390 mg, 0,71 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-fluor-4-metil-pentanoico (300 mg, 83%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{23}H_{26}ClFN_4O_6$   $[M]^+$  = 510, observado = 511  $[M+H]^+$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,27-1,32 (2 x d, J = 3,0 Hz, 3 H), 1,36-1,39 (2 x d, J = 3,0 Hz, 3 H), 1,99-2,34 (m, 2 H), 3,19-3,33 (m, 2 H), 3,69-3,89 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,09 (dd, J = 13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,26 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,37-4,58 (m, 1 H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,77-4,80 (2 x s, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,08 (dd, J = 9,5, 4,4 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,00-7,06 (2 x d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,68-10,79 (2 x s, 1 H).

#### Ejemplo 171

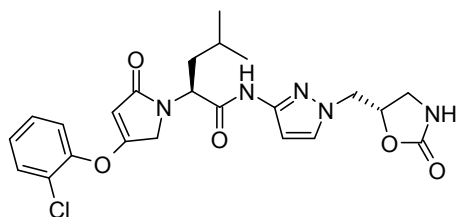
[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-fluor-4-metil-pentanoico



Se trata una solución del ácido 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-fluor-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 170, 200 mg, 0,54 mmoles) en diclorometano (20 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (92 mg, 0,59 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (76 mg, 0,57 mmoles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 100 mg, 0,65 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h, se diluye con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-fluor-4-metil-pentanoico (156 mg, 57%) en forma de polvo blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{24}H_{30}ClFN_4O_5$   $[M]^+$  = 508, observado = 509  $[M+H]^+$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,05 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,19-1,32 (2 x d, J = 3,0 Hz, 3 H), 1,26-1,39 (2 x d, J = 3,0 Hz, 3 H), 1,96-2,33 (m, 2 H), 3,90 (ancha s, 5 H), 4,25 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,52 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,77-4,80 (2 x s, 1 H), 5,01-5,10 (2 x dd, J = 9,8, 4,4 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,00-7,06 (2 x d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 10,71-10,82 (2 x s, 1 H).

#### Ejemplo 172

[1-((S)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una solución de 3-nitro-1H-pirazol (obtenido del modo descrito en el ejemplo 5, 5,00 g, 44,25 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 ml) con carbonato potásico (7,94 g, 57,52 mmoles) y tosilato de (S)-glicidol (12,12 g, 53,10 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 90°C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h, se vierte sobre acetato de etilo, se lava con agua y una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 330 g; acetato de etilo del 0 % al 80 % en hexanos), obteniéndose 3-nitro-1-(R)-1-oxiranilmetil-H-pirazol (3,40 g, 45%) en forma de aceite amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> = 169, observado = 170 [M+H]<sup>+</sup>.

Se trata una solución de 3-nitro-1-(R)-1-oxiranilmetil-H-pirazol (3,40 g, 20,12 mmoles) en acetona (25 ml) y agua (25 ml) con azida sódica (3,92 g, 60,35 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h. Se elimina la acetona a presión reducida y se vierte la mezcla sobre diclorometano. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua y una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; acetato de etilo de 0 % al 70 % en hexanos), obteniéndose el (R)-1-azido-3-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol (2,75 g, 64%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> = 212, observado = 213 [M+H]<sup>+</sup>.

A una solución a reflujo del (R)-1-azido-3-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol (2,75 g, 13,00 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) se le añaden por goteo el borhidruro sódico (0,33 g, 8,70 mmoles) y metanol (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 24 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se trata con ácido clorhídrico acuoso 1N (10 ml). Se basifica la mezcla reaccionante por adición de hidróxido sódico 2N (10 ml) y se vierte sobre acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano cuatro veces. Se reúnen las fracciones orgánicas, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se secan con sulfato magnésico. El producto en bruto obtenido después de la concentración, el (S)-1-amino-3-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol (0,65 g, 27%), es un sólido amarillo que se emplea sin más purificación: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> = 186, observado = 187 [M+H]<sup>+</sup>.

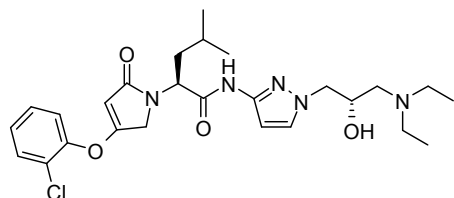
A una solución del (S)-1-amino-3-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol (0,65 g, 3,49 mmoles) en diclorometano (15 ml) se le añade el carbonato de di-2-piridilo (0,76 g, 3,49 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h y se diluye con diclorometano. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la (S)-5-(3-nitro-pirazol-1-ilmetil)-oxazolidin-2-ona (0,36 g, 49%) en forma de aceite transparente incoloro: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 212, observado = 213 [M+H]<sup>+</sup>.

En un matraz agitador Parr se depositan la (S)-5-(3-nitro-pirazol-1-ilmetil)-oxazolidin-2-ona (364 mg, 1,72 mmoles), paladio al 10 % sobre carbón (200 mg) y etanol (25 ml). Se coloca el matraz en el agitador Parr con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 4 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite, se lava con etanol y se concentra con vacío, obteniéndose la (S)-5-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-oxazolidin-2-ona (3,60 mg, 91%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> = 182, observado = 183 [M+H]<sup>+</sup>.

Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 64, 425 mg, 1,30 mmoles) en diclorometano (20 ml) con la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, sal clorhidrato (275 mg, 1,45 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (195 mg, 1,45 mmoles) y (S)-5-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-oxazolidin-2-ona (285 mg, 1,57 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h, se diluye con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la [1-((S)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (370 mg, 58%) en forma de polvo blanco: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup> = 487, observado = 488 [M+H]<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,35-1,50 (m, 1 H), 1,50-1,66 (m, 1 H), 1,68-1,87 (m, 1 H), 3,28 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 1 H), 3,55 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,27 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,61 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,80-4,95 (m, 2 H), 6,47 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,42-7,50 (m, 1 H), 7,50-7,57 (m, 2 H), 7,61 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,85 (s, 1 H).

**Ejemplo 173**

[1-((S)-3-dietilamino-2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico

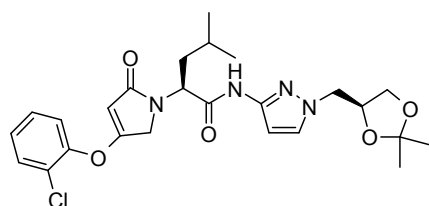


- 5 Se trata una solución de la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 66, 500 mg, 1,08 mmoles) en diclorometano (15 ml) con N,N-diisopropiletilamina (280 mg, 2,16 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (132 mg, 1,08 mmoles). Se añade lentamente a la mezcla reaccionante el cloruro de p-toluenosulfonilo (230 mg, 1,19 mmoles) disuelto en diclorometano (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. Se  
10 concentra la mezcla reaccionante con vacío, se diluye con acetato de etilo (60 ml), se lava con ácido clorhídrico acuoso 1N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 30 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el tolueno-4-sulfonato de (R)-3-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-il)-2-hidroxi-propilo (150 mg, 23%) en forma de polvo blanco: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S [M]<sup>+</sup> = 616, [M+H]<sup>+</sup>, observado = 617.

- Se trata una solución de tolueno-4-sulfonato de (R)-3-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-il)-2-hidroxi-propilo (150 mg, 0,24 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) con dietilamina (180 mg, 2,43 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 40°C durante 3 días. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose la [1-((S)-3-dietilamino-2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (22 mg, 17%) en forma de polvo blanco: RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 0,82-1,13 (m, 12 H), 1,47-1,69 (m, 1 H), 1,68-1,95 (m, 2 H), 2,23-2,74 (m, 6 H), 3,77 (ancha s, 1 H), 3,88-4,09 (m, 3 H), 4,14 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,40 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,91 (ancha s, 2 H), 6,66 (ancha s, 1 H), 7,16-7,37 (m, 3 H), 7,41 (ancha s, 1 H), 7,49 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 8,91 (ancha s, 1 H).

**Ejemplo 174**

- 30 [1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



- 35 Se trata una solución del 3-nitro-1H-pirazol (obtenido del modo descrito en el ejemplo 5, 2,00 g, 17,70 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 ml) con carbonato potásico (3,66 g, 26,55 mmoles) y (R)-glicidol (2,62 g, 35,40 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Una vez completada la reacción se elimina la N,N-dimetilformamida a presión reducida y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), obteniéndose el (S)-3-(3-nitro-pirazol-1-il)propano-1,2-diol (1,00 g, 30%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 187, observado = 188 [M+H]<sup>+</sup>.

- Se trata una solución de (S)-3-(3-nitro-pirazol-1-il)propano-1,2-diol (1,00 g, 5,35 mmoles) en acetona (10 ml) con ácido sulfúrico concentrado (5 gotas) y 2,2-dimetoxipropano (3,34 g, 32,09 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 h. Una vez completada la reacción se concentra la mezcla a presión reducida, se diluye con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el 1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-3-nitro-1H-pirazol (0,70 g, 58%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 227, observado = 228 [M+H]<sup>+</sup>.

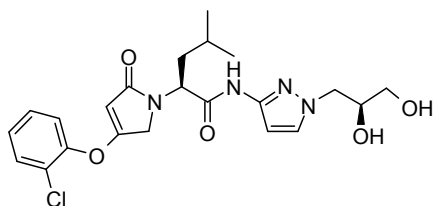
50

En un matraz agitador Parr se depositan 1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-3-nitro-1H-pirazol (700 mg, 3,08 mmoles), paladio al 10 % sobre carbón (500 mg) y etanol (25 ml). Se coloca el matraz en el agitador Parr con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 4 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite, se lava con etanol y se concentra con vacío, obteniéndose la 1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (550 mg, 91%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_9H_{15}N_3O_2$   $[M]^+$  = 197, observado = 198  $[M+H]^+$ .

Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido en el ejemplo 64, 750 mg, 2,33 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, sal clorhidrato (490 mg, 2,55 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (345 mg, 2,55 mmoles) y 1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (550 mg, 2,79 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h, se diluye con diclorometano, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico del ácido (774 mg, 67%) en forma de polvo blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{25}H_{31}ClN_4O_5$   $[M]^+$  = 502, observado = 503  $[M+H]^+$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,31 (s, 3 H), 1,36-1,50 (m, 1 H), 1,50-1,67 (m, 1 H), 1,67-1,86 (m, 1 H), 3,73 (dd, J = 8,4, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,4, 6,5 Hz, 1 H), 4,06-4,15 (m, 2 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,34 (quin, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,89 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,46 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

#### 25 Ejemplo 175

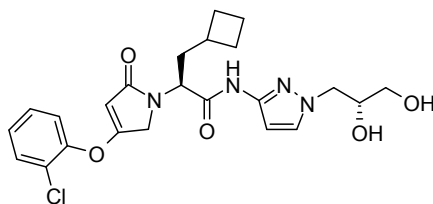
[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una solución de la [1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 174, 750 mg, 1,49 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la [1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (625 mg, 91%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{22}H_{27}ClN_4O_5$   $[M]^+$  = 462, observado = 463  $[M+H]^+$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,35-1,50 (m, 1 H), 1,50-1,65 (m, 1 H), 1,68-1,85 (m, 1 H), 3,19-3,41 (m, 2 H), 3,71-3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,7, 3,9 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,72 (ancha s, 2 H), 4,60 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,9, 4,8 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,46 (td, J = 7,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,49-7,54 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

#### 45 Ejemplo 176

(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida

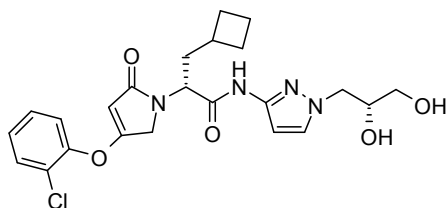


Por separación de los enantiómeros de la 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 169) mediante cromatografía de líquidos supercríticos en una columna SFC DIACEL AD, 40% de metanol como modificador de fase móvil, se obtiene la (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-

pirazol-3-il]-propionamida en forma de sólido blanco. LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{23}H_{27}ClN_4O_5$   $[M]^+ = 474$ ,  $[M+H]^+$ , observado = 475; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,55-1,96 (m, 7 H), 1,96-2,10 (m, 1 H), 2,09-2,30 (m, 1 H), 3,20-3,32 (m, 2 H), 3,70-3,81 (m, 1 H), 3,87 (dd, J = 13,4, 7,2 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,4, 3,8 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,68-4,76 (m, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,95 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,30-7,41 (m, 1 H), 7,46 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,50-7,55 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H).

#### Ejemplo 177

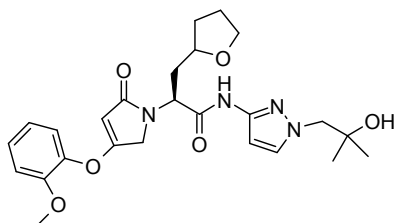
(R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



Por separación de los enantiómeros de la 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 169) mediante cromatografía de líquidos supercríticos en una columna SFC DIACEL AD, 40% de metanol como modificador de fase móvil, se obtiene la (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida en forma de sólido blanco. LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{23}H_{27}ClN_4O_5$   $[M]^+ = 474$ ,  $[M+H]^+$ , observado = 475; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,55-1,70 (m, 1 H), 1,70-1,95 (m, 6 H), 1,95-2,11 (m, 1 H), 2,11-2,28 (m, 1 H), 3,22-3,33 (m, 2 H), 3,72-3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,3, 3,8 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,66-4,75 (m, 2 H), 4,78 (s, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,42-7,56 (m, 3 H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H).

#### Ejemplo 178

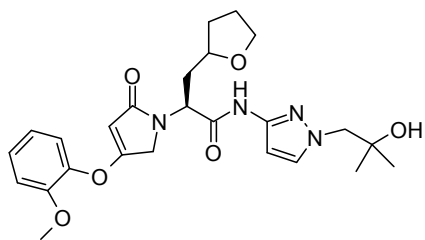
(S)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propionamida



Por separación de los enantiómeros de la (S)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 31) mediante cromatografía de líquidos supercríticos en una columna SFC KROMASIL OD, 30% de isopropanol como modificador de fase móvil, se obtiene 1 epímero de la (S)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propionamida en forma de sólido blanco (centro estereogénico no definido). LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{25}H_{32}N_4O_6$   $[M]^+ = 484$ , observado = 485  $[M+H]^+$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,05 (s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,51-2,14 (m, 6 H), 3,51-3,79 (m, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,18 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,45 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 4,83 (dd, J = 10,1, 5,3 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,96-7,04 (m, 1 H), 7,18-7,23 (m, 1 H), 7,23-7,33 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

#### Ejemplo 179

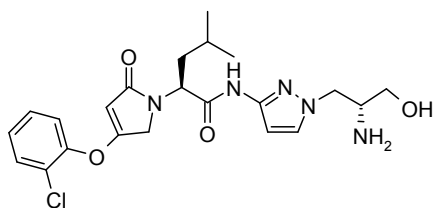
(S)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propionamida



Por separación de los enantiómeros de la (S)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 31) mediante cromatografía de líquidos supercríticos en una columna SFC KROMASIL OD, 30% de isopropanol como modificador de fase móvil, se obtiene 1 epímero de la (S)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propionamida en forma de sólido blanco (centro estereogénico no definido). LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{25}H_{32}N_4O_6$   $[M]^+ = 484$ , observado = 485  $[M+H]^+$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,04 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,37-1,60 (m, 1 H), 1,66-2,09 (m, 5 H), 3,53-3,65 (m, 1 H), 3,67-3,79 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,21 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,45 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 4,79-4,91 (m, 1 H), 6,43 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,94-7,05 (m, 1 H), 7,17-7,23 (m, 1 H), 7,24-7,37 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 10,69 (s, 1 H).

#### Ejemplo 180

[1-((R)-2-amino-3-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una mezcla enfriada con hielo del (S)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (2,00 g, 8,72 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) e isopropanol (15 ml) se le añade el borhidruro sódico (0,99 g, 26,17 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 0°C durante 1 h. Una vez completada la reacción se añade lentamente ácido clorhídrico acuoso 1N (10 ml). Se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones orgánicas, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se secan con sulfato magnésico. El producto en bruto obtenido, el (R)-4-hidroximetil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (1,88 g, 93%) es un aceite incoloro que se emplea sin más purificación: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{11}H_{21}NO_4$   $[M]^+ = 231$ , observado = 232  $[M+H]^+$ .

A una mezcla agitada del (R)-4-hidroximetil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (1,88 g, 8,14 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añaden la N,N-diisopropiletilamina (2,10 g, 16,28 mmoles), cloruro de p-toluenosulfonilo (1,71 g, 8,95 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (1,00 g, 8,14 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción se elimina el diclorometano a presión reducida. Se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, agua, una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. El producto en bruto obtenido, el (S)-2,2-dimetil-4-(tolueno-4-sulfoniloximetil-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (2,20 g, 92%) es un aceite incoloro que se emplea sin más purificación: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{18}H_{27}NO_6S$   $[M]^+ = 385$ , observado = 386  $[M+H]^+$ .

A una mezcla agitada del (S)-2,2-dimetil-4-(tolueno-4-sulfoniloximetil-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (2,20 g, 5,71 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añaden carbonato potásico (0,93 g, 6,73 mmoles) y 3-nitro-1H-pirazol (obtenido del modo descrito en el ejemplo 5, 0,59 mg, 5,20 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 60°C durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, después con una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el (R)-2,2-dimetil-4-(3-nitro-pirazol-1-ilmetil)-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (1,21 g, 65%) en forma de aceite incoloro: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{14}H_{22}N_4O_5$   $[M]^+ = 326$ , observado = 327  $[M+H]^+$ .

En un matraz agitador Parr se depositan el (R)-2,2-dimetil-4-(3-nitro-pirazol-1-ilmetil)-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (1,21 g, 3,71 mmoles), paladio al 10 % sobre carbón (500 mg) y etanol (25 ml). Se coloca el matraz en el agitador Parr con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 5 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite, se lava con etanol y se concentra con vacío, obteniéndose el (R)-4-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-2,2-

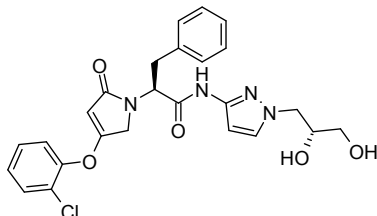
dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (1,07 g, 97%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{14}H_{24}N_4O_3$   $[M]^+ = 296$ , observado = 297  $[M+H]^+$ .

Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 64, 0,98 g, 3,01 mmoles) en diclorometano (15 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, sal clorhidrato (0,64 g, 3,32 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (0,45 g, 3,32 mmoles) y (R)-4-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (1,07 g, 1,57 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h, se diluye con diclorometano, se lava con una solución saturada de cloruro amónico, agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el (R)-4-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de t-butilo (1,00 g, 55%) en forma de polvo blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{30}H_{40}ClN_5O_6$   $[M]^+ = 601$ , observado = 602  $[M+H]^+$ .

Se hace burbujear ácido clorhídrico gaseoso a través de una solución agitada del (R)-4-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de t-butilo (1,00 g, 16,63 mmoles) en éter de dietilo (20 ml) durante 30 segundos. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min, durante este tiempo precipita un sólido blanco. Se decanta el éter de dietilo y se lava el sólido con tres porciones de éter de dietilo. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía de líquidos supercríticos en una columna DAICEL AD, 25% de metanol, 70 ml/min, obteniéndose la [1-((R)-2-amino-3-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (362 mg, 47%) en forma de sólido blanco: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{22}H_{28}ClN_5O_4$   $[M]^+ = 461$ , observado = 462  $[M+H]^+$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,34-1,85 (m, 5 H), 3,00 (ancha s, 1 H), 3,22 (ancha s, 2 H), 3,80 (dd, J = 13,4, 6,9 Hz, 1 H), 4,02 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,65-4,75 (m, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,89 (dd, J = 9,8, 4,1 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 7,31-7,42 (m, 1 H), 7,42-7,55 (m, 2 H), 7,57 (ancha s, 1 H), 7,65 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 10,79 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 181

(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-fenil-propionamida



A una mezcla agitada del éster metílico de la L-fenilalanina, clorhidrato (0,45 g, 1,7 mmoles) y acetonitrilo (10 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (0,23 g, 2,04 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 110°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (0,23 g, 2,04 mmoles) y se calienta a 110°C, entonces se le añade lentamente el (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 0,604 g, 1,70 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 110°C y se agita durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-fenil-propanoato de metilo (0,093 g, 15%) en forma de aceite incoloro: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{20}H_{18}ClNO_4$   $[M]^+ = 371$ ,  $[M+H]^+$ , observado = 372.

A una mezcla agitada magnéticamente del (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-fenil-propanoato de metilo (0,09 g, 0,24 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml) y se le añade hidróxido de litio (0,012 g, 0,28 mmoles) en agua (0,5 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 4 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 2N y se extrae en dos porciones con acetato de etilo. Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-fenil-propanoico (0,064 g, 75%) en forma de goma ligeramente marrón: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{19}H_{16}ClNO_4$   $[M]^+ = 357$ , observado = 358  $[M+H]^+$ .

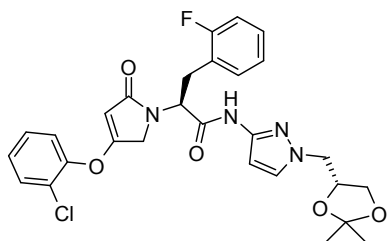
Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-fenil-propanoico (0,064 g, 0,171 mmoles) en diclorometano (5 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,030 g, 0,188 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (0,025 g, 0,188 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 0,3 h y después se le



- añade la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,042 mg, 0,206 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 4 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-fenil-propiónico (0,010 g, 11%) en forma de goma incolora.
- Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-fenil-propiónico (0,010 g, 0,017 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-fenil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (0,007 g, 82%) en forma de polvo blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 497,1587, observado = 497,1586; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 1,75 (ancha s, 2 H), 3,17 (dd, J = 14,0, 8,8 Hz, 1 H), 3,39 (dd, J = 14,0, 6,9 Hz, 1 H), 3,44-3,55 (m, 2 H), 3,56-3,65 (m, 1 H), 3,95-4,10 (m, 2 H), 4,16 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 5,02 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H), 7,19-7,26 (m, 6 H), 7,28-7,35 (m, 2 H), 7,46 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 9,65 (s, 1 H).

Ejemplo 182

(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-fluor-fenil)-propionamida

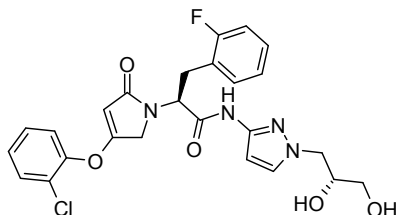


- A una mezcla agitada del éster metílico de la L-2-fluorfenilalanina, clorhidrato (1,75 g, 6,16 mmoles) y acetonitrilo (25 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (0,96 g, 7,40 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 105°C durante 0,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (0,96 g, 7,40 mmoles) y se calienta a 105°C, entonces se le añade lentamente el (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 2,01 g, 6,16 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 105°C y se agita durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra, se concentra y se diluye con acetonitrilo hasta un volumen de 10 ml. Se trasvasa la mezcla reaccionante a un reactor de microondas y se calienta a 150°C en el reactor de microondas Emry Optimizer durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2-fluor-fenil)-propanoato de metilo (1,21 g, 50%) en forma de goma rojo-anaranjada: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClFNO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 389, [M+H]<sup>+</sup>, observado = 390.
- A una mezcla agitada del (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2-fluorfenil)-propanoato de metilo (1,19 g, 2,90 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añade el hidróxido de litio (0,147 g, 3,48 mmoles) en agua (3 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 2N y se extrae en dos porciones con acetato de etilo. Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2-fluor-fenil)-propanoico (0,882 g, 81%) en forma de espuma ligeramente anaranjada: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClFNO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 375, observado = 376 [M+H]<sup>+</sup>.
- Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2-fluorfenil)-propanoico (0,405 g, 1,03 mmoles) en diclorometano (15 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (0,178 mg, 1,127 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (0,153 g, 1,127 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 0,25 h y después se le añade la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,252 mg, 1,23 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna

Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-fluor-fenil)-propionamida (0,414 g, 73%) en forma de polvo blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{28}H_{28}ClFN_4O_5$   $[M+H]^+$  = 555,1807, observado = 555,1805. RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 3,17 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 3,73 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1 H), 3,94-4,05 (m, 1 H), 4,04-4,19 (m, 2 H), 4,19-4,30 (m, 1 H), 4,30-4,40 (m, 1 H), 4,44-4,55 (m, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 5,15 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,09-7,19 (m, 2 H), 7,21-7,32 (m, 1 H), 7,32-7,42 (m, 2 H), 7,45 (m, 2 H), 7,60-7,66 (m, 2 H), 10,85 (s, 1 H).

#### Ejemplo 183

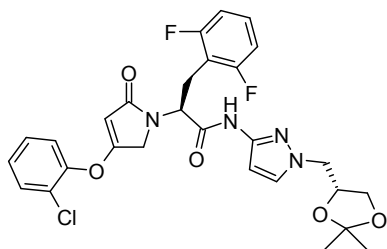
(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-fluorfenil)-propionamida



Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2-fluorfenil)-propiónico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 182, 0,387 g, 0,669 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (4 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2-fluorfenil)-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (0,260 g, 76%) en forma de polvo blanco: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{25}H_{24}ClFN_4O_5$   $[M+H]^+$  = 515,1495, observado = 515,1492; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 3,15 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 3,20-3,31 (m, 2 H), 3,70-3,79 (m, 1 H), 3,85 (dd, J = 13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,08 (dd, J = 13,4, 3,9 Hz, 1 H), 4,17-4,32 (m, 1 H), 4,36-4,59 (m, 1 H), 4,63-4,76 (m, 2 H), 4,93 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,13 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,07-7,19 (m, 2 H), 7,20-7,28 (m, 1 H), 7,30-7,47 (m, 4 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

#### Ejemplo 184

(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2,6-difluor-fenil)-propionamida



A una mezcla agitada del éster metílico de la L-2,6-difluorfenilalanina, clorhidrato (0,815 g, 3,17 mmoles) y acetonitrilo (25 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,4 g, 3,15 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 105°C durante 0,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (0,4 g, 3,15 mmoles) y se calienta a 105°C, entonces se le añade lentamente el (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 2,01 g, 6,16 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 105°C y se agita durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se filtra, se concentra y se diluye con acetonitrilo hasta un volumen de 10 ml. Se trasvasa la mezcla reaccionante a un reactor de microondas y en el reactor de microondas Emry Optimizer se calienta a 150°C durante 2,5 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluor-fenil)-propanoato de metilo (0,597 g, 51%) en forma de goma ligeramente anaranjada.

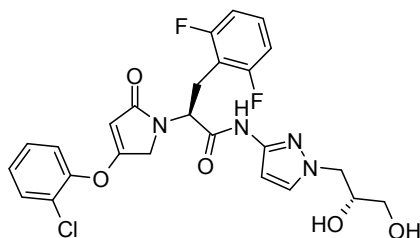
A una mezcla agitada del (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluorfenil)-propanoato de metilo (0,58 g, 1,36 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añade hidróxido de litio (0,063 g, 1,50 mmoles) en agua (3 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 2N y se extrae en dos porciones con acetato de etilo. Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de

cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluor-fenil)-propanoico (0,594 g, 100%) en forma de polvo ligeramente anaranjado: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{19}H_{15}ClF_2NO_4$   $[M]^+ = 393$ , observado = 394  $[M+H]^+$ .

- 5 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluorfenil)-propanoico (0,587 g, 1,45 mmoles) en diclorometano (15 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (0,252 mg, 1,59 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (0,219 g, 1,59 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 0,25 h y después se le añade la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,326 mg, 1,59 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2,6-difluor-fenil)-propionamida (0,562 g, 68%) en forma de polvo blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{28}H_{27}ClF_2N_4O_5$   $[M+H]^+ = 573,1714$ , observado = 573,1711; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,23 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 3,04-3,26 (m, 2 H), 3,70 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1 H), 3,97 (dd, J = 8,8, 6,6 Hz, 1 H), 4,00-4,19 (m, 2 H), 4,33 (s, 3 H), 4,70 (s, 1 H), 5,07 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,45 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,01 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,21-7,39 (m, 2 H), 7,39-7,49 (m, 2 H), 7,59 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

#### Ejemplo 185

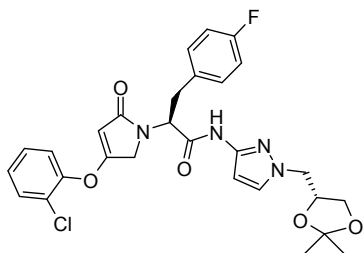
(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2,6-difluorfenil)-propionamida



- 25 Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluorfenil)-propiónico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 184, 0,530 g, 0,898 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (4 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluorfenil)-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (0,417 g, 88%) en forma de polvo blanco: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{25}H_{23}ClF_2N_4O_5$   $[M+H]^+ = 533,1395$ , observado = 533,1395; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 2,98-3,30 (m, 4 H), 3,67-3,79 (m, 1 H), 3,84 (dd, J = 13,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,07 (dd, J = 13,5, 3,8 Hz, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 4,65-4,74 (m, 2 H), 4,93 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,06 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,02 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,22-7,38 (m, 2 H), 7,38-7,49 (m, 2H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 10,75 (s, 1H).

#### Ejemplo 186

(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(4-fluor-fenil)-propionamida



- 45 A una mezcla agitada del éster etílico de la L-4-fluorfenilalanina, clorhidrato (0,533 g, 2,13 mmoles) y acetonitrilo (20 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (0,3 g, 2,3 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 105°C durante 0,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se trata con N,N-diisopropiletilamina (0,3 g, 2,3 mmoles) y se calienta a 105°C, entonces se le añade lentamente el (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 0,645 g, 1,94 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Se trasvasa la mezcla reaccionante a un reactor de microondas y en el reactor de microondas

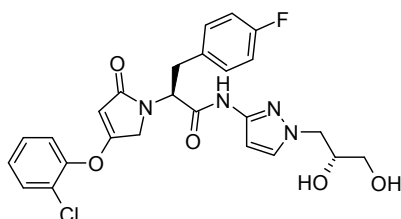
Emry Optimizer se calienta a 150°C durante 4 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(4-fluor-fenil)-propanoato de metilo (0,376 g, 48%) en forma de goma ligeramente anaranjada.

A una mezcla agitada magnéticamente del (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(4-fluorfenil)-propanoato de metilo (0,358 g, 0,87 mmoles) y tetrahidrofurano (3 ml) se le añade hidróxido de litio (0,042 g, 1 mmol) en agua (3 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 2N y se extrae en dos porciones con acetato de etilo. Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(4-fluor-fenil)-propanoico (0,267 g, 82%) en forma de espuma blanca mate: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClFNO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> = 375, observado = 376 [M+H]<sup>+</sup>.

Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(4-fluorfenil)-propanoico (0,268 g, 0,69 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (0,121 mg, 0,77 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (0,105 g, 0,77 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 0,25 h y después se le añade la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,172 mg, 0,83 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(4-fluorfenil)-propiónico (0,195 g, 50%) en forma de polvo blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 555,1803, observado = 555,1805 (39143-094-1). RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,23 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 3,04-3,26 (m, 2 H), 3,70 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1 H), 3,97 (dd, J = 8,8, 6,6 Hz, 1 H), 4,00-4,19 (m, 2 H), 4,33 (s, 3 H), 4,70 (s, 1 H), 5,07 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,45 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,01 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,21-7,39 (m, 2 H), 7,39-7,49 (m, 2 H), 7,59 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

#### Ejemplo 187

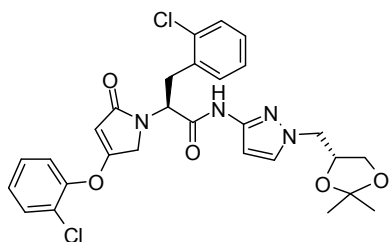
(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(4-fluorfenil)-propionamida



Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(4-fluorfenil)-propiónico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 186, 0,178 g, 0,314 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(4-fluorfenil)-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (0,119 g, 74%) en forma de polvo blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 515,1489, observado = 515,1492; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 3,02-3,33 (m, 4 H), 3,78 (ancha s, 1 H), 3,87 (dd, J = 13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,10 (dd, J = 13,0, 3,0 Hz, 1 H), 4,27 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,72 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,95 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 5,13 (dd, J = 10,3, 4,2 Hz, 1 H), 6,44 (ancha s, 1 H), 7,12 (t, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,30-7,49 (m, 5 H), 7,55 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,86 (s, 1 H).

#### Ejemplo 188

(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-clorofenil)-propionamida



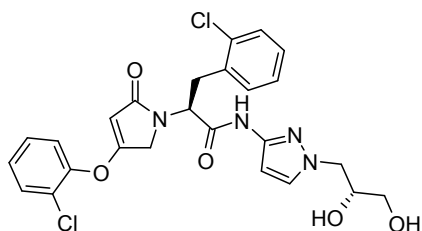
5 A una mezcla agitada del éster metílico de la L-2-clorofenilalanina, clorhidrato (1,038 g, 4,11 mmoles) y etanol (25 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno carbonato potásico anhidro (1,052 g, 7,53 mmoles). Una vez finalizada la adición se añade el (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 1,117 g, 3,42 mmoles). Se coloca la mezcla reaccionante dentro de un baño de aceite precalentado y mantenido a 105°C y se calienta durante 2 h. Entonces se añade ácido acético (0,52 g, 8,56 mmoles) y se continúa el reflujo durante 20 h más. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se vierte sobre agua, se extrae con éter de dietilo, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2-clorofenil)-propanoato de metilo (0,608 g, 44%) en forma de goma ligeramente anaranjada.

15 A una mezcla agitada del (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2-clorofenil)-propanoato de metilo (0,608 g, 1,43 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añade hidróxido de litio (0,073 g, 1,72 mmoles) en agua (1 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y éter de dietilo y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 2N y se extrae en dos porciones con acetato de etilo. Se reúnen las fracciones de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2-clorofenil)-propanoico (0,471 g, 84%) en forma de polvo blanco mate.

20 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2-clorofenil)-propanoico (0,299 g, 0,574 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (0,100 g, 0,63 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (0,087 g, 0,63 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 0,25 h y después se le añade la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,141 g, 0,69 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(4-clorofenil)-propiónico (0,171 g, 52%) en forma de polvo blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 571,1506, observado = 571,1510. RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,23 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 3,25 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 3,71 (dd, J = 8,2, 6,0 Hz, 1 H), 3,98 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,01-4,17 (m, 2 H), 4,25 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,29-4,36 (m, 1 H), 4,39 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 5,18 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,18-7,29 (m, 2 H), 7,29-7,47 (m, 5 H), 7,58-7,64 (m, 2 H), 10,79 (s, 1 H).

#### Ejemplo 189

(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-clorofenil)-propionamida

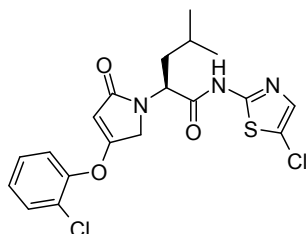


40 Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(4-clorofenil)-propiónico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 188, 0,151 g, 0,259 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose la (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(4-clorofenil)-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (0,110 g, 80%) en forma de polvo blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 531,1196, observado = 531,1197; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 3,19-3,30 (m, 4 H), 3,74 (ancha s, 1 H), 3,80-3,91 (m, 1 H), 4,07 (dd, J = 13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,25 (d, J =

18,2 Hz, 1 H), 4,39 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,65-4,71 (m, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 4,93 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,18 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,18-7,30 (m, 2 H), 7,30-7,47 (m, 5 H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

5 Ejemplo 190

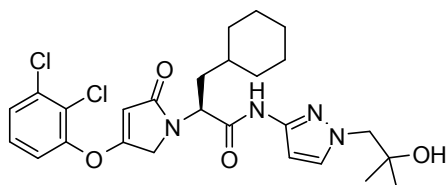
(5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 64, 0,345 g, 1,05 mmoles) en diclorometano (20 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (0,184 g, 1,16 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (0,160 g, 1,16 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 0,25 h y después se le añade el 5-cloro-2-amino-tiazol (obtenido por neutralización de la correspondiente amina, sal clorhidrato, con N,N-diisopropiletilamina) (0,223 g, 1,26 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,301 g, 65%) en forma de polvo blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> = 440,0596, observado = 440,0597; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,48 (m, 1 H), 1,52-1,69 (m, 1 H), 1,72-1,95 (m, 1 H), 4,27 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,54 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,98 (dd, J = 10,9, 4,8 Hz, 1 H), 7,32-7,42 (m, 1 H), 7,41-7,50 (m, 1 H), 7,50-7,56 (m, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 12,81 (s, 1 H).

25 Ejemplo 191

(5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una solución agitada de acetoacetato de etilo (150,0 g, 0,86 moles) en hexanos (200 ml) se le añade a 23°C en atmósfera de nitrógeno el pentacloruro de fósforo (95,0 g, 0,456 moles) y se agita durante 3 h. Se añade agua (300 ml) a la mezcla reaccionante enfriándola en un baño de hielo. Se separa la fase orgánica, se lava con una solución acuosa de carbonato potásico al 20% (3 x 200 ml) y después una solución saturada de cloruro sódico (2 x 100 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el 3-cloro-but-2-enoato de etilo, que se purifica por destilación (95,8 g, 75%), intervalo de ebullición = 160°-170°C.

Se añade a 23°C en atmósfera de nitrógeno el t-butóxido potásico (11,2 g, 0,100 moles) a una solución agitada de 2,3-diclorofenol (8,2 g, 0,05 moles) en tetrahidrofurano (40 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (6,5 g, 0,044 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución de hidróxido sódico del 5 % y después con una solución saturada de cloruro sódico. Se reúnen las fases orgánicas, se separan, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el 3-(2,3-dicloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (9,20 g, 76%) en forma de aceite amarillo.

A una mezcla agitada del 3-(2,3-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (10,1 g, 0,037 moles) en tetracloruro de carbono (50 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (9,84 g, 0,055 moles) y peróxido de benzoilo (0,89 g, 0,004 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el 4-bromo-3-(2,3-dicloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (6,20 g, 48%) en forma de aceite amarillo.

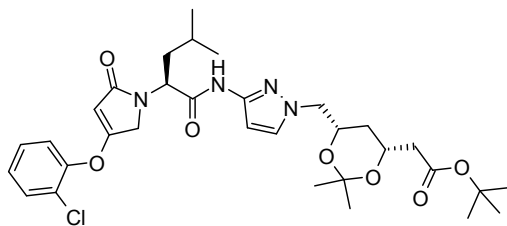
A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (1,15 g, 0,062 moles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente la N,N-diisopropiletilamina (3,63 g, 0,282 moles) en atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con 4-bromo-3-(2,3-dicloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (2,0 g, 0,006 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C -120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (0,40 g, 17%) en forma de aceite amarillo.

A una solución agitada del (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (405 mg, 0,001 moles) en tetrahidrofurano:agua (3:1) se le añade el hidróxido de litio (128 mg, 0,003 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (0,3 g, 77%) en forma de sólido amarillo.

A una solución agitada del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (0,16 g, 0,4 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (0,23 g, 0,0012 moles) y N,N-diisopropiletilamina (0,26 g, 0,002 moles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (0,183 g, 0,0012 moles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 0,062 g, 0,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,07 g, 33%) en forma de sólido blanco mate: RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 0,78-1,11 (m, 2 H), 1,17 (ancha s, 6 H), 1,19-1,35 (m, 3 H), 1,62-2,00 (m, 8 H), 3,61 (ancha s, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 4,14 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,88 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 6,70 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,13-7,25 (m, 2 H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,50 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 192

[[6-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-[4R,6S]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-acetato de t-butilo



A una solución agitada de ((4R,6S)-6-hidroximetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il)-acetato de t-butilo (2,24 g, 7,73 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (2,00 g, 15,46 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,95 g, 7,3 mmoles) en diclorometano (50 ml) se le añade a 23°C en atmósfera de nitrógeno el cloruro de p-toluenosulfonilo (2,23 g, 11,59 mmoles) y se agita durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de cloruro sódico, se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío, obteniéndose el [(4R,6S)-2,2-dimetil-6-(tolueno-4-sulfonyloximetil)-[1,3]dioxan-4-il]-acetato de t-butilo (2,54 g, 80%) en forma de sólido ceroso amarillo.

Se agita a 23°C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h una solución de [(4R,6S)-2,2-dimetil-6-(tolueno-4-sulfonyloximetil)-[1,3]dioxan-4-il]-acetato de t-butilo (2,32 g, 5,38 mmoles), 3-nitro-1H-pirazol (obtenido del modo descrito en el ejemplo 5, 0,56 g, 4,89 mmoles) y carbonato potásico (0,82 g, 5,87 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 ml), después se calienta a 70°C durante 5 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el [(4R,6S)-2,2-dimetil-6-(3-nitropirazol-1-ilmetil)-[1,3]dioxan-4-il]-acetato de t-butilo (1,25 g, 72%) en forma de aceite amarillo.

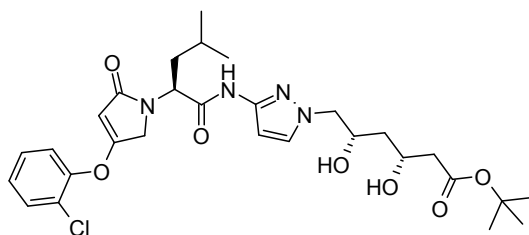
En un hidrogenador Parr se hidrogena una solución del [(4R,6S)-2,2-dimetil-6-(3-nitropirazol-1-ilmetil)-[1,3]dioxan-4-il]-acetato de t-butilo (1,56 g 3,52 mmoles) en etanol (25 ml) con una presión de hidrógeno de 50 psi y empleando

paladio al 10 % sobre carbón (0,2 g, 0,19 mmoles), durante 3 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un cartucho de Celite y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el [(4R,6S)-6-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-acetato de t-butilo (1,34 g, 94%) en forma de sólido amarillo.

- 5 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 64, 0,85 g, 2,6 mmoles) en diclorometano (20 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (0,45 g, 2,86 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (0,39 g, 2,86 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 0,25 h y después se le añade el [(4R,6S)-6-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-acetato de t-butilo (1,27 g, 3,11 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2N, una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa la fase orgánica y se seca con sulfato magnésico. Después de la concentración se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 80 g; acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el ([6-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-[4R,6S]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-acetato de t-butilo (1,15 g, 71%) en forma de polvo blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 631,2892, observado = 631,2893; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,36 (s, 12 H), 1,38-1,50 (m, 3 H), 1,50-1,64 (m, 1 H), 1,67-1,84 (m, 1 H), 2,21 (dd, J = 15,0, 7,8 Hz, 1 H), 2,37 (dd, J = 15,0, 4,7 Hz, 1 H), 3,91-4,10 (m, 2 H), 4,13-4,30 (m, 2 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,89 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,30-7,41 (m, 1 H), 7,41-7,54 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

#### Ejemplo 193

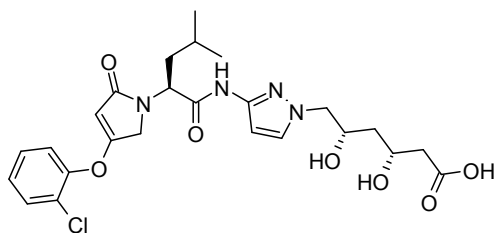
(3R,5S)-6-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-il)-3,5-dihidroxi-hexanoato de t-butilo



- 25 Se trata una solución del ([6-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-[4R,6S]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-acetato de t-butilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 192, 1,1 g, 1,66 mmoles) en tetrahydrofurano (5 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa la fase orgánica y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica con vacío, obteniéndose el (3R,5S)-6-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-il)-3,5-dihidroxi-hexanoato de t-butilo (0,93 g, 95%) en forma de polvo blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 591,2579, observado = 591,2580; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,37 (s, 9 H), 1,40-1,51 (m, 3 H), 1,51-1,64 (m, 1 H), 1,65-1,84 (m, 1 H), 2,19 (dd, J = 14,7, 8,2 Hz, 1 H), 2,32 (dd, J = 14,7, 4,5 Hz, 1 H), 3,81-4,10 (m, 4 H), 4,21 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,86 (ancha s, 2 H), 4,78 (s, 1 H), 4,89 (dd, J = 10,3, 4,2 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,41-7,56 (m, 3 H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

#### Ejemplo 194

ácido (3R,5S)-6-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-il)-3,5-dihidroxi-hexanoico



- 45 Se trata una solución del (3R,5S)-6-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-il)-3,5-dihidroxi-hexanoato de t-butilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 193, 0,82 g 1,25 mmoles) en éter de metilo y t-butilo (10 ml) con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (3 ml). Se coloca la mezcla bifásica dentro de un baño de aceite precalentado y mantenido a 55°C. Se calienta la mezcla durante 1 h y se enfría a 25°C. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más éter de metilo y t-butilo. Se trata la fase acuosa

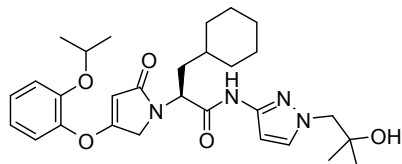


con una solución acuosa de acetato cálcico (solución al 3,2 %, 12 ml), precipitando un sólido blanco. Se calienta la mezcla a 55°C durante 1 h y se enfría a 25°C. Se aíslan los sólidos por filtración y se secan con vacío, obteniéndose la sal cálcica (2:1) del ácido (3R,5S)-6-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metilpentanoilamino)-pirazol-1-il)-3,5-dihidroxi-hexanoico (0,62 g, 45%) en forma de polvo blanco.

Se disuelve una solución de la sal cálcica (2:1) del ácido (3R,5S)-6-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metilpentanoilamino)-pirazol-1-il)-3,5-dihidroxi-hexanoico (0,14 g, 0,23 mmoles) en ácido clorhídrico 2N (10 ml) y se agita a 25°C durante 0,1 h. Se extrae la solución acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de líquidos supercríticos en una columna SFC DAICEL OJ, 35% de metanol, se obtiene el ácido (3R,5S)-6-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metilpentanoilamino)-pirazol-1-il)-3,5-dihidroxi-hexanoico (0,28 g, 44%) en forma de polvo blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 535,1952, observado = 535,1954; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,38-1,64 (m, 4 H), 1,70-1,82 (m, 1 H), 2,19 (dd, J = 14,9, 8,3 Hz, 1 H), 2,35 (dd, J = 14,9, 4,7 Hz, 1 H), 3,84-4,08 (m, 4 H), 4,21 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,89 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,47 (td, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 10,79 (s, 1H).

#### Ejemplo 195

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida



En atmósfera de nitrógeno se añade a 23°C el t-butoxido potásico (7,36 g, 0,066 moles) a una solución agitada de 2-isopropoxi-fenol (5,00 g, 0,033 moles) en tetrahidrofurano (35 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante se le añade a 23°C una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191, 4,86 g, 0,033 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-(2-isopropoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (5,60 g, 65%) en forma de aceite amarillo.

A una mezcla agitada del (E)-3-(2-isopropoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,90 g, 0,019 moles) en tetracloruro de carbono (35 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (4,95 g, 0,028 moles) y peróxido de benzoylo (450 mg, 0,002 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2-isopropoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,10 g, 64%) en forma de aceite amarillo.

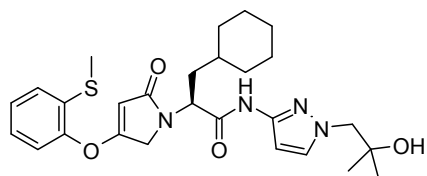
A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (1,20 g, 0,006 moles) en N,N-dimetil-formamida (8 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente la N,N-diisopropiletilamina (3,76 g, 0,029 moles), en atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con (E)-4-bromo-3-(2-isopropoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (2,00 g, 0,006 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C-120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (0,720 g, 28%) en forma de aceite amarillo.

A una solución agitada del (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (710 mg, 0,002 moles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 15 ml) se le añade el hidróxido de litio (223 mg, 0,009 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (620 mg, 90%) en forma de sólido ligeramente marrón.

A una solución agitada del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (150 mg, 0,39 mmoles) en diclorometano (7 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (221 mg, 1,15 mmoles) y la N,N-diisopropiletilamina (250 mg, 1,93 mmoles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (177 mg, 1,20 mmoles) y el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 60 mg, 0,39 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (70 mg, 34%) en forma de sólido pegajoso ligeramente amarillo: RMN- $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 0,79-1,07 (m, 3 H), 1,13 (ancha s, 3 H), 1,14 (ancha s, 3 H), 1,16-1,34 (m, 8 H), 1,55-1,95 (m, 8 H), 3,63 (ancha s, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 4,04 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,18 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,43-4,55 (m, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,88 (dd, J = 9,3, 5,9 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,93 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H).

#### Ejemplo 196

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metilsulfanil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida



En atmósfera de nitrógeno se añade a 23°C el t-butoxido potásico (1,23 g, 0,011 moles) a una solución agitada de 2-metilsulfanil-fenol (1,00 g, 0,007 moles) en tetrahidrofurano (15 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191, 0,94 g, 0,006 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-(2-metilsulfanil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,15 g, 72%) en forma de aceite amarillo.

A una mezcla agitada del (E)-3-(2-metilsulfanil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,00 g, 0,004 moles) en tetracloruro de carbono (15 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (1,00 g, 0,006 moles) y peróxido de benzoilo (0,13 g, 0,001 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2-metilsulfanil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (0,50 g, 38%) en forma de aceite amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{13}H_{15}BrO_3S$   $[M]^+ = 330$ , observado = 333.

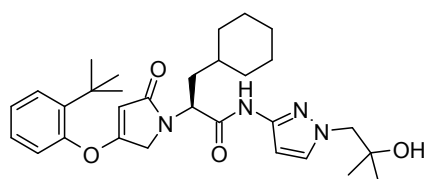
A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (1,10 g, 0,006 moles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la N,N-diisopropiletilamina (3,51 g, 0,027 moles). Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con (E)-4-bromo-3-(2-metilsulfanil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,80 g, 0,005 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C -120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2-metilsulfanil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (250 mg, 11%) en forma de aceite amarillo.

A una solución agitada del (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2-metilsulfanil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (250 mg, 0,001 moles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 12 ml) se le añade el hidróxido de litio (0,080 g, 0,003 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2-metilsulfanil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (200 mg, 83%) en forma de semisólido.

A una solución agitada del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2-metilsulfanil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (200 mg, 0,53 mmoles) en diclorometano (12 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, el 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (305 mg, 1,6 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (387 mg, 3,0 mmoles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (245 mg, 1,7 mmoles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 82 mg, 0,53 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metilsulfanil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (40 mg, 15%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

#### Ejemplo 197

(S)-2-[4-(2-t-butil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



En atmósfera de nitrógeno se añade a 23°C el t-butoxido potásico (11,3 g, 0,10 moles) a una solución agitada de 2-t-butil-fenol (7,60 g, 0,05 moles) en tetrahidrofurano (40 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191, 7,50 g, 0,05 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-(2-t-butil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (10,2 g, 77%) en forma de aceite amarillo.

A una mezcla agitada del (E)-3-(2-t-butil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (3,20 g, 0,012 moles) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (3,26 g, 0,018 moles) y peróxido de benzoílo (295 mg, 0,001 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2-t-butil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (2,10 g, 50%) en forma de aceite amarillo.

A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (960 mg, 0,005 moles) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente la N,N-diisopropiletilamina (3,00 g, 0,023 moles), en atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con (E)-4-bromo-3-(2-t-butil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,60 g, 0,005 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C -120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-2-[4-(2-t-butil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionato de metilo (585 mg, 28%) en forma de aceite amarillo.

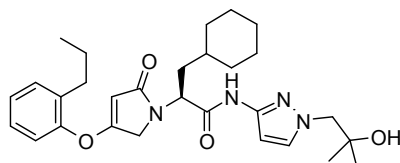
A una solución agitada del (S)-2-[4-(2-t-butil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionato de metilo (585 mg, 0,001 moles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 ml) se le añade hidróxido de litio (184 mg, 0,008 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-t-butil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (530 mg, 94%) en forma de sólido blanco mate.

A una solución agitada del ácido (S)-2-[4-(2-t-butil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (150 mg, 0,39 mmoles) en diclorometano (12 ml) se le añade gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (228 mg, 1,2 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (250 mg, 1,9 mmoles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (178 mg, 1,21 mmoles) y el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 60 mg, 0,39 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después

con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-2-[4-(2-t-butil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (0,110 g, 54%) en forma de sólido pegajoso ligeramente marrón: RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 0,81-1,08 (m, 3 H), 1,15 (ancha s, 6 H), 1,17-1,30 (m, 3 H), 1,33 (s, 9 H), 1,61-1,87 (m, 6 H), 1,86-1,99 (m, 1 H), 3,61 (s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,08 (m, J = 17,6 Hz, 1 H), 4,29 (m, J = 17,6 Hz, 1 H), 4,87 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,99 (s, 1 H), 6,68 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,13-7,24 (m, 2 H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,63 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 198

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-propil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida



Se añade el t-butoxido potásico (11,2 g, 0,100 moles) a 23°C en atmósfera de nitrógeno a una solución agitada de 2-propil-fenol (6,90 g, 0,051 moles) en tetrahidrofurano (40 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191, 7,50 g, 0,050 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-(2-propil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (5,20 g, 41%) en forma de aceite amarillo.

A una mezcla agitada del (E)-3-(2-propil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (3,10 g, 0,012 moles) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (3,30 g, 0,019 moles) y peróxido de benzoilo (300 mg, 0,001 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2-propil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,95 g, 48%) en forma de aceite amarillo.

A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (623 mg, 0,003 moles) en N,N-dimetil-formamida (8 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la N,N-diisopropiletilamina (1,98 g, 0,015 moles). Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con (E)-4-bromo-3-(2-propil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,00 g, 0,003 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C-120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(2-propil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (0440 mg, 34%) en forma de aceite amarillo.

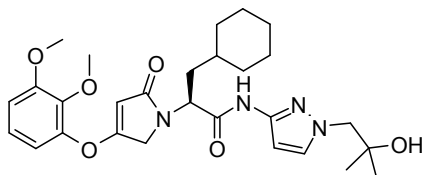
A una solución agitada del (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(2-propil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (440 mg, 0,001 moles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 ml) se le añade hidróxido de litio (143 mg, 0,006 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(2-propil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (395 mg, 93%) en forma de sólido amarillo.

A una solución agitada del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(2-propil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (160 mg, 0,43 mmoles) en diclorometano (12 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (230 mg, 1,2 mmoles) y N,N-diisopropiletil-amina (260 mg, 2,0 mmoles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (184 mg, 1,2 mmoles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 63 mg, 0,39 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-3-ciclo-

hexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-propil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (58 mg, 26%) en forma de sólido blanco mate: RMN- $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,94-1,08 (m, 2 H), 1,14 (ancha s, 3 H), 1,15 (ancha s, 3 H), 1,17-1,33 (m, 4 H), 1,51-1,58 (m, 2 H), 1,61-1,79 (m, 5 H), 1,83 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 1,87-1,97 (m, 1 H), 2,39-2,63 (m, 2 H), 3,61 (ancha s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,07 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 4,26 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,85-4,90 (m, 1 H), 6,68 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,15-7,23 (m, 3 H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,57 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 199

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



Se añade el t-butoxido potásico (7,54 g, 0,067 moles) a 23°C en atmósfera de nitrógeno a una solución agitada de 2,3-dimetoxi-fenol (5,20 g, 0,034 moles) en tetrahidrofurano (30 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191, 5,00 g, 0,034 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,20 g, 47%) en forma de aceite amarillo.

A una mezcla agitada del (E)-3-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,20 g, 0,016 moles) en tetracloruro de carbono (25 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añaden la N-bromosuccinimida (4,22 g, 0,024 moles) y peróxido de benzoilo (380 mg, 0,002 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (3,10 g, 57%) en forma de aceite amarillo.

A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (600 mg, 0,003 moles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la N,N-diisopropiletilamina (1,80 g, 0,014 moles). Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con (E)-4-bromo-3-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,00 g, 0,003 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C - 120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (430 mg, 33%) en forma de aceite amarillo.

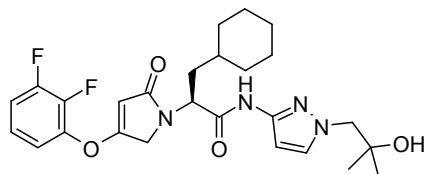
A una solución agitada del (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (600 mg, 0,001 moles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 ml) se le añade hidróxido de litio (187 mg, 0,008 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (500 mg, 86%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

A una solución agitada del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (150 mg, 0,39 mmoles) en diclorometano (8 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (225 mg, 1,2 moles) y N,N-diisopropiletilamina (254 mg, 2,0 moles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (180 mg, 1,2 mmoles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 60 mg, 0,39 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (85 mg, 42%) en forma de sólido pegajoso ligeramente marrón: RMN- $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 0,82-1,09 (m, 2 H), 1,15 (ancha s, 3 H), 1,16 (ancha s, 3 H), 1,18-1,32 (m, 3 H), 1,60-1,96 (m, 8 H), 3,68 (s, 1 H),

3,84 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 3,94 (s, 2 H), 4,10 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 4,26 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 6,69 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,05 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H).

#### 5 Ejemplo 200

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



10 Se añade el t-butoxido potásico (11,2 g, 0,100 moles) a 23°C en atmósfera de nitrógeno a una solución agitada de 2,3-difluor-fenol (6,58 g, 0,051 moles) en tetrahidrofurano (30 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191 7,50 g, 0,050 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido

15 sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-(2,3-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (8,01 g, 66%) en forma de aceite amarillo.

20 A una mezcla agitada de (E)-3-(2,3-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (8,01 g, 0,033 moles) en tetracloruro de carbono (30 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (8,91 g, 0,050 moles) y peróxido de benzoílo (810 mg, 0,003 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2,3-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,20 g, 40%) en forma de aceite amarillo.

25

30 A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (640 mg, 0,003 moles) en N,N-dimetil-formamida (7 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno la N,N-diisopropiletilamina (2,00 g, 0,015 moles). Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con (E)-4-bromo-3-(2,3-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,00 g, 0,003 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C -120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (300 mg, 23%) en forma de aceite amarillo.

35

40 A una solución agitada del (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (370 mg, 0,001 moles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 ml) se le añade hidróxido de litio (113 mg, 0,009 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (235 mg, 52%) en forma de sólido marrón.

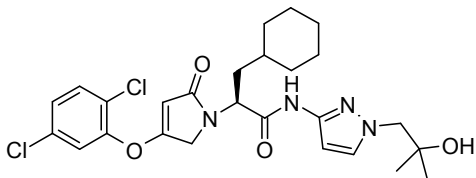
45 A una solución agitada del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (125 mg, 0,34 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (195 mg, 1,0 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (220 mg, 1,7 mmoles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (157 mg, 1,1 mmoles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 53 mg, 0,34 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (68 mg, 40%) en forma de sólido blanco mate: RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 0,81-1,08 (m, 3 H), 1,14 (s, 6 H), 1,16-1,32 (m, 2 H), 1,65-1,96 (m, 8 H), 3,64 (ancha s, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 4,12 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,34 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1 H), 5,00 (s, 1 H), 6,67 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,01-7,15 (m, 3 H), 7,28 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,64 (ancha s, 1 H).

50

55

**Ejemplo 201**

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



5 Se añade el t-butoxido potásico (7,50 g, 0,067 moles) a 23°C en atmósfera de nitrógeno a una solución agitada de 2,5-dicloro-fenol (5,46 g, 0,033 moles) en tetrahidrofurano (35 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191, 5,00 g, 0,034 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-(2,5-dicloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (3,45 g, 37%) en forma de aceite amarillo.

15 A una mezcla agitada del (E)-3-(2,5-dicloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (3,25 g, 0,012 moles) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (3,20 g, 0,018 moles) y peróxido de benzoilo (290 mg, 0,001 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2,5-dicloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,80 g, 43%) en forma de aceite amarillo.

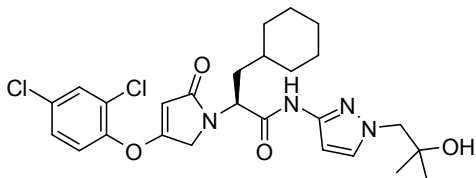
25 A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (750 mg, 0,004 moles) en N,N-dimetil-formamida (10 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la N,N-diisopropil-etilamina (2,6 g, 0,02 moles). Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con (E)-4-bromo-3-(2,5-dicloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,5 g, 0,004 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C -120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (250 mg, 15%) en forma de aceite amarillo.

35 A una solución agitada del (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (370 mg, 0,001 moles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 ml) se le añade el hidróxido de litio (106 mg, 0,004 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (300 mg, 84%) en forma de sólido ligeramente marrón.

40 A una solución agitada del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (160 mg, 0,4 mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (82 mg, 0,4 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (210 mg, 1,6 mmoles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (61 mg, 0,4 mmoles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 160 mg, 0,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (0,065 g, 30%) en forma de líquido pegajoso marrón: RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,80-1,01 (m, 2 H), 1,05 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,07-1,20 (m, 3 H), 1,50-1,84 (m, 8 H), 3,89 (s, 2 H), 4,19 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,92 (dd, J = 10,5, 5,1 Hz, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

**Ejemplo 202**

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



5 En atmósfera de nitrógeno se añade a 23°C el t-butóxido potásico (7,50 g, 0,067 moles) a una solución agitada de 2,4-dicloro-fenol (5,46 g, 0,033 moles) en tetrahidrofurano (35 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191, 5,00 g, 0,034 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-(2,4-dicloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (3,50 g, 38%) en forma de aceite amarillo.

15 A una mezcla agitada del (E)-3-(2,4-dicloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,00 g, 0,015 moles) en tetracloruro de carbono (25 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (2,32 g, 0,013 moles) y peróxido de benzoilo (280 mg, 0,001 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2,4-dicloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (3,00 g, 58%) en forma de aceite amarillo.

25 A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (0,690 g, 0,004 moles) en N,N-dimetil-formamida (10 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente la N,N-diisopropiletilamina (2,1 g, 0,016 moles), en atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con (E)-4-bromo-3-(2,4-dicloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,20 g, 0,003 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C -120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (410 mg, 27%) en forma de aceite amarillo.

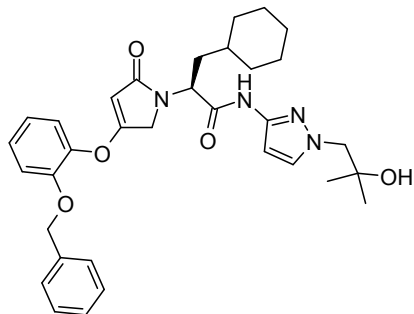
35 A una solución agitada del (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (340 mg, 0,001 moles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 ml) se le añade el hidróxido de litio (106 mg, 0,003 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (300 mg, 78%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

40 A una solución agitada del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (210 mg, 0,5 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (300 mg, 1,6 mmoles) y la N,N-diisopropiletilamina (340 mg, 2,6 mmoles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (240 mg, 1,6 mmoles) y el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 82 mg, 0,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (0,095 g, 34%) en forma de sólido ligeramente marrón: RMN- $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 0,75-1,07 (m, 2 H), 1,14 (ancha s, 6 H), 1,17-1,29 (m, 3 H), 1,60-1,99 (m, 8 H), 3,62 (ancha s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,10 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,83-4,88 (m, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 6,67 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,14-7,23 (m, 1 H), 7,27-7,32 (m, 2 H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,54 (ancha s, 1 H).



**Ejemplo 203**

(S)-2-[4-(2-benciloxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



5 En atmósfera de nitrógeno se añade a 23°C el t-butóxido potásico (5,60 g, 0,05 moles) a una solución agitada de 2-benciloxi-fenol (5,00 g, 0,025 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191, 3,70 g, 0,025 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la  
10 mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-(2-benciloxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (5,70 g, 73%) en forma de aceite amarillo.

15 A una mezcla agitada del (E)-3-(2-benciloxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (5,70 g, 0,018 moles) en tetracloruro de carbono (35 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (4,90 g, 0,028 moles) y el peróxido de benzoílo (440 mg, 0,002 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en  
20 bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-3-(2-benciloxi-fenoxi)-4-bromo-but-2-enoato de etilo (4,60 g, 64%) en forma de aceite amarillo.

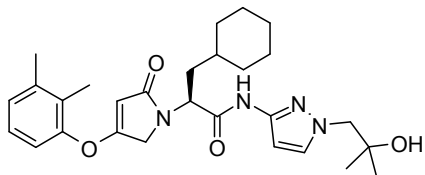
A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (1,05 g, 0,006 moles) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la N,N-diisopropiletilamina (3,30 g, 0,026 moles). Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con el (E)-3-(2-benciloxi-fenoxi)-4-bromo-but-2-enoato de etilo (2,00 g, 0,005 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C -  
25 120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-2-[4-(2-benciloxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionato de metilo (360  
30 mg, 14%) en forma de aceite amarillo.

A una solución agitada del (S)-2-[4-(2-benciloxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionato de metilo (310 mg, 0,001 moles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 ml) se le añade el hidróxido de litio (87 mg, 0,004 moles).  
35 Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-benciloxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (245 mg, 82%).

40 A una solución agitada del ácido (S)-2-[4-(2-benciloxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (150 mg, 0,3 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (197 mg, 1,0 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (220 mg, 1,7 mmoles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (158 mg, 1,0 mmoles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-  
45 2008/021032, ejemplo 80, 54 mg, 0,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-2-[4-(2-benciloxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida  
50 (58 mg, 29%) en forma de sólido blanco mate: RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,79-0,97 (m, 2 H), 1,05 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,08-1,31 (m, 4 H), 1,53-1,82 (m, 7 H), 3,90 (s, 2 H), 4,10 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,73 (s, 1 H), 4,91 (dd, J = 10,5, 4,6 Hz, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 6,45 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,99-7,07 (m, 1 H), 7,21-7,41 (m, 8 H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

**Ejemplo 204**

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



5 En atmósfera de nitrógeno se añade a 23°C el t-butóxido potásico (11,2 g, 0,100 moles) a una solución agitada de 2,3-dimetil-fenol (6,18 g, 0,051 moles) en tetrahidrofurano (40 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191, 7,50 g, 0,050 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-(2,3-dimetil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,10 g, 35%) en forma de aceite amarillo.

15 A una mezcla agitada del (E)-3-(2,3-dimetil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (7,19 g, 0,031 moles) en tetracloruro de carbono (40 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (8,19 g, 0,046 moles) y peróxido de benzoílo (730 mg, 0,003 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2,3-dimetil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (3,00 g, 31%) en forma de aceite amarillo.

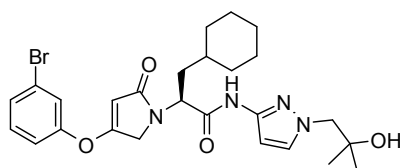
25 A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (1,56 g, 0,008 moles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la N,N-diisopropiletilamina (4,90 g, 0,038 moles). Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con el (E)-4-bromo-3-(2,3-dimetil-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (2,40 g, 0,008 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C -120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (910 mg, 29%) en forma de aceite amarillo.

35 A una solución agitada del (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (850 mg, 0,002 moles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 ml) se le añade el hidróxido de litio (287 mg, 0,012 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (720 mg, 88%) en forma de sólido blanco mate.

40 A una solución agitada del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (240 mg, 0,7 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (390 mg, 2,0 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (440 mg, 3,4 mmoles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (310 mg, 2,1 mmoles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 106 mg, 0,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (105 mg, 32%), en forma de sólido blanco mate: RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 0,82-1,08 (m, 2 H), 1,14 (ancha s, 6 H), 1,17-1,30 (m, 3 H), 1,57-1,98 (m, 8 H), 2,09 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,92 (s, 2 H), 4,08 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,28 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,75 (ancha s, 2 H), 4,78 (ancha s, 1 H), 4,87 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,02-7,14 (m, 2 H), 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

**Ejemplo 205**

(S)-2-[4-(3-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



En atmósfera de nitrógeno se añade a 23°C el t-butóxido potásico (10,5 g, 0,094 moles) a una solución agitada de 3-bromo-fenol (8,18 g, 0,047 moles) en tetrahidrofurano (30 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191, 7,00 g, 0,047 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-(3-bromo-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (5,20 g, 39%) en forma de aceite amarillo.

A una mezcla agitada del (E)-3-(3-bromo-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (5,80 g, 0,020 moles) en tetracloruro de carbono (30 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (5,51 g, 0,031 moles) y peróxido de benzoilo (500 mg, 0,002 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(3-bromo-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (2,30 g, 31%) en forma de aceite amarillo.

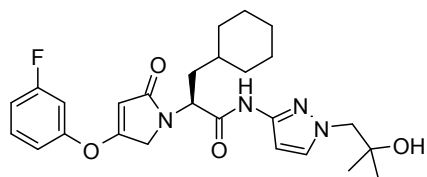
A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (843 mg, 0,005 moles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la N,N-diisopropiletilamina (2,64 g, 0,020 moles). Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con (E)-4-bromo-3-(3-bromo-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,50 g, 0,004 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C -120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-2-[4-(3-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionato de metilo (490 mg, 25%) en forma de aceite amarillo.

A una solución agitada del (S)-2-[4-(3-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionato de metilo (450 mg, 0,001 moles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 ml) se le añade el hidróxido de litio (134 mg, 0,006 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(3-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (320 mg, 74%) en forma de sólido blanco mate.

A una solución agitada del ácido (S)-2-[4-(3-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (62 mg, 0,2 mmoles) en diclorometano (12 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (85 mg, 0,4 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (100 mg, 0,8 mmoles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (70 mg, 0,5 mmoles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 23 mg, 0,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-2-[4-(3-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (16 mg, 19%): RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 0,84-1,09 (m, 2 H), 1,16 (s, 6 H), 1,26 (s, 3 H), 1,60-1,94 (m, 8 H), 3,64 (ancha s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 4,09 (d, J = 18,1 Hz, 2 H), 4,32 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,92 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,69 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,27-7,33 (m, 2 H), 7,35-7,39 (m, 1 H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,82 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 206

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



5 En atmósfera de nitrógeno se añade a 23°C el t-butoxido potásico (7,40 g, 0,066 moles) a una solución agitada de 3-fluor-fenol (3,78 g, 0,034 moles) en tetrahidrofurano (30 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191, 5,00 g, 0,034 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-(3-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (6,50 g, 86%) en forma de aceite amarillo.

15 A una mezcla agitada del (E)-3-(3-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (8,60 g, 0,038 moles) en tetracloruro de carbono (35 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (10,3 g, 0,058 moles) y peróxido de benzóilo (900 mg, 0,004 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(3-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (2,30 g, 20%) en forma de aceite amarillo.

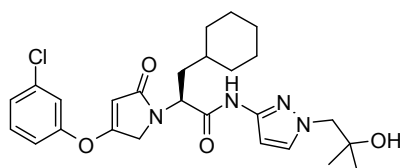
20 A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (2,03 g, 0,011 moles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la N,N-diisopropiletilamina (6,38 g, 0,049 moles). Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con (E)-4-bromo-3-(3-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (3,00 g, 0,010 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C -120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (1,40 g, 35%) en forma de aceite amarillo.

30 A una solución agitada del (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (1,10 g, 0,003 moles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 ml) se le añade el hidróxido de litio (382 mg, 0,016 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (920 mg, 87%) en forma de sólido blanco mate.

40 A una solución agitada del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (200 mg, 0,6 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (143 mg, 0,7 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (223 mg, 1,7 mmoles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (117 mg, 0,8 mmoles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 110 mg, 0,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (150 mg, 54%) en forma de sólido pegajoso marrón: RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 0,83-1,08 (m, 2 H), 1,16 (ancha s, 6 H), 1,18-1,33 (m, 4 H), 1,67-1,81 (m, 5 H), 1,81-2,00 (m, 2 H), 3,67 (ancha s, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,09 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,91 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 6,69 (ancha s, 1 H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,30 (ancha s, 1 H), 7,34-7,45 (m, 1 H), 8,64 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 207

55 (S)-2-[4-(3-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



En atmósfera de nitrógeno se añade a 23°C el t-butóxido potásico (7,40 g, 0,066 moles) a una solución agitada de 3-cloro-fenol (4,22 g, 0,033 moles) en tetrahidrofurano (35 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191, 5,00 g, 0,034 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-(3-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (3,20 g, 40%) en forma de aceite amarillo.

A una mezcla agitada del (E)-3-(3-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (3,45 g, 0,014 moles) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (2,79 g, 0,016 moles) y peróxido de benzoilo (347 mg, 0,001 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(3-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (2,90 g, 63%) en forma de aceite amarillo.

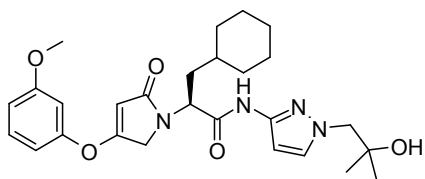
A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (786 mg, 0,004 moles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la N,N-diisopropiletilamina (2,58 g, 0,020 moles). Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con el (E)-4-bromo-3-(3-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,30 g, 0,004 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C -120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-2-[4-(3-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionato de metilo (530 mg, 33%) en forma de aceite amarillo.

A una solución agitada del (S)-2-[4-(3-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionato de metilo (340 mg, 0,9 mmoles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 ml) se le añade el hidróxido de litio (118 mg, 2,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(3-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (280 mg, 86%) en forma de sólido blanco mate.

A una solución agitada del ácido (S)-2-[4-(3-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiónico (200 mg, 0,6 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (115 mg, 0,6 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (213 mg, 1,7 mmoles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (0,092 g, 0,625 mmoles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 85 mg, 0,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-2-[4-(3-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (0,075 g, 27%) en forma de sólido blanco: RMN- $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 0,84-1,11 (m, 2 H), 1,16 (s, 3 H), 1,19-1,35 (m, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 1,60-1,98 (m, 8 H), 3,39 (ancha s, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 4,09 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,28 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J = 9,2, 6,5 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,69 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,30 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,36 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,49 (ancha s, 1 H).

#### 55 Ejemplo 208

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida



En atmósfera de nitrógeno se añade a 23°C el t-butoxido potásico (11,2 g, 0,100 moles) a una solución agitada de 3-metoxi-fenol (6,24 g, 0,050 moles) en tetrahidrofurano (35 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191, 7,50 g, 0,050 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-(3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (5,50 g, 46%) en forma de aceite amarillo.

A una mezcla agitada del (E)-3-(3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (5,50 g, 0,023 moles) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (6,22 g, 0,035 moles) y peróxido de benzoílo (563 mg, 0,002 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (4,00 g, 55%) en forma de aceite amarillo.

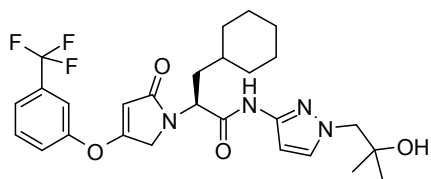
A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (1,20 g, 0,006 moles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la N,N-diisopropiletilamina (4,06 g, 0,031 moles). Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con el (E)-4-bromo-3-(3-metoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (2,00 g, 0,006 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C -120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (1,12 g, 46%) en forma de aceite amarillo.

A una solución agitada del (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (1,12 g, 0,003 moles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 ml) se le añade el hidróxido de litio (387 mg, 0,009 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (670 mg, 62%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

A una solución agitada del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (150 mg, 0,4 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (85 mg, 0,4 mmoles) y la N,N-diisopropiletilamina (169 mg, 1,2 mmoles) a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (63 mg, 0,4 mmoles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 65 mg, 0,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (0,030 g, 14%) en forma de líquido pegajoso ligeramente amarillo: RMN- $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 0,84-1,09 (m, 2 H), 1,17 (s, 6 H), 1,19-1,35 (m, 3 H), 1,53-1,97 (m, 8 H), 2,80 (ancha s, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,09 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,91 (dd, J = 8,8, 6,1 Hz, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 6,66-6,73 (m, 2 H), 6,76 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1 H), 7,28-7,35 (m, 2 H), 8,95 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 209

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(3-trifluormetil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida



5 En atmósfera de nitrógeno se añade a 23°C el t-butoxido potásico (6,90 g, 0,061 moles) a una solución agitada de 3-trifluorometil-fenol (5,00 g, 0,031 moles) en tetrahidrofurano (35 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191, 4,56 g, 0,031 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-(3-trifluorometil-fenoxy)-but-2-enoato de etilo (5,33 g, 63%) en forma de aceite amarillo.

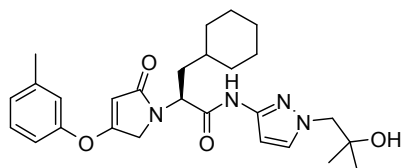
15 A una mezcla agitada del (E)-3-(3-trifluorometil-fenoxy)-but-2-enoato de etilo (5,33 g, 0,019 moles) en tetracloruro de carbono (30 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (5,20 g, 0,029 moles) y el peróxido de benzoilo (470 mg, 0,002 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(3-trifluorometil-fenoxy)-but-2-enoato de etilo (3,80 g, 55%) en forma de aceite amarillo.

20 A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (1,16 g, 0,006 moles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la N,N-diisopropiletilamina (3,65 g, 0,028 moles). Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con (E)-4-bromo-3-(3-trifluorometil-fenoxy)-but-2-enoato de etilo (2,00 g, 0,006 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C -120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxy)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (650 mg, 25%) en forma de aceite amarillo.

30 A una solución agitada del (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxy)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (620 mg, 0,002 moles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 ml) se le añade el hidróxido de litio (190 mg, 0,008 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxy)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (295 mg, 49%) en forma de sólido ligeramente marrón.

40 A una solución agitada del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxy)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (180 mg, 0,5 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (259 mg, 1,2 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (292 mg, 2,3 mmoles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (208 mg, 1,41 moles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 70 mg, 0,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxy)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (45 mg, 19%) en forma de sólido pegajoso blanco mate: RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 0,78-1,04 (m, 2 H), 1,13 (ancha s, 6 H), 1,15-1,31 (m, 3 H), 1,56-1,93 (m, 8 H), 2,66 (ancha s, 1 H), 3,92 (ancha s, 2 H), 4,10 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,40 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,94 (ancha s, 1 H), 5,00 (ancha s, 1 H), 6,64 (ancha s, 1 H), 7,27 (ancha s, 1 H), 7,39 (ancha s, 1 H), 7,45 (ancha s, 1 H), 7,54 (ancha s, 2 H), 9,02 (ancha s, 1 H).

55 Ejemplo 210  
(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-m-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



En atmósfera de nitrógeno se añade a 23°C el t-butóxido potásico (10,4 g, 0,092 moles) a una solución agitada de 3-metil-fenol (5,00 g, 0,046 moles) en tetrahidrofurano (35 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191, 6,85 g, 0,046 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-m-toliloxi-but-2-enoato de etilo (6,41 g, 63%) en forma de aceite amarillo.

A una mezcla agitada del (E)-3-m-toliloxi-but-2-enoato de etilo (6,41 g, 0,029 moles) en tetracloruro de carbono (30 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (7,78 g, 0,044 moles) y peróxido de benzoilo (704 mg, 0,003 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-m-toliloxi-but-2-enoato de etilo (3,80 g, 44%) en forma de aceite amarillo.

A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (1,03 g, 0,006 moles) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la N,N-diisopropiletilamina (3,22 g, 0,025 moles). Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con el (E)-4-bromo-3-m-toliloxi-but-2-enoato de etilo (1,50 g, 0,005 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C -120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-3-ciclohexil-2-(2-oxo-4-m-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionato de metilo (495 mg, 25%) en forma de aceite amarillo.

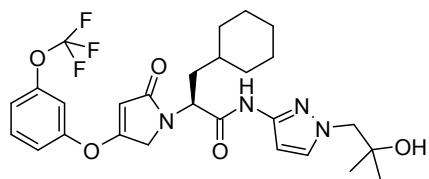
A una solución agitada del (S)-3-ciclohexil-2-(2-oxo-4-m-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionato de metilo (0,570 g, 0,002 moles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 ml) se le añade el hidróxido de litio (0,201 g, 0,008 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(2-oxo-4-m-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (430 mg, 79%) en forma de sólido ligeramente marrón.

A una solución agitada del ácido (S)-3-ciclohexil-2-(2-oxo-4-m-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (150 mg, 0,4 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (250 mg, 1,3 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,280 g, 2,17 mmoles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (200 mg, 1,3 mmoles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 67 mg, 0,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-m-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (16 mg, 8%) en forma de sólido pegajoso blanco mate: RMN- $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 0,84-1,06 (m, 2 H), 1,15 (s, 6 H), 1,17-1,30 (m, 3 H), 1,58-1,93 (m, 8 H), 2,35 (s, 3 H), 3,00 (ancha s, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,07 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,83-4,94 (m, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 6,67 (ancha s, 1 H), 6,91-6,99 (m, 2 H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,26-7,32 (m, 2 H), 8,96 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 211

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida





En atmósfera de nitrógeno se añade a 23°C el t-butoxido potásico (1,23 g, 0,013 moles) a una solución agitada de 3-trifluorometoxi-fenol (1,19 g, 0,007 moles) en tetrahidrofurano (15 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191, 1,00 g, 0,007 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,40 g, 72%) en forma de aceite amarillo.

A una mezcla agitada del (E)-3-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (9,87 g, 0,034 moles) en tetracloruro de carbono (60 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (9,08 g, 0,051 moles) y peróxido de benzoílo en agua (75%, 1,09 g, 0,003 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (3,70 g, 29%) en forma de aceite amarillo.

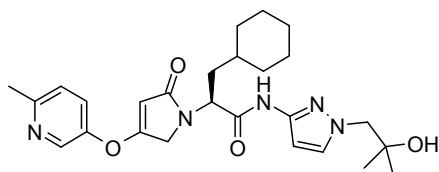
A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (556 mg, 0,003 moles) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la N,N-diisopropiletilamina (1,75 g, 0,014 moles). Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con (E)-4-bromo-3-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (1,00 g, 0,003 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C -120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (290 mg, 23%) en forma de aceite amarillo.

A una solución agitada del (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (0,520 g, 0,001 moles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 20 ml) se le añade el hidróxido de litio (153 mg, 0,006 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (380 mg, 76%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

A una solución agitada del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (250 mg, 0,6 mmoles) en diclorometano (12 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (344 mg, 1,8 mmoles) y la N,N-diisopropiletilamina (387 mg, 3,0 mmoles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (275 mg, 1,9 mmoles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 93 mg, 0,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (70 mg, 21%) en forma de sólido blanco mate: RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 0,81-1,09 (m, 2 H), 1,15 (s, 6 H), 1,16-1,32 (m, 3 H), 1,60-1,97 (m, 8 H), 3,60 (s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,08 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,28 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,88 (dd, J = 9,0, 6,6 Hz, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 6,67 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,10-7,16 (m, 2 H), 7,29 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,44 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H).

#### Ejemplo 212

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida



En atmósfera de nitrógeno se añade a 23°C el t-butoxido potásico (10,4 g, 0,092 moles) a una solución agitada de 6-metil-piridin-3-ol (5,00 g, 0,046 moles) en tetrahidrofurano (35 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191, 6,80 g, 0,046 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-(6-metil-piridin-3-iloxi)-but-2-enoato de etilo (5,72 g, 56%) en forma de aceite amarillo.

A una mezcla agitada del (E)-3-(6-metil-piridin-3-iloxi)-but-2-enoato de etilo (3,50 g, 0,016 moles) en tetracloruro de carbono (25 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (4,23 g, 0,024 moles) y peróxido de benzoílo (383 mg, 0,002 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(6-metil-piridin-3-iloxi)-but-2-enoato de etilo (2,10 g, 44%) en forma de aceite amarillo.

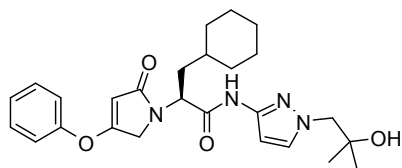
A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (1,37 g, 0,007 moles) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la N,N-diisopropiletilamina (4,30 g, 0,033 moles). Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con el (E)-4-bromo-3-(6-metil-piridin-3-iloxi)-but-2-enoato de etilo (2,00 g, 0,007 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C - 120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-3-ciclohexil-2-[4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (410 mg, 15%) en forma de aceite amarillo.

A una solución agitada del (S)-3-ciclohexil-2-[4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (490 mg, 1,36 mmoles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 10 ml) se le añade hidróxido de litio (172 mg, 4,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (316 mg, 67%) en forma de sólido marrón.

A una solución agitada del ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (150 mg, 0,4 mmoles) en diclorometano (12 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (249 mg, 1,3 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (280 mg, 2,2 mmoles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (200 mg, 1,31 mmoles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 67 mg, 0,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (105 mg, 50%) en forma de sólido pegajoso ligeramente marrón: RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 0,89-1,06 (m, 2 H), 1,14 (ancha s, 6 H), 1,17-1,29 (m, 3 H), 1,56-1,94 (m, 8 H), 2,58 (ancha s, 3 H), 3,76 (ancha s, 1 H), 3,92 (ancha s, 2 H), 4,09 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,81-4,93 (m, 1 H), 4,96 (ancha s, 1 H), 6,67 (ancha s, 1 H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,28 (ancha s, 1 H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,39 (ancha s, 1 H), 8,74 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 213

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-fenoxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



En atmósfera de nitrógeno se añade a 23°C el t-butóxido potásico (11,9 g, 0,106 moles) a una solución agitada de fenol (7,86 g, 0,053 moles) en tetrahidrofurano (25 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 0,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 23°C y se le añade una solución de 3-cloro-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 191, 5,00 g, 0,034 moles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h más. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido sódico del 5 %, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el (E)-3-fenoxi-but-2-enoato de etilo (6,20 g, 89%) en forma de aceite amarillo.

A una mezcla agitada del (E)-3-fenoxi-but-2-enoato de etilo (5,00 g, 0,024 moles) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno N-bromosuccinimida (6,50 g, 0,037 moles) y peróxido de benzoílo (580 mg, 0,002 moles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se guarda la mezcla reaccionante en el frigorífico durante una noche. Se separan por filtración los sólidos formados y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh), acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-fenoxi-but-2-enoato de etilo (5,10 g, 74%) en forma de aceite amarillo.

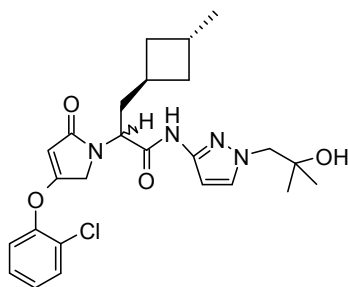
A una solución agitada del (S)-2-amino-3-ciclohexil-propionato de metilo (962 mg, 0,005 moles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añade lentamente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la N,N-diisopropiletilamina (3,3 g, 0,026 moles). Se agita la mezcla resultante durante 5 min, se trata con (E)-4-bromo-3-fenoxi-but-2-enoato de etilo (1,5 g, 0,005 moles) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C -120°C durante 16 h. Pasado este tiempo se añade agua-hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)) se obtiene el (S)-3-ciclohexil-2-(2-oxo-4-fenoxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionato de metilo (650 mg, 36%) en forma de aceite amarillo.

A una solución agitada del (S)-3-ciclohexil-2-(2-oxo-4-fenoxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionato de metilo (0,205 g, 0,006 moles) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 5 ml) se le añade hidróxido de litio (504 mg, 0,012 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla y se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 2N, durante este tiempo se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(2-oxo-4-fenoxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (170 mg, 86%).

A una solución agitada del ácido (S)-3-ciclohexil-2-(2-oxo-4-fenoxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiónico (80 mg, 0,2 mmoles) en diclorometano (8 ml) se le añaden gradualmente a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (137 mg, 0,7 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (155 mg, 1,2 mmoles). Pasados 15 min se añaden a la mezcla reaccionante el 1-hidroxibenzotriazol (110 mg, 0,7 mmoles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 37 mg, 0,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 23°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice (100-200 mesh)), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-fenoxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (21 mg, 19%) en forma de sólido gomoso blanco mate: RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 0,83-1,08 (m, 2 H), 1,13 (s, 6 H), 1,24 (s, 3 H), 1,58-2,06 (m, 8 H), 3,77 (ancha s, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 4,08 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,87-4,96 (m, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,20-7,31 (m, 1 H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 9,01 (s, 1 H).

#### Ejemplo 214

2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida



- Se enfría a 0°C con un baño de hielo una solución del ácido 3-metil-ciclobutano-carboxílico (1,67 g, 14,63 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y se trata con una solución de hidruro de litio-aluminio 2,0M en tetrahidrofurano (14,63 ml, 29,26 mmoles). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla a reflujo durante 4 h. Se enfría la mezcla a 0°C y se trata lentamente con metanol. Se diluye la mezcla con ácido clorhídrico acuoso 6N (60 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sodio sulfato sódico y se concentran con vacío con gel de sílice (4 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna 40S, acetato de etilo al 33 % en hexanos) se obtiene el (3-metil-ciclobutil)-metanol (950 mg, 65%) en forma de aceite incoloro.
- En un matraz de fondo redondo se depositan el cloruro de metileno (50 ml) y una solución 2M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (9,5 ml, 18,97 mmoles), se enfría a -70°C y se trata por goteo con sulfóxido de dimetilo (2,0 ml, 28,13 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 min. Pasado este tiempo se añade por goteo una solución de (3-metil-ciclobutil)-metanol (0,95 g, 9,48 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) y se agita la mezcla a -70°C durante 15 min. Pasado este tiempo se añade la trietilamina (5,25 ml, 37,6 mmoles), se agita a -70°C durante 15 min, se calienta lentamente a 0°C, se trata con una solución acuosa 1,0M de bisulfato potásico (100 ml) y se extrae con cloruro de metileno (2 x 100 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el 3-metil-ciclobutanocarbaldehído (600 mg, 64%) en forma de semisólido amarillo.
- En un matraz de fondo redondo se deposita en atmósfera de argón el éster metílico de la N-(benciloxicarbonil)- $\alpha$ -fosfonoglicina (3,04 g, 9,16 mmoles) en diclorometano (10 ml) y se enfría a 0°C. Se trata esta mezcla por goteo con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,20 ml, 7,94 mmoles) y se agita a 0°C durante 20 min. Se añade una solución de 3-metil-ciclobutanocarbaldehído (600 mg, 6,11 mmoles) en diclorometano (5 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 25°C y se agita durante una noche. Se concentra la mezcla con vacío y se disuelve en acetato de etilo (100 ml). Se lava la fase de acetato de etilo con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (2 x 50 ml), una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío con gel de sílice (3 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna 40M, acetato de etilo al 20 % en hexanos) se obtiene el (Z)-2-benciloxicarbonilamino-3-(3-metil-ciclobutil)-acrilato de metilo (693 mg, 38%) en forma de aceite viscoso amarillo.
- Se separa la mezcla de isómeros (cis/trans metil-ciclobutano) en los compuestos individuales por cromatografía de líquidos supercríticos (SFC) en un sistema Berger MultiGram II de cromatografía de líquidos supercríticos (SFC) (Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE) (columna quirál: Daicel AD, 250 mm x 30 mm de diámetro interior, tamaño de partícula = 5  $\mu$ m, temperatura: 35°C, caudal = 70 ml/min y contrapresión de 100 bares, 10% de metanol como modificador de fase móvil y detección UV: 220 nm), obteniéndose los dos compuestos puros. El primer pico eluido es el isómero cis, el (Z)-2-benciloxicarbonilamino-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-acrilato de metilo (276 mg), que se aísla en forma de aceite incoloro: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> = 326,1363, observado = 326,1362; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 1,02 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,42-1,61 (m, 2 H), 2,20-2,39 (m, 3 H), 2,96-3,12 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 5,14 (s, 2 H), 6,07 (ancha s, 1 H), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,30-7,41 (m, 5 H). El segundo pico eluido es el isómero trans, el (Z)-2-benciloxicarbonilamino-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-acrilato de metilo (304 mg) en forma de aceite incoloro: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> = 326,1363, observado = 326,1362; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,80-1,95 (m, 2 H), 2,00-2,13 (m, 2 H), 2,36-2,51 (m, 1 H), 3,19-3,33 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 5,14 (s, 2 H), 6,05 (ancha s, 1 H), 6,84 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,30-7,41 (m, 5 H).
- En un matraz agitador Parr se depositan el (Z)-2-benciloxicarbonilamino-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-acrilato de metilo (300 mg, 0,99 mmoles), metanol (10 ml) y paladio al 10 % sobre carbón activo (60 mg). Se introduce la mezcla en el hidrogenador Parr, se somete a una presión de hidrógeno de 40 psi y se agita durante 1,5 h. Pasado este tiempo se separa el catalizador por filtración en un cartucho de Celite y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el 2-amino-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionato de metilo (148 mg, 87%) en forma de aceite amarillo pálido.
- En un matraz pequeño de presión se deposita una mezcla de 2-amino-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionato de metilo (147 mg, 0,86 mmoles), acetonitrilo (6 ml) y N,N-diisopropiletilamina (220  $\mu$ l, 1,03 mmoles), que se calienta a 80°C. A esta mezcla se le añade el (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 276 mg, 0,86 mmoles), se sella el tubo y se calienta a 100°C durante una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna 40S, acetato de etilo del 16 % al 40 % en hexanos) se obtiene el 2-[4-(2-cloro-

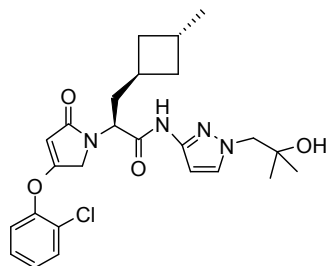
fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionato de metilo (108 mg, 35%) en forma de aceite ámbar: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{19}H_{22}NO_4Cl$   $[M+H]^+ = 364,1310$ , observado = 364,1310.

5 En un matraz se deposita el 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionato de metilo (107 mg, 0,29 mmoles) disuelto en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano:agua (8 ml). A esta mezcla se le añade hidróxido de litio monohidratado (25 mg, 0,58 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 25°C durante 1,5 h. Pasado  
10 este tiempo se concentra la mezcla con vacío para eliminar el tetrahidrofurano y se reparte entre ácido clorhídrico acuoso 1N (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Se separa la fase orgánica y se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propió-  
nico (102 mg, 100%) en forma de semisólido ligeramente ámbar: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{18}H_{20}NO_4Cl$   $[M+H]^+ = 350,1154$ , observado = 350,1154.

15 En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón se depositan a 25°C el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propiónico (100 mg, 0,29 mmoles), diclorometano (5 ml) y N,N-dimetilformamida (3 gotas). A esta mezcla se le añade por goteo una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en diclorometano (180  $\mu$ l, 0,36 mmoles), lo cual produce un desprendimiento de gases. Se agita la mezcla a 25°C  
20 durante 15 min y se concentra con vacío. Se recoge este residuo en diclorometano (5 ml) y se vierte por goteo a 25°C en otro matraz que contiene una solución de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido del modo descrito en US-2008/0021032, ejemplo 80, 55 mg, 0,35 mmoles), diclorometano (5 ml) y 2,6-lutidina (180  $\mu$ l, 0,58 mmoles), se agita a 25°C durante 1,5 h y se trata con metanol. Se diluye la mezcla con diclorometano y se lava con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna 40S, acetato de etilo al 25 % en hexanos) se obtiene la 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida (51 mg, 36%) en forma de espuma ligeramente  
25 ámbar: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{25}H_{31}N_4O_4Cl$   $[M+H]^+ = 487,2107$ , observado = 487,2107; RMN- $H^1$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 9 H), 1,48-1,57 (m, 1 H), 1,65-1,73 (m, 1 H), 1,75-1,83 (m, 1 H), 1,88-2,01 (m, 3 H), 2,14-2,26 (m, 1 H), 2,28-2,37 (m, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 4,20 (d, J = 18,6 Hz, 1 H), 4,58 (d, J = 18,6 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,73 (dd, J = 9,3, 6,3 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,47 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H),  
30 10,75 (s, 1 H).

#### Ejemplo 215

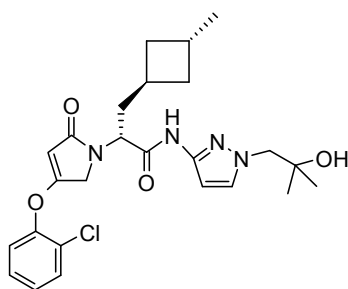
(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida



35 La mezcla de estereoisómeros de la 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 214, 37 mg) se separa en los enantiómeros individuales por cromatografía de líquidos supercríticos (SFC) en un sistema Berger MultiGram II de cromatografía de líquidos supercríticos (SFC) (Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE) (columna quiral: Kromasil OD Cellucoat, 250 mm  $\times$  30 mm de diámetro interior, tamaño de partícula = 5  $\mu$ m, temperatura: 35°C, caudal = 70 ml/min y contrapresión = 100 bares, 20% de isopropanol como modificador de fase móvil y detección UV: 220 nm), obteniéndose los dos compuestos puros. El primer pico eluido es la (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida (13 mg) en forma de espuma blanca:  $[\alpha]_{589}^{30} = -17,0^\circ$  (c = 0,1, diclorometano); EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{25}H_{31}N_4O_4Cl$   $[M+H]^+ = 487,2107$ , observado = 487,2108; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,16 (s, 6 H), 1,65-2,04 (m, 5 H), 2,14-2,51 (m, 3 H), 2,92 (ancha s, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,15 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,34 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,69 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 6,70 (ancha s, 1 H), 7,21-7,27 (m, 2 H), 7,29-7,38 (m, 2 H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,85 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 216

(R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida

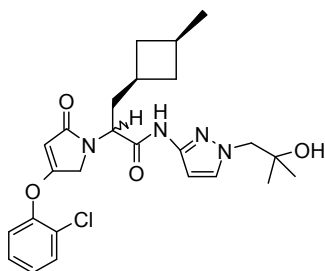


La mezcla de estereoisómeros de 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 214, 37 mg) se separa en los enantiómeros individuales por cromatografía de líquidos supercríticos (SFC) en un sistema Berger MultiGram II de cromatografía de líquidos supercríticos (SFC) (Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE) (columna quiral: Kromasil OD Cellucoat, 250 mm × 30 mm de diámetro interior, tamaño de partícula = 5 μm, temperatura: 35°C, caudal = 70 ml/min, y contrapresión = 100 bares, 20% de isopropanol como modificador de fase móvil y detección UV: 220 nm), obteniéndose los dos compuestos puros. El segundo pico eluido es la (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida (14 mg) en forma de espuma blanca:  $[\alpha]_{589}^{30} = +12,9^\circ$  (c = 0,07, diclorometano); EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{25}H_{31}N_4O_4Cl$   $[M+H]^+ = 487,2107$ , observado = 487,2107; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,15 (s, 6 H), 1,65-2,04 (m, 5 H), 2,12-2,48 (m, 3 H), 3,94 (s, 2 H), 4,15 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,69 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 6,69 (ancha s, 1 H), 7,17-7,40 (m, 4 H), 7,18-7,26 (m, 1 H), 7,28-7,37 (m, 2 H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,75 (ancha s, 1 H).

15

Ejemplo 217

2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-propionamida



En un matraz agitador Parr se deposita una mezcla de (Z)-2-benciloxicarbonilamino-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-acrilato de metilo (obtenido en el ejemplo 214, 275 mg, 0,91 mmoles), metanol (10 ml) y paladio al 10 % sobre carbón activo (50 mg). Se coloca en un aparato hidrogenador Parr, se carga con una presión de hidrógeno de 40 psi y se agita durante 1 h. Pasado este tiempo, se filtra el catalizador a través de un cartucho de Celite y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el 2-amino-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionato de metilo (134 mg, 86%) en forma de aceite amarillo pálido.

25

En un matraz pequeño de presión se deposita una mezcla de 2-amino-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-propionato de metilo (133 mg, 0,78 mmoles), acetonitrilo (10 ml) y N,N-diisopropiletilamina (200 μl, 0,94 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a 80°C. A esta mezcla se le añade el (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 250 mg, 0,78 mmoles) en diclorometano (5 ml), se sella el tubo y se calienta a 100°C durante una noche. Se enfría la mezcla y se concentra con vacío con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna 40S, acetato de etilo del 20 % al 40% en hexanos) se obtiene el 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-propionato de metilo (103 mg, 36%) en forma de goma ámbar: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{19}H_{22}NO_4Cl$   $[M+Na]^+ = 386,1129$ , observado = 386,1130.

35

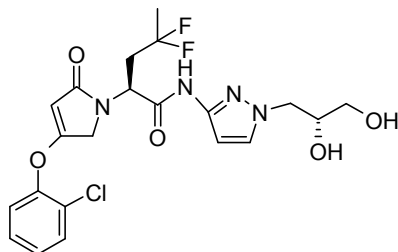
En un matraz se deposita el 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-propionato de metilo (102 mg, 0,28 mmoles) disuelto en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano:agua (8 ml). A esta mezcla se le añade hidróxido de litio monohidratado (25 mg, 0,56 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 25°C durante 1,5 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío para eliminar el tetrahidrofurano y se reparte entre ácido clorhídrico acuoso 1N (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-propiónico (92 mg, 94%) en forma de espuma ligeramente ámbar: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{18}H_{20}NO_4Cl$   $[M+H]^+ = 350,1154$ , observado = 350,1154.

40

En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón se depositan a 25°C el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-propiónico (92 mg, 0,26 mmoles), diclorometano (6 ml) y N,N-dimetilformamida (3 gotas). A esta mezcla se le añade por goteo una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en diclorometano (300 µl, 0,60 mmoles), lo cual produce un desprendimiento de gases. Se agita la mezcla a 25°C durante 15 min y se concentra con vacío. Se recoge el residuo en diclorometano (5 ml) y se vierte por goteo a 25°C en otro matraz que contiene una solución de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido del modo descrito en US-2008/0021032, ejemplo 80, 50 mg, 0,31 mmoles), diclorometano (5 ml) y 2,6-lutidina (150 µl, 0,52 mmoles) y se agita a 25°C durante 1 h. Se trata la mezcla con metanol y se diluye con diclorometano. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna 40S, acetato de etilo al 33 % en hexanos) y después mediante HPLC en fase inversa se obtiene la 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-propionamida, en forma de mezcla de enantiómeros (17 mg, 13%): EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup> = 487,2107, observado = 487,2105; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,98 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,16-1,29 (m, 2 H), 1,29-1,40 (m, 1 H), 1,74-2,25 (m, 6 H), 3,90 (s, 2 H), 4,21 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,71 (dd, J = 9,6, 5,8 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,9, 1,7 Hz, 1 H), 7,47 (td, J = 7,9, 1,4 Hz, 1 H), 7,50-7,53 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

#### Ejemplo 218

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluor-pentanoico



En un matraz en atmósfera de argón se deposita el (S)-2-benciloxicarbonilamino-succinato de 1-metilo (3,0 g, 10,67 mmoles) y tetrahidrofurano (50 ml). A esta mezcla se le añade el carbonildiimidazol (1,90 g, 11,74 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 25°C durante 6 h. En un matraz de fondo redondo separado se deposita el malonato de mono-t-butilo (1,98 g, 11,74 mmoles), tetrahidrofurano (30 ml) y etóxido magnésico (685 mg, 5,87 mmoles), se agita la mezcla resultante a 25°C durante 1 h y se concentra con vacío. Se recoge el residuo en tetrahidrofurano (15 ml), se vierte en el matraz que contiene la mezcla del ácido succínico y carbonildiimidazol y se agita a 25°C durante 16 h. Se concentra la mezcla con vacío y se reparte entre éter de dietilo (200 ml) y una solución acuosa 0,5N de ácido clorhídrico (200 ml). Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (150 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice 60, 230-400 mesh; acetato de etilo al 40 % en hexanos) se obtiene el (S)-2-benciloxicarbonilamino-4-oxo-hexanodioato de 6-t-butilo y 1-metilo (3,04 g, 75%) en forma de aceite amarillo pálido.

En atmósfera de argón se depositan en un matraz el (S)-2-benciloxicarbonilamino-4-oxo-hexanodioato de 6-t-butilo y 1-metilo (3,04 g, 8,01 mmoles), tolueno (80 ml) y ácido para-tolueno-sulfónico hidratado (115 mg, 0,61 mmoles), se calienta a reflujo durante 6,5 h y después se agita durante una noche, durante 16 h, a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice 60, 230-400 mesh; acetato de etilo al 50 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-benciloxicarbonilamino-4-oxo-pentanoato de metilo (1,79 g, 80%) en forma de aceite viscoso amarillo pálido.

En atmósfera de argón se depositan en un matraz el (S)-2-benciloxicarbonilamino-4-oxo-pentanoato de metilo (1,0 g, 3,58 mmoles), diclorometano (20 ml) y trifluoruro de (dimetilamino)azufre (3,80 ml, 28,64 mmoles), que se calienta a 55°C durante una noche. Se enfría la mezcla y lentamente se vierte sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) e hielo. Se extrae la mezcla con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío con gel de sílice (3 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna Aspire 40 g, acetato de etilo del 20 % al 33 % en hexanos) se obtiene el (S)-2-benciloxicarbonilamino-4,4-difluor-pentanoato de metilo (578 mg, 53%) en forma de aceite amarillo.

En atmósfera de argón se depositan en un matraz el (S)-2-benciloxicarbonilamino-4,4-difluor-pentanoato de metilo (626 mg, 2,08 mmoles), metanol (8 ml) y paladio al 10 % sobre carbón activo (100 mg). Se añade lentamente el trietilsilano (3 ml) y se agita la mezcla a 25°C durante 30 min. Se añade otra porción de paladio al 10 % sobre carbón activo (100 mg) y trietilsilano (3 ml) y se agita la mezcla durante 30 min. Se añade una tercera porción de paladio al 10 % sobre carbón activo (100 mg) y trietilsilano (3 ml) y se agita la mezcla durante 30 min. Se filtra la mezcla para separar el catalizador y se lavan los sólidos con metanol. Se concentra el líquido filtrado con vacío, se somete a

destilación azeotrópica con tolueno, se disuelve en diclorometano y se concentra con vacío con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna Aspire 40 g, acetato de etilo al 100 %) se obtiene el (S)-2-amino-4,4-difluor-pentanoato de metilo (151 mg) en forma de líquido incoloro transparente.

- 5 Se calienta a 80°C una mezcla de (S)-2-amino-4,4-difluor-pentanoato de metilo (145 mg, 0,87 mmoles), acetonitrilo (6 ml) y N,N-diisopropiletilamina (220 µl, 1,3 mmoles). Se le añade una solución de (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 306 mg, 0,96 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) y se calienta a 100°C durante 6 h. Se concentra la mezcla con gel de sílice (2 g) y se purifica por cromatografía flash Biotage (columna Aspire 40 g, acetato de etilo al 16 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[2-(2-cloro-fenoxi)-3-propoxycarbonil-alilamino]-4,4-difluor-pentanoato de metilo (261 mg) en forma de aceite amarillo.

- 15 Un tubo de reacción de microondas sellado, que contiene una solución de (S)-2-[2-(2-cloro-fenoxi)-3-propoxycarbonil-alilamino]-4,4-difluor-pentanoato de metilo (255 mg, 0,63 mmoles) en acetonitrilo (2 ml), se calienta a 140°C en un reactor de microondas durante 3,5 h. Se diluye la mezcla con diclorometano y se concentra con vacío con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna Aspire 40 g, acetato de etilo del 16 % al 50 % en hexanos) se obtiene el (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluor-pentanoato de metilo (100 mg, 32% del total de los dos pasos) en forma de goma incolora: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>ClF<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> = 382,0628, observado = 382,0629.

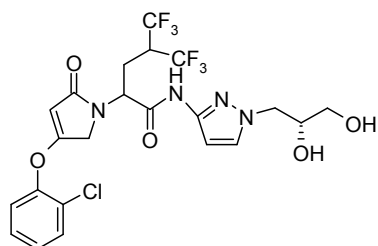
- 20 Se deposita en un matraz el (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluor-pentanoato de metilo (139 mg, 0,39 mmoles) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano:agua (8 ml), que se trata con hidróxido de litio monohidratado (35 mg, 0,78 mmoles) y se agita a 25°C durante 1,5 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío para eliminar el tetrahidrofurano y se reparte entre ácido clorhídrico acuoso 1N (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluor-pentanoico (130 mg, 96%) en forma de espuma ligeramente ámbar: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>ClF<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 346,0652, observado = 346,0652.

- 30 Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluor-pentanoico (117 mg, 0,34 mmoles) y 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 82 mg, 0,42 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) con N,N-diisopropiletilamina (170 µl, 1,02 mmoles) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (225 mg, 0,51 mmoles) y se agita a 25°C durante una noche. Pasado este tiempo se diluye la mezcla con acetato de etilo (25 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (25 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna Aspire 40 g, acetato de etilo al 20 % en hexanos) se obtiene la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluor-pentanoico (72 mg, 40%) en forma de espuma blanca: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>ClF<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> = 547,1530, observado = 547,1531.

- 40 En un matraz de fondo redondo se depositan la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluor-pentanoico (70 mg, 0,13 mmoles), metanol (3 ml) y ácido p-toluenosulfónico (5 mg, 0,15 mmoles). Se agita la mezcla a 25°C durante 24 h, se concentra con vacío, se disuelve en acetato de etilo y se concentra con vacío con gel de sílice (1 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix SF15 12 g, de acetato de etilo al 100 % a metanol al 10% en acetato de etilo) se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluor-pentanoico (52 mg, 82%) en forma de espuma blanca: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>ClF<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 485,1398, observado = 485,1396; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,66 (t, J = 19,3 Hz, 3 H), 3,21-3,33 (m, 2 H), 3,69-3,81 (m, 1 H), 3,87 (dd, J = 13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,01-4,17 (m, 1 H), 4,30 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,47 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,72 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,95 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,12 (dd, J = 9,1, 5,1 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,32-7,41 (m, 1 H), 7,42-7,53 (m, 2 H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,85 (s, 1 H).

#### Ejemplo 219

- 55 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-4-trifluorometil-pentanoico





En un matraz de presión se hace burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de metanol (5 ml) a 0°C durante 2-3 min. Después se trata esta solución con el ácido 2-amino-5,5,5-trifluor-4-trifluorometil-pentanoico (505 mg, 1,83 mmoles), se sella y se calienta a 50°C durante una noche y después a 25°C durante un fin de semana. Se concentra la mezcla con vacío, se somete a destilación azeotrópica con acetonitrilo y se seca con alto vacío, obteniéndose el 2-amino-5,5,5-trifluor-4-trifluorometil-pentanoato de metilo, sal clorhidrato (478 mg, 90%) en forma de sólido blanco grisáceo.

Se depositan en un matraz el 2-amino-5,5,5-trifluor-4-trifluorometil-pentanoato de metilo, sal clorhidrato (475 mg, 1,59 mmoles), acetonitrilo (20 ml) y N,N-diisopropiletilamina (190 µl, 1,75 mmoles), que se agita a 25°C durante 30 min. Se trasvasa la mezcla a un matraz de presión y se calienta a 80°C. Pasado este tiempo se le añade una solución de (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 560 mg, 1,75 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (190 µl, 1,75 mmoles) en acetonitrilo (4 ml). Se calienta la mezcla a 100°C durante 16 h y después a 120°C durante 24 h más. Se concentra la mezcla con gel de sílice (2 g) y se purifica por cromatografía flash Biotage (columna Aspire 40 g, acetato de etilo al 11 % en hexanos), obteniéndose el 2-[2-(2-cloro-fenoxi)-3-etoxicarbonil-alilamino]-5,5,5-trifluor-4-trifluorometil-pentanoato de metilo (144 mg) en forma de aceite ámbar.

Un tubo de reacción de microondas sellado, que contiene una solución de 2-[2-(2-cloro-fenoxi)-3-etoxicarbonil-alil-amino]-5,5,5-trifluor-4-trifluorometil-pentanoato de metilo (144 mg, 0,29 mmoles) en acetonitrilo (2 ml), se calienta en un reactor de microondas a 180°C durante 3 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío con gel de sílice (1,2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix 25 g, acetato de etilo del 16 % al 33 % en hexanos) se obtiene el 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-4-trifluorometil-pentanoato de metilo (52 mg, 7% del conjunto de los dos pasos) en forma de aceite ámbar: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>ClF<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 446,0589, observado = 446,0588.

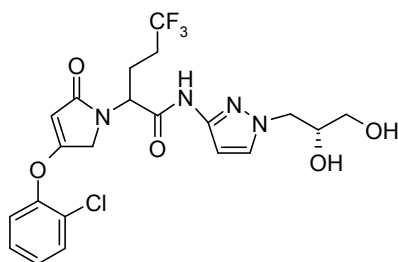
Se trata una mezcla de 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-4-trifluorometil-pentanoato de metilo (48 mg, 0,11 mmoles) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano:agua (2 ml) con hidróxido de litio monohidratado (11 mg, 0,22 mmoles) y se agita a 25°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío para eliminar el tetrahidrofurano, se diluye con agua, se ajusta el pH = 6 con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-4-trifluorometil-pentanoico (35 mg, 75%) en forma de sólido blanco mate: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub>ClF<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 432,0432, observado = 432,0433.

En un matraz de fondo redondo se depositan en atmósfera de argón el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-4-trifluorometil-pentanoico (31 mg, 0,072 mmoles) y la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 20 mg, 0,086 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 ml). A esta mezcla se le añaden la N,N-diisopropiletilamina (35 µl, 0,22 mmoles) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (48 mg, 0,11 mmoles) y se agita a 25°C durante una noche. Pasado este tiempo se diluye la mezcla con acetato de etilo (15 ml), se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con gel de sílice (1,5 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix 12 g, acetato de etilo al 40 % en hexanos) se obtiene la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-4-trifluorometil-pentanoico (34 mg, 77%) en forma de espuma de color crema: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>ClF<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 611,1491, observado = 611,1487.

En un matraz de fondo redondo se depositan la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-4-trifluorometil-pentanoico (32 mg, 0,05 mmoles), metanol (2 ml) y ácido p-toluenosulfónico hidratado (5 mg, 0,15 mmoles) y se agita a 25°C durante 48 h. Se concentra la mezcla con vacío, se recoge el residuo en acetato de etilo/metanol y se concentra con vacío con gel de sílice (1,5 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix SF15 12 g, de acetato de etilo al 100 % a metanol al 10% en acetato de etilo) se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-4-trifluorometil-pentanoico (25 mg, 84%) en forma de goma incolora: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>ClF<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 571,1178, observado = 571,1177; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 2,20-2,37 (m, 1 H), 2,38-2,48 (m, 1 H), 3,21-3,32 (m, 2 H), 3,71-3,82 (m, 1 H), 3,82-3,98 (m, 2 H), 4,10 (dd, J = 13,6, 4,0 Hz, 1 H), 4,29 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 4,45 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,89 (s, 1 H), 4,89-4,98 (m, 2 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,31-7,42 (m, 1 H), 7,43-7,53 (m, 3 H), 7,56 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 10,91 (s, 1 H).

#### 60 Ejemplo 220

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-pentanoico



En un matraz de presión se hace burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de metanol (20 ml) a 0°C durante 2-3 min. Se trata esta solución con ácido 2-amino-5,5,5-trifluor-pentanoico (0,92 g, 5,37 mmoles), se agita a 50°C durante 24 h y se guarda en el frigorífico durante un fin de semana. Se concentra la mezcla con vacío, se somete a destilación azeotrópica con acetonitrilo y se seca con alto vacío, obteniéndose el 2-amino-5,5,5-trifluor-pentanoato de metilo, sal clorhidrato (1,19 g, 100%) en forma de sólido blanco.

En un matraz se depositan el 2-amino-5,5,5-trifluor-pentanoato de metilo, sal clorhidrato (1,19 mg, 5,37 mmoles), acetonitrilo (40 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,91 mmoles) y se agita a 25°C durante 30 min. Se trasvasa la mezcla a un matraz de presión y se calienta a 80°C. Se trata la mezcla con N,N-diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,91 mmoles) y una solución de (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 1,88 g, 5,91 mmoles) en acetonitrilo (8 ml). Se calienta la mezcla a 100°C durante 16 h y se concentra con gel de sílice (3 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix 40 g, acetato de etilo al 16 % en hexanos) se obtiene el 2-[2-(2-cloro-fenoxi)-3-etoxicarbonil-alilamino]-5,5,5-trifluor-pentanoato de metilo (1,43 g) en forma de aceite ámbar.

Un tubo de reacción de microondas sellado, que contiene una solución de 2-[2-(2-cloro-fenoxi)-3-etoxicarbonil-alilamino]-5,5,5-trifluor-pentanoato de metilo (1,43 g, 3,78 mmoles) en acetonitrilo (4 ml), se calienta en un reactor de microondas a 180°C durante 3 h. Se enfría la mezcla y se concentra con vacío con gel de sílice (3 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna Aspire 40 g, acetato de etilo del 16 % al 50 % en hexanos) se obtiene el 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-pentanoato de metilo (1,02 g, 50% del conjunto de los dos pasos) en forma de aceite ámbar: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 378,0715, observado = 378,0716.

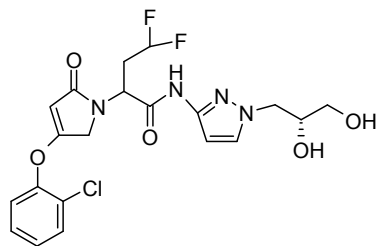
Se trata una mezcla de 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-pentanoato de metilo (1,02 g, 2,70 mmoles) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano:agua (30 ml) con hidróxido de litio monohidratado (270 mg, 5,40 mmoles). Se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío para eliminar el tetrahidrofurano, se diluye con agua, se ajusta el pH = 5 con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-pentanoico (766 mg, 78%) en forma de sólido de color crema: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 364,0558, observado = 364,0557.

En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón se depositan el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-pentanoico (182 mg, 0,50 mmoles) y 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 118 mg, 0,60 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml). Se trata esta mezcla con N,N-diisopropiletilamina (250 µl, 1,5 mmoles) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (330 mg, 0,75 mmoles) y se agita a 25°C durante una noche. Pasado este tiempo se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (25 ml), se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (25 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna Aspire 40 g, acetato de etilo al 80 % en hexanos) se obtiene la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-pentanoico (216 mg, 79%) en forma de espuma blanca: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>ClF<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 543,1617, observado = 543,1619.

En un matraz de fondo redondo se depositan la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-pentanoico (210 mg, 0,39 mmoles), metanol (5 ml) y ácido p-toluenosulfónico hidratado (17 mg). Se agita esta mezcla a 25°C durante 16 h, se diluye con diclorometano y se concentra con vacío con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna Aspire, 40 g, de acetato de etilo al 100 % a metanol al 5 % en acetato de etilo) se obtiene la [1-((R)-2,3-dihidroxipropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-pentanoico (140 mg, 71%) en forma de espuma blanca: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>ClF<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 503,1304, observado = 503,1300; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,88-2,46 (m, 4 H), 3,20-3,33 (m, 2 H), 3,68-3,82 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,4, 7,2 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,4, 3,9 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,53 (m, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,72 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,78 (dd, J = 9,1, 5,1 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,42-7,57 (m, 3H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,75 (s, 1H).

**Ejemplo 221**

2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4,4-difluor-butiramida



- 5 En atmósfera de argón se depositan en un matraz el anhídrido tríflico (10,22 ml, 61 mmoles) y diclorometano (10 ml) y se enfrían a  $-70^{\circ}\text{C}$ . A esta mezcla enfriada se le añade lentamente una solución de 2,2-difluoretanol (5,00 g, 61 mmoles) y trietilamina (8,5 ml, 61 mmoles) en diclorometano (10 ml). Una vez finalizada la adición, se calienta la mezcla a  $25^{\circ}\text{C}$  y se concentra con vacío. Se destila este material a  $60^{\circ}\text{C}$  y 50 mm de Hg, obteniéndose el trifluor-metanosulfonato de 2,2-difluor-etilo (9,74 g, 75%) en forma de aceite incoloro.
- 10 En atmósfera de argón se depositan en un matraz el acetimidomalonato de dietilo (8,95 g, 40,15 mmoles), tetrahidrofurano (60 ml) y t-butóxido potásico (4,86 g, 40,15 mmoles). Se agita vigorosamente esta suspensión a la temperatura de reflujo durante 1,5 h. A esta mezcla se le añade cuidadosamente el trifluor-metanosulfonato de 2,2-difluor-etilo (9,74 g, 45,99 mmoles), se mantiene en ebullición a reflujo durante 3 h más, se enfría a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en acetato de etilo (100 ml) y se lava con una solución acuosa 0,5N de ácido clorhídrico (2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml), una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se añaden éter de dietilo (60 ml) y acetato de etilo para disolver los sólidos, se guarda la solución en el frigorífico, se recogen los sólidos por filtración y se lavan con éter de dietilo, obteniéndose un sólido blanco (0,6 g). Se purifica el líquido filtrado por cromatografía de columna flash (gel de sílice 60, 230-400 mesh; acetato de etilo al 40 % en hexanos), obteniéndose el 2-acetilamino-2-(2,2-difluor-etil)-malonato de dietilo (8,34 g, que se reúnen con los anteriores 8,94 g, 79%) en forma de sólido ligeramente rosa.
- 25 En un matraz se depositan el 2-acetilamino-2-(2,2-difluor-etil)-malonato de dietilo (8,94 g, 31,78 mmoles) y ácido clorhídrico acuoso 6N (140 ml). Se mantiene esta mezcla en ebullición a reflujo durante una noche. Pasado este tiempo se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se extrae con éter de dietilo (100 ml), se concentra la fase acuosa con vacío, se somete a destilación azeotrópica con acetonitrilo y se seca con alto vacío, obteniéndose el ácido 2-amino-4,4-difluor-butírico, sal clorhidrato (5,39 g, 97%) en forma de sólido de color crema.
- 30 En un matraz de presión se hace burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de metanol (20 ml) a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 2-3 min. Se trata esta solución con el ácido 2-amino-4,4-difluor-butírico, sal clorhidrato (1,00 g, 5,70 mmoles) y se calienta a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 16 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se hace burbujear nitrógeno a su través durante 5 min, se concentra con vacío, se somete a destilación azeotrópica con acetonitrilo y se seca con alto vacío, obteniéndose el 2-amino-4,4-difluor-butirato de metilo, sal clorhidrato (1,09 g) en forma de sólido blanco.
- 35 Se depositan en un matraz el 2-amino-4,4-difluor-butirato de metilo, sal clorhidrato (1,08 g, 5,70 mmoles), acetonitrilo (40 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1,03 ml, 6,38 mmoles) y se agitan a  $25^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. Se trasvasa la mezcla a un matraz de presión y se calienta a  $80^{\circ}\text{C}$ . Se trata la mezcla con N,N-diisopropiletilamina (1,03 ml, 6,38 mmoles) y una solución del (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 2,00 g, 6,27 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Se calienta la mezcla a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 16 h y se concentra con gel de sílice (4 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix 40 g, acetato de etilo al 16 % en hexanos) se obtiene el 3-(2-cloro-fenoxi)-4-(3,3-difluor-1-metoxicarbonil-propilamino)-but-2-enoato de etilo (1,19 g) en forma de aceite ámbar.
- 45 Un tubo sellado de reacción de microondas, que contiene una solución del 3-(2-cloro-fenoxi)-4-(3,3-difluor-1-metoxicarbonil-propilamino)-but-2-enoato de etilo (1,19 g, 3,04 mmoles) en acetonitrilo (4 ml), se calienta en un reactor de microondas a  $180^{\circ}\text{C}$  durante 3 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío con gel de sílice (3 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna Aspire 40 g, acetato de etilo del 16 % al 50 % en hexanos) se obtiene el 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluor-butirato de metilo (794 mg, 40% del conjunto de los dos pasos) en forma de aceite ámbar: EM-ES-HR m/z calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{ClF}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 346,0652$ , observado = 346,0651.
- 50 Se trata una mezcla de 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluor-butirato de metilo (790 mg, 2,28 mmoles) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano:agua (20 ml) con hidróxido de litio monohidratado (230 mg, 4,56 mmoles). Se agita la mezcla a  $25^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío para eliminar el tetrahidrofurano, se diluye con agua, se ajusta el pH a 5 con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrae con acetato

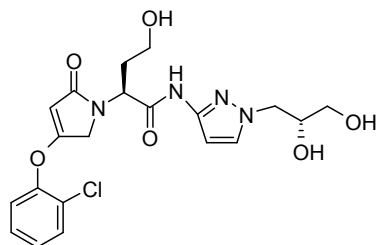
de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluor-butírico (571 mg, 75%) en forma de sólido de color crema: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{14}H_{12}NO_4ClF_2$   $[M+H]^+$  = 332,0496, observado = 332,0496.

5 En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón se introducen el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluor-butírico (166 mg, 0,50 mmoles) y la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 118 mg, 0,60 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml). A esta mezcla se le añaden la N,N-diisopropiletilamina (250  $\mu$ l, 1,5 mmoles) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (330 mg, 0,75 mmoles) y se agita a 25°C durante una noche. Pasado este tiempo se diluye la mezcla con acetato de etilo (25 ml), se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (25 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna Aspire 40 g, acetato de etilo al 80 % en hexanos) se obtiene la 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1-H-pirazol-3-il]-4,4-difluor-butiramida (185 mg, 72%) en forma de espuma de color crema: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{23}H_{25}N_4O_5ClF_2$   $[M+H]^+$  = 511,1555, observado = 511,1555.

En un matraz de fondo redondo se depositan la 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1-H-pirazol-3-il]-4,4-difluor-butiramida (180 mg, 0,35 mmoles), metanol (5 ml) y ácido p-toluenosulfónico hidratado (20 mg). Se agita la mezcla a 25°C durante 16 h, se diluye con diclorometano y se concentra con vacío con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna Aspire, 40 g, de acetato de etilo al 100 % a metanol al 5 % en acetato de etilo) se obtiene la 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4,4-difluor-butiramida (109 mg, 66%) en forma de espuma blanca: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{20}H_{21}N_4O_5ClF_2$   $[M+Na]^+$  = 493,1061, observado = 493,1057; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 2,43 (m, 2 H), 3,19-3,31 (m, 2 H), 3,76 (ancha s, 1 H), 3,85 (dd, J = 13,3, 7,8 Hz, 1 H), 4,08 (dd, J = 13,3, 3,8 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,45 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,70 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,93 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,94-5,02 (m, 1 H), 6,10 (tt, J = 56,1, 4,2 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,31-7,39 (m, 1 H), 7,41-7,52 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

### 30 Ejemplo 222

(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-hidroxi-butiramida



35 En atmósfera de argón se deposita en un matraz el (S)-2-benciloxycarbonilamino-succinato de 1-metilo (7,00 g, 24,89 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) y se enfría a -5°C. A esta mezcla se le añade una solución 1,0M de borano en tetrahidrofurano (50,6 ml, 50,6 mmoles), lentamente, durante un período de 15 min. Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 0°C durante 5 h y se le añade lentamente una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (100 ml) y después éter de dietilo (100 ml). Se extrae la mezcla con éter de dietilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una mezcla 1:1 de agua:una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice 60, 230-400 mesh; acetato de etilo del 40 % al 80 % en hexanos) se obtiene el (S)-2-benciloxycarbonilamino-4-hidroxi-butirato de metilo (4,50 g, 68%) en forma de aceite viscoso incoloro.

45 En atmósfera de argón se deposita en un matraz el (S)-2-benciloxycarbonilamino-4-hidroxi-butirato de metilo (535 mg, 2,0 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml). A esta mezcla se le añade el imidazol (330 mg, 4,8 mmoles) y cloruro de t-butil-dimetil-sililo (360 mg, 2,4 mmoles), en un minuto empiezan a formarse sólidos y se añade N,N-dimetilformamida (1 ml) para solubilizar el material. Se agita la mezcla a 25°C durante 16 h, se diluye con agua (50 ml) y se extrae la fase acuosa con éter de dietilo (2 x 50 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna Aspire 40 g, acetato de etilo al 16 % en hexanos) se obtiene el (S)-2-benciloxycarbonilamino-4-(t-butil-dimetil-silanilo)-butirato de metilo (478 mg, 63%) en forma de aceite incoloro.

55 En un matraz agitador Parr se depositan el (S)-2-benciloxycarbonilamino-4-(t-butil-dimetil-silanilo)-butirato de metilo (478 mg, 1,25 mmoles), metanol (10 ml) y paladio al 10 % sobre carbón activo (100 mg). Se coloca el matraz en un agitador Parr, se carga con una presión de hidrógeno de 40 psi y se agita durante 1,5 h. Después se filtra la mezcla

a través de Celite y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el (S)-2-amino-4-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-butirato de metilo (291 mg, 94%) en forma de aceite incoloro.

Se calienta a 80°C una solución de (S)-2-amino-4-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-butirato de metilo (291 mg, 1,18 mmoles), acetonitrilo (10 ml) y N,N-diisopropiletilamina (300 µl, 1,77 mmoles) y entonces se le añade lentamente una solución del (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 414 mg, 1,29 mmoles) en acetonitrilo (5 ml). Se calienta la mezcla a 100°C durante 16 h. A continuación se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix 40 g, acetato de etilo al 16 % en hexanos) se obtiene el 4-[(S)-3-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metoxicarbonil-propilamino]-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (501 mg) en forma de aceite ligeramente amarillo.

Un tubo de reacción de microondas sellado, que contiene una solución del 4-[(S)-3-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metoxicarbonil-propilamino]-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (495 mg, 1,02 mmoles) en acetonitrilo (4 ml), se calienta en un reactor de microondas a 140°C durante 3 h. Pasado este tiempo se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna Aspire 40 g, acetato de etilo del 16 % al 50 % en hexanos) se obtiene el (S)-4-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-butirato de metilo (255 mg, 49% del conjunto de los dos pasos) en forma de aceite dorado: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub>ClSi [M+Na]<sup>+</sup> = 462,1474, observado = 462,1473.

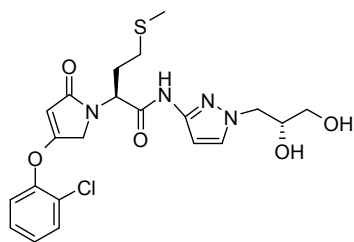
Se trata una mezcla del (S)-4-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-butirato de metilo (250 mg, 0,57 mmoles) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano:agua (8 ml), con hidróxido de litio monohidratado (48 mg, 1,14 mmoles) y se agita a 25°C durante 1,5 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío para eliminar el tetrahidrofurano y se diluye con agua (10 ml), se ajusta el pH a 5 con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido (S)-4-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-butírico (195 mg, 81%) en forma de espuma blanca mate: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>ClSi [M+H]<sup>+</sup> = 426,1498, observado = 426,1498.

En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón se depositan el ácido (S)-4-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-butírico (190 mg, 0,45 mmoles) y 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 105 mg, 0,54 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml). A esta mezcla se le añaden la N,N-diisopropiletilamina (220 µl, 1,34 mmoles) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (295 mg, 0,57 mmoles) y se agita a 25°C durante 5 h. Pasado este tiempo se diluye la mezcla con acetato de etilo (25 ml), se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (25 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna Aspire 40 g, acetato de etilo al 80 % en hexanos) se obtiene la (S)-4-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-butiramida (131 mg, 49%) en forma de espuma blanca: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>ClSi [M+H]<sup>+</sup> = 605,2557, observado = 605,2559.

En un matraz de fondo redondo se depositan la (S)-4-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-butiramida (128 mg, 0,21 mmoles), metanol (5 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (10 mg) y se agitan a 25°C durante 16 h. Se concentra la mezcla y se trata con acetato de etilo y metanol para solubilizar el material y se concentra con vacío con gel de sílice (1 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix, 25 g, de acetato de etilo al 100 % a metanol al 20% en acetato de etilo) se obtiene un material que no es puro. Mediante una segunda purificación por cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix, 25 g, de acetato de etilo al 100 % a metanol al 20% en acetato de etilo) se obtiene la (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-hidroxi-butiramida (43 mg, 45%) en forma de espuma blanca: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup> = 451,1379, observado = 451,1379; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,88-2,06 (m, 2 H), 3,23-3,31 (m, 2 H), 3,37-3,50 (m, 2 H), 3,72-3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,9, 7,9 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,5, 3,9 Hz, 1 H), 4,29 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,50-4,60 (m, 2 H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,84 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,34-7,41 (m, 1 H), 7,43-7,57 (m, 2 H), 7,66 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1 H), 10,59 (s, 1 H).

#### Ejemplo 223

(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-metilsulfanil-butiramida



Se depositan en un matraz el éster metílico de la (L)-metionina, sal clorhidrato (1,10 g, 5,5 mmoles), acetonitrilo (25 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1,00 ml, 6,16 mmoles) y se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Pasado este tiempo, se añade otra porción de N,N-diisopropiletilamina (1,00 ml, 6,16 mmoles), se sube la temperatura a 80°C y se añade lentamente una mezcla de (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 1,60 g, 5,0 mmoles) en acetonitrilo (5 ml). Una vez finalizada la adición, se calienta la mezcla a 100°C durante 16 h y se concentra con vacío con gel de sílice (4 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix 40 g, acetato de etilo al 16 % en hexanos) se obtiene el 3-(2-cloro-fenoxi)-4-((S)-1-metoxicarbonil-3-metilsulfanil-propilamino)-but-2-enoato de etilo (1,56 g) en forma de aceite amarillo.

En un tubo de reacción de microondas sellado, que contiene una solución de 3-(2-cloro-fenoxi)-4-((S)-1-metoxicarbonil-3-metilsulfanil-propilamino)-but-2-enoato de etilo (1,56 g, 3,88 mmoles) en acetonitrilo (4 ml), se calienta en un reactor de microondas a 140°C durante 3 h. Pasado este tiempo se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío con gel de sílice (4 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna Aspire 40 g, acetato de etilo del 16 % al 50 % en hexanos) se obtiene el (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metilsulfanil-butirato de metilo (477 mg, 24% del conjunto de los dos pasos) en forma de aceite dorado: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>ClS [M+Na]<sup>+</sup> = 378,0537, observado = 378,0538.

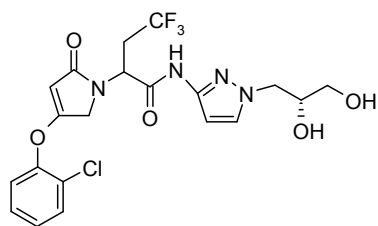
Se trata una mezcla de (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metilsulfanil-butirato de metilo (513 mg, 1,44 mmoles) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano:agua (20 ml) con hidróxido de litio monohidratado (120 mg, 2,88 mmoles) y se agita a 25°C durante 1,5 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío para eliminar el tetrahidrofurano y se reparte entre ácido clorhídrico acuoso 1N (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metilsulfanil-butírico (438 mg, 89%) en forma de goma ligeramente ámbar.

En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón se depositan el ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metilsulfanil-butírico (171 mg, 0,50 mmoles) y la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 118 mg, 0,60 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml). A esta mezcla se le añaden la N,N-diisopropiletilamina (250 µl, 1,5 mmoles) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (331 mg, 0,75 mmoles) y se agita la mezcla a 25°C durante 3,5 h. Pasado este tiempo se diluye la mezcla con acetato de etilo (30 ml), se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (25 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna Aspire 40 g, acetato de etilo al 100 %) se obtiene la (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-4-metilsulfanil-butiramida (121 mg, 46%) en forma de espuma blanca: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>ClS [M+H]<sup>+</sup> = 521,1620, observado = 521,1622.

En un matraz de fondo redondo se depositan la (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-4-metilsulfanil-butiramida (118 mg, 0,23 mmoles), metanol (5 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (9 mg). Se agita la mezcla a 25°C durante 16 h y se concentra con vacío, se disuelve en acetato de etilo con un poco de metanol para solubilizar el material y se concentra con vacío con gel de sílice (1 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix, 12 g, de acetato de etilo al 100 % a metanol al 10% en acetato de etilo) se obtiene la (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-metilsulfanil-butiramida (80 mg, 74%) en forma de espuma blanca: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>ClS [M+H]<sup>+</sup> = 481,1307, observado = 491,1307; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,96-2,19 (m, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 2,29-2,48 (m, 2 H), 3,21-3,33 (m, 2 H), 3,69-3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,5, 3,8 Hz, 1 H), 4,27 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,78-4,86 (m, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,94 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,47 (td, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,50-7,55 (m, 2 H), 7,66 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

#### Ejemplo 224

2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4,4,4-trifluor-butiramida



En un matraz de presión se hace burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de metanol (5 ml) a 0°C durante 2-3 min. Se trata esta solución con el ácido 2-amino-4,4,4-trifluor-butírico, sal clorhidrato (450 mg, 2,32 mmoles), se sella y se agita a 50°C durante 16 h durante una noche. Se enfría la mezcla y se hace burbujear nitrógeno gaseoso a través de la mezcla durante 5 min, se concentra con vacío, se somete a destilación azeotrópica con acetonitrilo y se seca con alto vacío, obteniéndose el 2-amino-4,4,4-trifluor-butirato de metilo, sal clorhidrato (474 mg, 98%) en forma de sólido blanco.

En un matraz se depositan el 2-amino-4,4,4-trifluor-butirato de metilo, sal clorhidrato (472 mg, 2,27 mmoles), acetonitrilo (20 ml) y N,N-diisopropiletilamina (410 µl, 2,54 mmoles). Se agita esta mezcla a 25°C durante 30 min, se calienta a 80°C y se le añade lentamente una solución de N,N-diisopropiletilamina (410 µl, 2,54 mmoles) y (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxy)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 800 mg, 2,50 mmoles) en acetonitrilo (5 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla a 100°C durante 16 h. Se concentra la mezcla con vacío con gel de sílice (3 g) y se purifica por cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix 40 g, acetato de etilo al 16 % en hexanos), obteniéndose el 3-(2-cloro-fenoxy)-4-(3,3,3-trifluor-1-metoxycarbonil-propilamino)-but-2-enoato de etilo (412 mg) en forma de aceite amarillo.

Un tubo sellado de reacción de microondas, que contiene una solución de 3-(2-cloro-fenoxy)-4-(3,3,3-trifluor-1-metoxycarbonil-propilamino)-but-2-enoato de etilo (410 mg, 1,00 mmoles) en acetonitrilo (4 ml), se calienta en un reactor de microondas a 150°C durante 3 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna Aspire 40 g, acetato de etilo del 16 % al 33 % en hexanos) se obtiene el 2-[4-(2-cloro-fenoxy)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4,4-trifluor-butirato de metilo (153 mg, 17% del conjunto de los dos pasos) en forma de aceite amarillo.

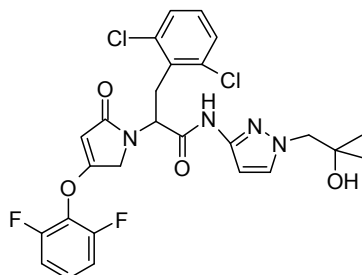
Se trata una mezcla de 2-[4-(2-cloro-fenoxy)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4,4-trifluor-butirato de metilo (212 mg, 0,58 mmoles) en una solución 1:1 de tetrahidrofurano:agua (8 ml) con hidróxido de litio monohidratado (55 mg, 1,16 mmoles) y se agita a 25°C durante 1,5 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío para eliminar el tetrahidrofurano, se diluye con agua (10 ml), se ajusta el pH a 4 con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxy)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4,4-trifluor-butírico (149 mg, 73%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> = 372,0221, observado = 372,0224.

En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón se depositan el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxy)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4,4-trifluor-butírico (144 mg, 0,41 mmoles) y la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 97 mg, 0,49 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml). A esta mezcla se le añade la N,N-diisopropiletilamina (200 µl, 1,23 mmoles) y el hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris(dimetilamino)fosfonio (271 mg, 0,62 mmoles) y se agita a 25°C durante 16 h. Pasado este tiempo se diluye la mezcla con acetato de etilo (25 ml), se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (25 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml), se seca con sulfato sódico, y se concentra con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna Aspire 40 g, 80% acetato de etilo) se obtiene la 2-[4-(2-cloro-fenoxy)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1-H-pirazol-3-il]-4,4,4-trifluor-butiramida (168 mg, 77%) en forma de espuma blanca: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>ClF<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 529,1460, observado = 529,1457.

En un matraz de fondo redondo se depositan la 2-[4-(2-cloro-fenoxy)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1-H-pirazol-3-il]-4,4,4-trifluor-butiramida (164 mg, 0,31 mmoles), metanol (5 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (15 mg). Se agita la mezcla a 25°C durante 16 h y se concentra con vacío con gel de sílice (1,3 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna Aspire, de acetato de etilo al 100 % a metanol al 5 % en acetato de etilo) se obtiene la 2-[4-(2-cloro-fenoxy)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4,4,4-trifluor-butiramida (116 mg, 77%) en forma de espuma blanca: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>ClF<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 489,1147, observado = 489,1148; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 2,80-3,13 (m, 2 H), 3,20-3,32 (m, 2 H), 3,70-3,81 (m, 1 H), 3,87 (dd, J = 13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,10 (dd, J = 13,4, 3,9 Hz, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 4,72 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,84 (s, 1 H), 4,95 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 5,18 (dd, J = 9,4, 3,9 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,31-7,41 (m, 1 H), 7,42-7,53 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,92 (s, 1H).

**Ejemplo 225**

3-(2,6-dicloro-fenil)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



5 En un matraz de presión se hace burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través metanol (20 ml) a 0°C durante 2-3 min. Se trata esta solución con (L)-2,6-diclorofenil-alanina (1,00 g, 4,28 mmoles), se agita a 50°C durante 16 h y después a 25°C durante un fin de semana. Se concentra la mezcla con vacío, se somete a destilación azeotrópica con acetonitrilo y se seca con alto vacío, obteniéndose el 2-amino-3-(2,6-dicloro-fenil)-propionato de metilo, sal clorhidrato (1,00 g, 82%) en forma de sólido blanco.

10 Se depositan en un matraz el 2-amino-3-(2,6-dicloro-fenil)-propionato de metilo, sal clorhidrato (313 mg, 1,10 mmoles), acetonitrilo (5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (200 µl, 1,23 mmoles). Se agita esta mezcla a 60°C durante 1 h y después se enfría a 25°C. Se trata la mezcla con N,N-diisopropiletilamina (200 µl, 1,23 mmoles), se calienta a 80°C y se le añade lentamente una solución de 4-bromo-3-(2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 36, 321 mg, 1,00 mmoles) en acetonitrilo (1 ml). Se calienta la mezcla a 100°C durante 16 h, se introduce en un tubo de microondas, se sella y se calienta a 140°C durante 1 h en el microondas. Se concentra la mezcla con vacío con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna 40S, acetato de etilo del 10 % en hexanos al 100 %) se obtiene el 3-(2,6-dicloro-fenil)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (58 mg, 12%) en forma de aceite dorado: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 442,0419, observado = 442,0420.

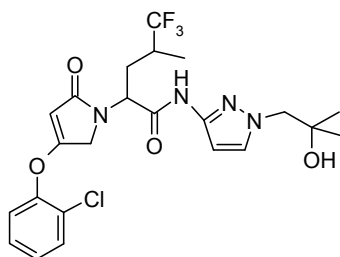
25 Se trata una mezcla de 3-(2,6-dicloro-fenil)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (56 mg, 0,13 mmoles) en una solución 1:1 de tetrahidrofurano:agua (4 ml) con hidróxido de litio monohidratado (11 mg, 0,26 mmoles). Se agita la mezcla a 25°C durante 1 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío para eliminar el tetrahidrofurano, se diluye con ácido clorhídrico acuoso 1N hasta que el pH se sitúa en valores ácidos y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (40 mg, 74%) en forma de sólido marrón: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 428,0263, observado = 428,0263.

30 En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón se deposita el ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (38 mg, 0,089 mmoles) en diclorometano (3 ml) y N,N-dimetilformamida (3 gotas) a 25°C. A esta mezcla se le añade por goteo una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en diclorometano (50 µl, 0,10 mmoles), lo cual produce un desprendimiento de gases. Se agita la mezcla a 25°C durante 15 min y se concentra con vacío. Se recoge el residuo en diclorometano (3 ml) y se vierte por goteo a 25°C en un matraz que contiene una solución de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido del modo descrito en US-2008/0021032, ejemplo 80, 17 mg, 0,107 mmoles), diclorometano (3 ml) y 2,6-lutidina (50 µl, 0,18 mmoles). Se agita la mezcla a 25°C durante 1 h, se trata con metanol y se diluye con diclorometano. Se lava esta mezcla con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (acetato de etilo al 25 % en hexanos) se obtiene la 3-(2,6-dicloro-fenil)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (18 mg, 36%) en forma de espuma ligeramente ámbar: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 565,1216, observado = 565,1216; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,04 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 3,34-3,51 (m, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 4,19 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,55 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,98 (s, 1 H), 5,03 (dd, J = 8,2, 6,0 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 8,2, 7,7 Hz, 1 H), 7,35 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,38-7,48 (m, 3 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,68 (s, 1 H).

**Ejemplo 226**

50 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-4-metil-pentanoico





En un matraz de presión se hace burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de metanol (25 ml) a 0°C durante ~2 min. Se trata esta solución con el ácido 2-amino-5,5,5-trifluor-4-metil-pentanoico (1,0 g, 5,4 mmoles) y se calienta a 50°C durante 16 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío y se somete a destilación azeotrópica con acetonitrilo, obteniéndose el 2-amino-5,5,5-trifluor-4-metil-pentanoato de metilo impuro, sal clorhidrato (1,3 g, una pequeña cantidad de impurezas del disolvente).

Se trata una suspensión del 2-amino-5,5,5-trifluor-4-metil-pentanoato de metilo, sal clorhidrato (814 mg, 3,5 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) con N,N-diisopropiletilamina (818 µl, 5,3 mmoles) y se calienta a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla a 25°C y se le añade otra porción de N,N-diisopropiletilamina (818 µl, 5,3 mmoles) y acetonitrilo (5 ml). Se calienta la mezcla a 80°C y se trata lentamente con una solución de (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 1,0 g, 3,14 mmoles) en acetonitrilo (3 ml). La temperatura sube a 100°C y se agita la mezcla durante 16 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla hasta aproximadamente 5 ml de volumen total, se introduce en un tubo, se sella y se calienta a 100°C durante una noche. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye con diclorometano y se lava con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (15 ml), agua (15 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 24 g, acetato de etilo del 10 % al 40 % en hexano), obteniéndose el 2-[2-(2-cloro-fenoxi)-3-etoxicarbonil-alilamino]-5,5,5-trifluor-4-metil-pentanoato de metilo (726 mg, 53%) en forma de aceite amarillo.

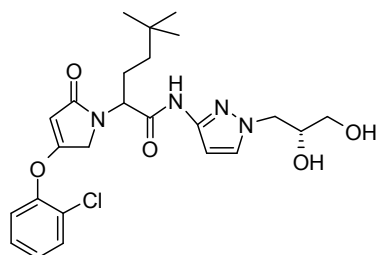
Un tubo sellado de reacción de microondas, que contiene una solución de 2-[2-(2-cloro-fenoxi)-3-etoxicarbonil-alil-amino]-5,5,5-trifluor-4-metil-pentanoato de metilo (726 mg, 1,66 mmoles) en acetonitrilo (5 ml), se calienta en un reactor de microondas a 140°C durante 2,5 h. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica por cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 12 g, acetato de etilo del 10 % al 40 % en hexano), obteniéndose el 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-4-metil-pentanoato de metilo (379 mg, 58% ) en forma de aceite amarillo.

En un matraz se deposita el 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-4-metil-pentanoato de metilo (614 mg, 1,56 mmoles) disuelto en tetrahidrofurano (10 ml). A esta mezcla se le añade a 25°C una solución de hidróxido de litio monohidratado (131 mg, 3,13 mmoles) en agua (10 ml). Se agita la mezcla a 25°C durante 2 h. Pasado este tiempo, se trata la mezcla con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico hasta que pH = 2 y se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-4-metil-pentanoico (575 mg, 98%) en forma de sólido amarillo-anaranjado.

En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón se deposita el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-4-metil-pentanoico (575 mg, 1,52 mmoles) en diclorometano (25 ml). A esta mezcla se le añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (296 µl, 1,67 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (216 mg, 1,59 mmoles) y se agita a 25°C durante 2 h. Pasado este tiempo se añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido según US-2008/0021032, ejemplo 80, 283 mg, 1,83 mmoles) y se agita la mezcla a 25°C durante 16 h. Pasado este tiempo se diluye la mezcla con diclorometano (10 ml), se lava con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (10 ml), agua (10 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 12 g, acetato de etilo del 20 % al 80 % en hexanos) se obtiene la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-4-metil-pentanoico (460 mg, 59%) en forma de espuma amarilla: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 515,1668, observado = 515,1664; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 1,15 (s, 3 H), 1,16 (s, 3 H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,89-2,19 (m, 2 H), 2,30 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,28 (m, 1 H), 4,31 (m, 1 H), 4,90,4,91 (2 x s, 1 H), 5,00 (dd, J = 4,8, 10,9 Hz, 1 H), 6,68 (ancha s, 1 H), 7,20-7,37 (m, 4 H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,65,8,89 (2 x ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 227

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il] amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5-dimetil-hexanoico



En un matraz de presión se hace burbujear el cloruro de hidrógeno gaseoso a través de metanol (10 ml) a 0°C durante ~2 min. Se trata esta solución con el ácido 2-t-butoxicarbonilamino-5,5-dimetil-hexanoico (300 g, 1,16 mmoles) y se calienta a 50°C durante 16 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío y se somete a destilación azeotrópica con acetonitrilo, obteniéndose el 2-amino-5,5-dimetil-hexanoato de metilo, sal clorhidrato (283 mg).

Se trata una suspensión del 2-amino-5,5-dimetil-hexanoato de metilo, sal clorhidrato (100 mg, 0,48 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) con N,N-diisopropiletilamina (113 µl, 0,72 mmoles) y se calienta a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla a 25°C y se le añade otra porción de N,N-diisopropiletilamina (113 µl, 0,72 mmoles) y acetonitrilo (1 ml). Se calienta la mezcla a 80°C y se trata lentamente con una solución de (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 140 mg, 0,43 mmoles) en acetonitrilo (1 ml). Se sube la temperatura a 100°C y se agita la mezcla durante 1 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se diluye con diclorometano, se lava con agua (10 ml), una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 8 g, acetato de etilo del 2 % al 35% en hexanos) se obtiene el 2-[1-(2-cloro-fenoxi)-2-etoxicarbonil-vinilamino]-5,5-dimetil-hexanoato de metilo (66 mg) en forma de aceite transparente incoloro.

Un tubo sellado de reacción de microondas, que contiene una solución del 2-[1-(2-cloro-fenoxi)-2-etoxicarbonil-vinilamino]-5,5-dimetil-hexanoato de metilo (66 mg, 0,16 mmoles) en acetonitrilo (2 ml), se calienta en un reactor de microondas a 140°C durante 1 h, a 160°C durante 1,5 h y a 120°C durante 2 h. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica por cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 8 g, acetato de etilo del 2 % al 35% en hexanos), obteniéndose el 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5-dimetil-hexanoato de metilo (34 mg, 20% del conjunto de los dos pasos) en forma de aceite ligeramente amarillo.

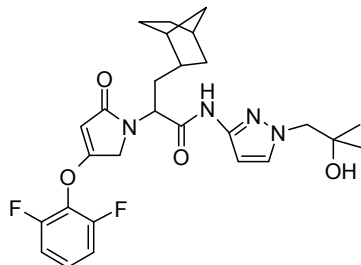
Se deposita en un matraz el 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5-dimetil-hexanoato de metilo (34 mg, 0,093 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml). A esta mezcla se le añade a 25°C una solución de hidróxido de litio monohidratado (8 mg, 0,19 mmoles) en agua (2 ml). Se agita la mezcla a 25°C durante 1,5 h, se trata con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico hasta pH = 2 y se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5-dimetil-hexanoico (32 mg, 98%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón se deposita el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5-dimetil-hexanoico (32 mg, 0,091 mmoles) en diclorometano (3 ml). A esta mezcla se le añade la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (20 µl, 0,10 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (13 mg, 0,096 mmoles) y se agita a 25°C durante 2 h. Pasado este tiempo se le añade la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 21 mg, 0,109 mmoles) y se agita a 25°C durante 16 h. Pasado este tiempo se diluye la mezcla con diclorometano (10 ml), se lava con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (10 ml), agua (10 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 4 g, acetato de etilo del 30 % al 100 % en hexanos) se obtiene la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5-dimetil-hexanoico (14 mg, 29%) en forma de aceite incoloro.

En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón se deposita la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5-dimetil-hexanoico (14 mg, 0,026 mmoles) en metanol (2 ml). A esta mezcla se le añade ácido p-toluenosulfónico monohidratado (1 mg, 0,004 mmoles) y se agita a 25°C durante 16 h. Pasado este período de tiempo se concentra la mezcla con vacío y se purifica por cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 4 g, de acetato de etilo al 100 % a metanol al 40% en acetato de etilo), obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il] amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5-dimetil-hexanoico (10 mg, 77%) en forma de espuma blanca: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup> = 491,2056, observado = 491,2052; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 0,91 (ancha s, 9 H), 1,04-1,35 (m, 2 H), 1,79 (ancha s, 1 H), 1,99 (ancha s, 1 H), 3,38-3,84 (m, 2 H), 3,97-4,29 (m, 4 H), 4,41 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,66 (ancha s, 1 H), 4,86 (ancha s, 1 H), 6,65 (ancha s, 1 H), 7,26 (ancha s, 4 H), 7,47 (ancha s, 1 H), 9,56 (ancha s, 1 H).

**Ejemplo 228**

3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



5 En atmósfera de argón se deposita en un matraz el diclorometano (25 ml) y se le añade una solución 2M de cloruro de oxalilo en diclorometano (4,0 ml, 8,0 mmoles). Se enfría la mezcla a -78°C y se trata lentamente con sulfóxido de dimetilo (846 µl, 11,92 mmoles): se observa desprendimiento de gas. Se agita la mezcla a -78°C durante 20 min. Pasado este tiempo se le añade por goteo una solución de biciclo[2.2.1]hept-2-il-metanol (505 mg, 4,0 mmoles) en diclorometano (15 ml). Se agita la mezcla a -78°C durante 15 min más, se le añade trietilamina (2,2 ml, 15,6 mmoles) y se calienta lentamente la mezcla reaccionante a 0°C. Se trata la mezcla con una solución acuosa 1M de bisulfato sódico (50 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 12 g, acetato de etilo del 3 % al 40 % en hexanos) se obtiene el biciclo[2.2.1]heptano-2-carbaldehído ligeramente contaminado (512 mg).

15 En un matraz de fondo redondo se deposita el éster metílico de la N-(benciloxicarbonil)-α-fosfonoglicina (2,05 g, 6,18 mmoles) en diclorometano (5 ml) y se enfría a 0°C en con un baño de hielo. A esta mezcla se le añade lentamente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (801 µl, 5,36 mmoles) y se agita a 0°C durante 20 min. Se trata la mezcla con una solución de biciclo[2.2.1]heptano-2-carbaldehído (512 mg, 4,12 mmoles) en diclorometano (5 ml). Una vez finalizada la adición se deja calentar la mezcla a 25°C y se agita durante una noche. Se concentra la mezcla con vacío, se disuelve en acetato de etilo (50 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (2 x 25 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash AnaLogix Intelliflash (columna de 25 g, acetato de etilo del 15 % al 34 % en hexanos) se obtiene el 2-benciloxicarbonilamino-3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-acrilato de metilo (491 mg, 36%) en forma de aceite transparente incoloro.

25 Se depositan en un matraz el 2-benciloxicarbonilamino-3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-acrilato de metilo (491 mg, 1,49 mmoles) y metanol (15 ml). A esta mezcla se le añade paladio al 10 % sobre carbón activo (60 mg) y se conecta este matraz con un balón lleno de hidrógeno. Se mantiene la mezcla en agitación a 25°C durante 1 h, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío, obteniéndose el 2-amino-3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-propionato de metilo (206 mg, 70%) en forma de sólido blanco.

30 En un matraz de fondo redondo se depositan el 2-amino-3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-propionato de metilo (206 mg, 1,04 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (390 µl, 2,24 mmoles) y 4-bromo-3-(2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 36, 390 mg, 2,24 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Se divide esta mezcla en dos porciones de 5 ml, que se introducen en dos tubos de reacción de microondas, se sellan y se calientan en un reactor de microondas a 140°C durante 1 h. Se reúnen los contenidos de los dos tubos de reacción, se concentran con vacío, se diluyen con diclorometano (20 ml), se lavan con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (10 ml), una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 12 g, acetato de etilo del 15 % al 30 % en hexanos) se obtiene el 3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (87 mg, 15%) en forma de aceite amarillo.

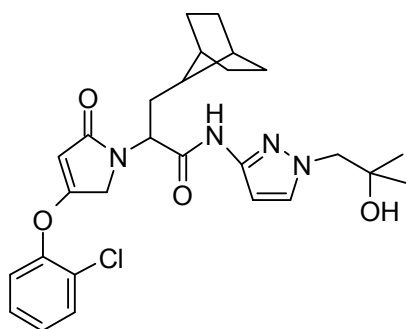
35 Se deposita en un matraz el 3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (87 mg, 0,22 mmoles) disuelto en tetrahidrofurano (3 ml). A esta mezcla se le añade a 25°C una solución de hidróxido de litio monohidratado (19 mg, 0,44 mmoles) en agua (3 ml) y se agita a 25°C durante 1 h. Se trata la mezcla con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico hasta pH = 2 y se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (73 mg, 87%) en forma de sólido amarillo.

45 En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón se deposita el ácido 3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (73 mg, 0,19 mmoles) en diclorometano (5 ml). A esta mezcla se le añaden la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (38 µl, 0,21 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0,20 mmoles) y se agita a 25°C durante 2 h. Pasado este período de tiempo se añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-

propan-2-ol (obtenido del modo descrito en US-2008/0021032, ejemplo 80, 36 mg, 0,23 mmoles) y se agita a 25°C durante 16 h. Pasado este tiempo se diluye la mezcla con diclorometano (10 ml) y se lava con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (10 ml), agua (10 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 12 g, acetato de etilo del 40 % al 80 % en hexanos) se obtiene la 3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (40 mg, 40%) en forma de sólido ligeramente anaranjado en forma de mezcla de diastereómeros: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>F<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 515,2465, observado = 515,2464; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,05 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,10-2,10 (m, 11 H), 2,15 (ancha s, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,28 (d, J = 19,3 Hz, 1 H), 4,57-4,65 (m, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 472-486 (2 x m, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 6,41-6,49 (m, 1 H), 7,29-7,51 (m, 3 H), 7,54 (s, 1 H), 10,81 (2 x s, 1 H).

#### Ejemplo 229

3-biciclo[2.2.1]hept-7-il-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



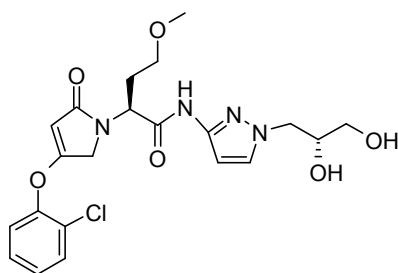
Dentro de una solución de tetrahidrofurano se raspa el litio metálico (78 mg, 11,2 mmoles) para eliminar la capa exterior y en atmósfera de argón se añade a una solución de 4,4'-tert-butyl-bifenilo (2,67 g, 10,02 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml). Se enfría la mezcla a 0°C y con el tiempo se forma una coloración verde azulada. Pasadas 3 h, todo el litio metálico se ha disuelto y se trasvasa la mezcla con una cánula a una mezcla a -78°C de 7-bromobiciclo[2.2.1]heptano (1,0 g, 5,71 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se vuelve incolora, después vira al rojo y se agita a -78°C durante 30 min. Después se vierte rápidamente la mezcla sobre hielo seco recién triturado. Se deja calentar la mezcla roja resultante a 25°C y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en éter de dietilo (30 ml) y se extrae con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (2 x 15 ml). Se reúnen los extractos acuosos, se acidifican con ácido clorhídrico concentrado y se extraen con éter de dietilo (3 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido biciclo[2.2.1]hept-7-il-acético (554 mg, 63%)

Se depositan en un matraz el ácido biciclo[2.2.1]hept-7-il-acético (554 mg, 3,95 mmoles), éter de dietilo (20 ml) y metanol (5 ml) y se enfrían a 0°C con un baño de hielo. Se trata la mezcla por goteo con una solución 2M de (trimetilsilil)diazometano en éter de dietilo (3,95 ml, 7,9 mmoles). Una vez finalizada la adición, se calienta la mezcla a 25°C y se agita durante 1 h. Se concentra la mezcla con vacío, obteniéndose el biciclo[2.2.1]hept-7-il-acetato de metilo (rendimiento teórico = 3,95 mmoles) que se emplea en bruto. Se añade por goteo el biciclo[2.2.1]hept-7-il-acetato de metilo (3,95 mmoles) en éter de dietilo (10 ml) a una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (224 mg, 5,9 mmoles) en éter de dietilo (20 ml) enfriada a 0°C. Se agita la mezcla a 0°C durante 3 h más, se trata con una solución saturada de sulfato sódico (15 ml) y se extrae con éter de dietilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 12 g, acetato de etilo del 20 % al 40% en hexanos), obteniéndose el biciclo[2.2.1]hept-7-il-metanol (180 mg, 36%).

En atmósfera de argón se depositan en un matraz el diclorometano (10 ml) y una solución 2M de cloruro de oxalilo en diclorometano (1,43 ml, 2,85 mmoles) enfriada a -78°C. A esta mezcla se le añade lentamente el sulfóxido de dimetilo (303 µl, 4,26 mmoles) y se observa desprendimiento de gas. Se agita la mezcla a -78°C durante 30 min. Pasado este tiempo se le añade por goteo una solución de biciclo[2.2.1]hept-7-il-metanol (180 mg, 1,43 mmoles) en diclorometano (5 ml). Se agita la mezcla a -78°C durante 15 min más, se le añade trietilamina (784 µl, 5,58 mmoles), se calienta lentamente la mezcla reaccionante a 0°C y se agita durante 1 h. Pasado este tiempo se trata la mezcla con una solución acuosa 1M de bisulfato sódico (15 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash con un sistema AnaLogix IntelliFlash (columna de 4 g, 10% acetato de etilo/hexanos) se obtiene el biciclo[2.2.1]heptano-7-carbaldehído (170 mg, 96%).

En un matraz de fondo redondo se deposita el éster metílico de la N-(benciloxicarbonil)-α-fosfonoglicina (680 mg, 2,05 mmoles) en diclorometano (5 ml) y se enfría a 0°C con un baño de hielo. A esta mezcla se le añade lentamente

- 5 el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (266 µl, 1,78 mmoles) y se agita a 0°C durante 20 min. Se trata la mezcla con una solución de bicyclo[2.2.1]heptano-7-carbaldehído (170 mg, 1,36 mmoles) en diclorometano (5 ml). Una vez finalizada la adición, se deja calentar la mezcla a 25°C y se agita durante una noche. Se concentra la mezcla con vacío, se recoge el residuo en acetato de etilo (50 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (2 x 25 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 4 g, acetato de etilo del 5 % al 20 % en hexanos) se obtiene el 2-benciloxicarbonilamino-3-bicyclo[2.2.1]hept-7-il-acrilato de metilo (150 mg, 33%) en forma de aceite transparente incoloro.
- 10 Se depositan en un matraz el 2-benciloxicarbonilamino-3-bicyclo[2.2.1]hept-7-il-acrilato de metilo (130 mg, 0,40 mmoles) y metanol (5 ml). A la mezcla se le añade paladio al 10 % sobre carbón activo (15 mg) y se une el matraz con un balón que contiene hidrógeno. Se mantiene la mezcla en agitación a 25°C durante 1 h. Pasado este tiempo se filtra la mezcla a través de Celite y se concentra con vacío, obteniéndose el 2-amino-3-bicyclo[2.2.1]hept-7-il-propionato de metilo en bruto (100 mg) que se emplea sin purificación.
- 15 Se trata una suspensión del 2-amino-3-bicyclo[2.2.1]hept-7-il-propionato de metilo (78 mg, 0,40 mmoles (teóricos)) en acetonitrilo (3 ml) con N,N-diisopropiletilamina (103 µl, 0,59 mmoles) y (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 125 mg, 0,40 mmoles). Se calienta la mezcla a 100°C durante 2 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se recoge en diclorometano y se lava con agua (10 ml), una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 4 g, acetato de etilo del 5 % al 30 % en hexanos) se obtiene el 4-(2-bicyclo[2.2.1]hept-7-il-1-metoxicarbonil-etilamino)-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (83 mg) en forma de aceite ligeramente amarillo.
- 25 Un tubo de reacción de microondas sellado, que contiene una solución de 4-(2-bicyclo[2.2.1]hept-7-il-1-metoxicarbonil-etilamino)-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (83 mg, 0,19 mmoles) en acetonitrilo (2 ml), se calienta en un reactor de microondas a 150°C durante 6 h. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica por cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 4 g, acetato de etilo del 5 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el 3-bicyclo[2.2.1]hept-7-il-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (35 mg, 23%, del conjunto de los dos pasos) en forma de aceite amarillo.
- 30 Se deposita en un matraz el 3-bicyclo[2.2.1]hept-7-il-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionato de metilo (35 mg, 0,089 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml). A esta mezcla se le añade a 25°C una solución de hidróxido de litio monohidratado (8 mg, 0,18 mmoles) en agua (2 ml) y se agita a 25°C durante 1,5 h. Se trata la mezcla con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico hasta pH = 2 y se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido 3-bicyclo[2.2.1]hept-7-il-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (32 mg, 97%) en forma de sólido blanco.
- 35 En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón se deposita el ácido 3-bicyclo[2.2.1]hept-7-il-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiónico (32 mg, 0,085 mmoles) en diclorometano (5 ml). A esta mezcla se le añaden la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (16 µl, 0,094 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (12 mg, 0,089 mmoles) y se agita a 25°C durante 2 h. Pasado este tiempo se añade el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido del modo descrito en US-2008/0021032, ejemplo 80, 16 mg, 0,102 mmoles) y se agita a 25°C durante 16 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (10 ml), se lava con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (10 ml), agua (10 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 4 g, acetato de etilo del 20 % al 80 % en hexanos) se obtiene la 3-bicyclo[2.2.1]hept-7-il-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (27 mg, 61%) en forma de espuma amarilla: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup> = 513,2263, observado = 513,2263; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 1,15 (s, 6 H), 1,15-1,31 (m, 4 H), 1,43-1,59 (m, 3 H), 1,65 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 1,70-1,87 (m, 1 H), 1,90-2,09 (m, 3 H), 2,80 (ancha s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,16 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,76 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 4,89 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 7,17-7,25 (m, 1 H), 7,27-7,37 (m, 3 H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,74 (ancha s, 1 H).
- 55 Ejemplo 230  
(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-metoxi-butiramida



Se depositan en un matraz el ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-metoxi-butírico (500 mg, 1,41 mmoles), éter de dietilo (20 ml) y metanol (5 ml) y se enfrían a 0°C con un baño de hielo. A esta mezcla se le añade por goteo una solución 2M de (trimetilsilil)diazometano en éter de dietilo (1,41 ml, 2,82 mmoles). Se agita la mezcla y se calienta a 25°C. Se concentra la mezcla, obteniéndose el (S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-metoxi-butirato de metilo (489 mg, 94%) en forma de sólido blanco.

Se trata una mezcla de (S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-metoxi-butirato de metilo (200 mg, 0,54 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) con N,N-diisopropiletilamina (94 µl, 0,54 mmoles) y se calienta a 50°C durante 2 h. A esta mezcla se le añade otra porción de la N,N-diisopropiletilamina (100 µl) y se calienta a 70°C durante 8 h. Pasado este tiempo se trata la mezcla con el (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 172 mg, 0,54 mmoles), se aumenta la temperatura a 100°C y se agita durante 2 h. Por purificación mediante cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 8 g, acetato de etilo del 5 % al 40 % en hexanos) se obtiene el 3-(2-cloro-fenoxi)-4-((S)-3-metoxi-1-metoxicarbonil-propilamino)-but-2-enoato de etilo (112 mg).

Un tubo sellado de reacción en microondas, que contiene una solución de 3-(2-cloro-fenoxi)-4-((S)-3-metoxi-1-metoxicarbonil-propilamino)-but-2-enoato de etilo (112 mg, 0,29 mmoles) en acetonitrilo (2 ml), se calienta en un reactor de microondas a 130°C durante 2 h, a 150°C durante 2 h y a 160°C durante 3 h. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica por cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 8 g, acetato de etilo del 20 % al 70 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metoxi-butirato de metilo (71 mg, 39% en el conjunto de los dos pasos) en forma de aceite transparente incoloro.

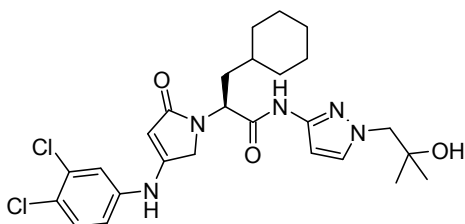
Se deposita en un matraz el (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metoxi-butirato de metilo (71 mg, 0,21 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml). A esta mezcla se le añade a 25°C una solución de hidróxido de litio monohidratado (18 mg, 0,42 mmoles) en agua (3 ml) y se agita a 25°C durante 1,5 h. Se trata la mezcla con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico hasta pH =2 y se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metoxi-butírico (32 mg, 98%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón se deposita el ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metoxi-butírico (62 mg, 0,19 mmoles) en diclorometano (5 ml). A esta mezcla se le añaden la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (37 µl, 0,21 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0,20 mmoles) y se agita a 25°C durante 2 h. Pasado este período de tiempo se añade la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 45 mg, 0,23 mmoles) y se agita a 25°C durante 16 h. Pasado este tiempo se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (10 ml), se lava con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (10 ml), agua (10 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 4 g, acetato de etilo del 50 % al 100 % en hexanos) se obtiene la (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-4-metoxi-butiramida (26 mg, 27%) en forma de aceite incoloro.

En un matraz de fondo redondo en atmósfera de argón se deposita la (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-4-metoxi-butiramida (26 mg, 0,051 mmoles) disuelta en metanol (3 ml). Se trata esta mezcla con ácido p-toluenosulfónico monohidratado (1,5 mg, 0,008 mmoles) y se agita a 25°C durante 16 h. Pasado este período de tiempo se concentra la mezcla con vacío y se purifica por cromatografía flash AnaLogix IntelliFlash (columna de 4 g, de acetato de etilo al 100 % a metanol al 5 % en acetato de etilo), obteniéndose la (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-metoxi-butiramida (22 mg, 92%) en forma de espuma ligeramente amarilla: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup> = 465,1536, observado = 465,1536; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 2,06 (ancha s, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,22-3,31 (m, 4 H), 3,67-3,78 (m, 1 H), 3,78-3,90 (m, 1 H), 4,07 (dd, J = 13,6, 3,9 Hz, 1 H), 4,27 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,50 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,69 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,79-4,88 (m, 1 H), 4,92 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,30-7,40 (m, 1 H), 7,41-7,55 (m, 3 H), 7,64 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 10,64 (s, 1 H).

#### Ejemplo 231

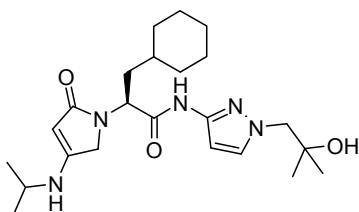
(S)-3-ciclohexil-2-[4-(3,4-dicloro-fenilamino)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



Se calienta a reflujo una solución de (S)-3-ciclohexil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 24, 289 mg, 0,70 mmoles) y 3,4-dicloroanilina (119 mg, 0,73 mmoles) en benceno (12,5 ml) en presencia de una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (16 mg, 0,09 mmoles) durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se diluye con éter de petróleo, provocando la precipitación del producto. Se filtra el producto sólido y se lava con diclorometano, obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3,4-dicloro-fenilamino)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (105 mg, 28%) en forma de polvo blanco: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{26}H_{33}Cl_2N_5O_3$   $[M+H]^+$  = 534,2036, observado = 534,2033; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,81-1,01 (m, 2 H), 1,04 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,08-1,29 (m, 4 H), 1,52-1,86 (m, 7 H), 3,89 (s, 2 H), 4,04 (d, J = 17,3 Hz, 1 H), 4,52 (d, J = 17,3 Hz, 1 H), 4,87 (dd, J = 9,7, 5,7 Hz, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 6,43 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,49-7,57 (m, 2 H), 9,46 (s, 1 H), 10,73 (s, 1 H).

#### Ejemplo 232

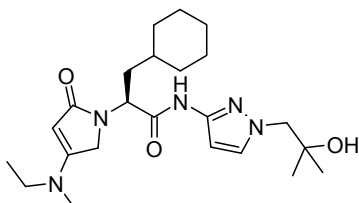
(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropilamino-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



A una solución agitada de la (S)-3-ciclohexil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (obtenida en el ejemplo 24, 100 mg, 0,26 mmoles) en benceno (5 ml) se le añaden la isopropilamina (15 mg, 0,26 mmoles) y ácido acético glacial (1 ml). Se agita la mezcla a 100°C durante 30 min. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g, mezcla 97:3 de acetato de etilo/metanol), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropilamino-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (30,0 mg, 27%) en forma de sólido anaranjado: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{23}H_{37}N_5O_3$   $[M]^+$  = 431, observado = 432  $[M+H]^+$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,76-1,02 (m, 3 H), 1,04 (ancha s, 3 H), 1,05 (ancha s, 3 H), 1,07-1,25 (m, 10 H), 1,49-1,83 (m, 6 H), 3,24-3,33 (m, 1 H), 3,74 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 4,24 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 4,41 (s, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,71-4,82 (m, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 6,75 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 10,57 (s, 1 H).

#### Ejemplo 233

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(etil-metil-amino)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida

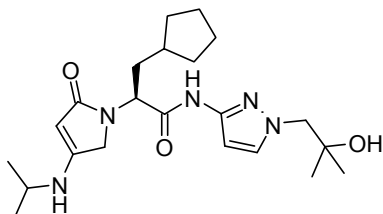


A una solución agitada de la (S)-3-ciclohexil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (obtenida en el ejemplo 24, 100 mg, 0,26 mmoles) en benceno (5 ml) se le añaden la N-etilmetilamina (75 mg, 1,28 mmoles) y ácido acético glacial (1 ml). Se agita la mezcla a 100°C durante 30 min. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g, mezcla 97:3 de acetato de etilo/metanol), obteniéndose la (S)-3-ciclohexil-2-[4-(etil-metil-amino)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (44 mg, 40%) en forma de sólido amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para  $C_{23}H_{37}N_5O_3$   $[M]^+$  = 431, observado = 432  $[M+H]^+$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,78-0,99 (m, 2 H), 0,99-1,24 (m, 14 H), 1,50-1,84 (m, 6 H), 2,80 (s, 3 H),

3,18 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,96 (d, J = 16,9 Hz, 1 H), 4,38 (d, J = 16,9 Hz, 1 H), 4,48 (s, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,80 (dd, J = 10,4, 5,0 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 10,57 (s, 1 H).

#### Ejemplo 234

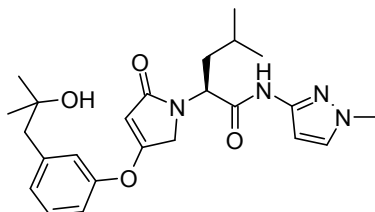
5 (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropilamino-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



10 A una solución agitada de la (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (obtenida del modo descrito en el ejemplo 15, 100 mg, 0,27 mmoles) en benceno (5 ml) se le añaden la isopropilamina (16 mg, 0,27 mmoles) y ácido acético glacial (1 ml). Se agita la mezcla a 100°C durante 30 min. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash ISCO (columna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g; mezcla 95:5 de acetato de etilo/metanol), obteniéndose la (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropilamino-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (40 mg, 37%) en forma de sólido amarillo: LR-EM-ES m/z calculado para C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> = 417, observado = 418 [M+H]<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,04 (ancha s, 3 H), 1,05 (ancha s, 3 H), 1,10 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 1,15-1,34 (m, 2 H), 1,39-1,82 (m, 9 H), 3,24-3,33 (m, 1 H), 3,77 (d, J = 16,9 Hz, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 4,24 (d, J = 16,9 Hz, 1 H), 4,41 (s, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,66-4,74 (m, 1 H), 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,60 (s, 1 H).

#### 20 Ejemplo 235

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido del (S)-2-{4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico



25 A una solución de bromuro de metil-magnesio (3 M, 12 ml, 36,06 mmoles) enfriada a 0°C se le añade el tetrahidrofurano (10 ml) y (3-hidroxi-fenil)-acetato de metilo (1 g, 6,01 mmoles) disuelto en tetrahidrofurano (5 ml). Se calienta la mezcla resultante a temperatura ambiente, se agita durante 30 min y se vierte cuidadosamente sobre una mezcla bifásica de acetato de etilo y agua. Se acidifica la fase acuosa (pH = 1) con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenol (1 g, 100%) en forma de sólido blanco.

30 Un tubo sellado, que contiene una mezcla de 3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenol (1,00 g, 6,01 mmoles), 2-butinoato de etilo (4,00 g, 36,06 moles) y carbonato potásico (0,830 g, 6,01 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml), se calienta a 80°C durante 3,75 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se filtra. Se lavan los sólidos con una pequeña cantidad de tetrahidrofurano, se recogen los líquidos filtrados, se reúnen y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 0 % al 30 % en hexanos), obteniéndose el (E)-3-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-but-2-enoato de etilo (1,41 g, 84%) en forma de aceite incoloro.

35 A una mezcla agitada del (E)-3-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-but-2-enoato de etilo (1,35 g, 4,87 mmoles) en diclorometano (85 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (0,94 g, 5,57 mmoles) y 2,2'-azobis(2,4'-dimetilvaleronitrilo) (0,126 g, 0,51 mmoles). Se agita la mezcla a reflujo durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 30 % en hexanos). Se disuelve el compuesto intermedio resultante de la anterior purificación en acetonitrilo (50 ml) y se trata con éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (0,51 g, 5,32 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (1,8 ml, 9,85 mmoles). Se introduce la mezcla resultante en un tubo, que se sella, se calienta a 90°C durante 3,5 h, se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y agua.

40 Se recoge la fase orgánica, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo obtenido en tetrahidrofurano (5 ml), se trasvasa a un reactor de microondas Emry Optimizer y se calienta en reactor de microondas a 160°C, durante 4 h. Se enfría la mezcla y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 30 al 100 % en hexanos), obteniéndose el (S)-

45



2-{4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoato de metilo (0,49 g, 27%) en forma de aceite incoloro.

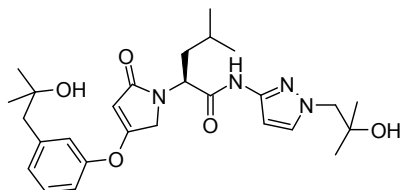
5 A una solución del (S)-2-{4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoato de metilo (0,480 g, 1,28 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se le añade el hidróxido de litio monohidratado (0,058 g 1,35 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se lava con éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (pH <2) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se precipita el residuo en diclorometano con un exceso de hexanos, obteniéndose el ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (0,410 g, 89%), en forma de sólido blanco mate.

15 A una solución del ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (0,100 g, 0,28 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añaden a 0°C la 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (0,040 g, 0,41 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,110 g, 0,85 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,180 g, 0,41 mmoles). Se deja calentar la mezcla lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se recoge la fase orgánica y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice acetato de etilo del 30 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (0,075 g, 62%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{24}H_{32}N_4O_4$   $[M+H]^+$  = 441,2497, observado = 441,2497; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 0,92-1,01 (m, 6 H), 1,24 (s, 6 H), 1,40-1,69 (m, 2 H), 1,68-1,97 (m, 2 H), 2,78 (s, 2 H), 3,82 (ancha s, 3 H), 4,07 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,27 (d, J = 17,5 Hz, 1 H), 4,79-4,94 (m, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 6,60 (ancha s, 1 H), 7,07 (ancha s, 2 H), 7,14 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,30-7,40 (m, 2 H), 8,55 (ancha s, 1 H).

25

#### Ejemplo 236

[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico

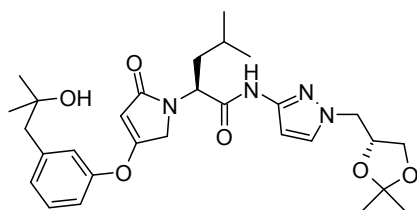


30 A una solución del ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 235, 0,159 g, 0,44 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añaden a 0°C el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/ 021032, ejemplo 80, 0,102 g, 0,66 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,312 g, 2,41 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,778 g, 1,76 mmoles). Se deja calentar la mezcla lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 48 h. Se concentra la mezcla con vacío, se recoge el residuo en acetato de etilo, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna ISCO (Silicycle 40 g, acetato de etilo del 10 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (0,060 g, 30%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{27}H_{38}N_4O_5$   $[M+H]^+$  = 499,2915, observado = 499,2915; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 0,83-0,97 (m, 6 H), 1,06 (ancha s, 12 H), 1,36-1,63 (m, 2 H), 1,66-1,86 (m, 1 H), 2,68 (s, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,18 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,68 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,84-4,94 (m, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 7,07-7,19 (m, 3 H), 7,27-7,42 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

45

#### Ejemplo 237

[1-(R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico

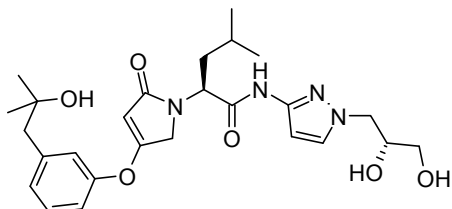


5 A una solución del ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 235, 0,159 g, 0,44 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añaden a 0°C la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,129 g, 0,65 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,312 g, 2,41 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-

10 tris(dimetilamino)fosfonio (0,778 g, 1,76 mmoles). Se deja calentar la mezcla lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 48 h. Se evaporan los disolventes con vacío. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava la mezcla resultante con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Inicialmente se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice acetato de etilo del 10 % al 100 % en hexanos). Después se purifica por HPLC en fase inversa (columna C<sub>18</sub>, 20X150 mm y gradiente de agua del 45 al 100 % en acetonitrilo, con un caudal de 30 ml/min), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (0,181 g, 76%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 541,3021, observado = 541,3017; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,05 (s, 6 H), 1,24 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 1,36-1,64 (m, 2 H), 1,63-1,80 (m, 1 H), 2,67 (s, 2 H), 3,73 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,4, 6,3 Hz, 1 H), 4,03-4,14 (m, 2 H), 4,17 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,28-4,37 (m, 1 H), 4,36 (s, 1 H), 4,55 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,87 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,03-7,17 (m, 3 H), 7,24-7,41 (m, 1 H), 7,59 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

#### Ejemplo 238

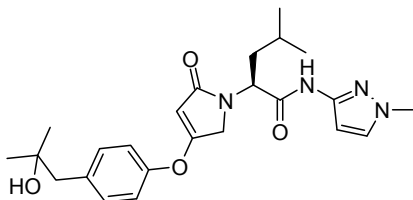
20 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico



25 Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 237, 0,175 g, 0,32 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) con ácido clorhídrico (1 M, 1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se neutraliza con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos de acetato de etilo, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (0,097 g, 61%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 501,2708, observado = 501,2705; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,06 (s, 6 H), 1,36-1,65 (m, 2 H), 1,65-1,83 (m, 1 H), 2,68 (s, 2 H), 3,19-3,33 (m, 2 H), 3,78 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,5, 3,8 Hz, 1 H), 4,18 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,56 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,87 (dd, J = 11,0, 4,7 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,06-7,19 (m, 3 H), 7,28-7,43 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1H).

#### Ejemplo 239

40 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico



45 A una solución de bromuro de metil-magnesio (3 M, 14 ml, 39,94 mmoles) enfriada a 0°C se le añade tetrahidrofurano (10 ml) y una solución de la 1-(4-hidroxi-fenil)-propan-2-ona (1 g, 6,66 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml). Se calienta la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. A continuación se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y agua. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 1N (pH = 1). Se separa la fase orgánica y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en un pequeño volumen de tetrahidrofurano y se trata la mezcla con un exceso de hexanos. Esto provoca la precipitación del producto, el 4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenol (0,85 g, 77%) en forma de sólido blanco.

A una mezcla agitada del 4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenol (0,850 g, 5,11 mmoles) y 2-butinoato de etilo (3,45 g, 30,66 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añade el carbonato potásico (0,710 g, 5,11 mmoles). En un tubo sellado se calienta la mezcla a 80°C durante 5,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se aíslan los sólidos por filtración y se lava con una pequeña cantidad de tetrahidrofurano. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo del 0 % al 30 % en hexanos), obteniéndose el (E)-3-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-but-2-enoato de etilo (1,16 g, 81%) en forma de aceite viscoso incoloro.

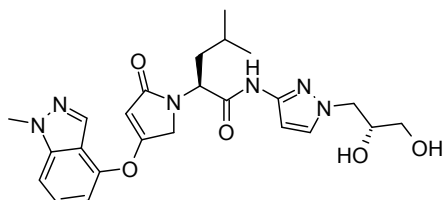
Se trata una solución del (E)-3-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-but-2-enoato de etilo (0,500 g, 1,80 mmoles) en diclorometano (40 ml) con N-bromosuccinimida (0,350 g, 1,97 mmoles) y 2,2'-azobis(2,4'-dimetilvaleronitrilo) (0,045 g, 0,18 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. Se calienta la mezcla a reflujo durante 5 h, se enfría y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 0 % al 30 % en hexanos) para obtener el compuesto intermedio (E)-4-bromo-3-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-but-2-enoato de etilo en acetonitrilo (20 ml) con el éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (0,21 g, 2,17 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,510 g, 3,95 mmoles). Se introduce la mezcla resultante en un tubo, que se sella, se calienta a 90°C durante una noche, se enfría y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se recoge la fase orgánica, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (aproximadamente 5 ml) y se calienta a 160°C durante 6 h en un tubo sellado. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 30 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (0,180 g, 27%) en forma de sólido ceroso blanco mate.

Se trata una solución del (S)-2-[4-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (0,150 g, 0,40 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) con hidróxido de litio monohidratado (0,017 g 0,40 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,75 h y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 1N (pH = 1) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,120 g, 83%) en forma de sólido blanco.

Se trata a 0°C una solución del ácido (S)-2-[4-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,100 g, 0,28 mmoles) en diclorometano (10 ml) con 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (0,040 g, 0,41 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,110 g, 0,85 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,180 g, 0,41 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 2,5 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se recoge la fase orgánica, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice acetato de etilo del 30 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,09 g, 74%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 441,2497, observado = 441,2497; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,06 (s, 6 H), 1,38-1,51 (m, 1 H), 1,51-1,63 (m, 1 H), 1,67-1,79 (m, 1 H), 2,67 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 4,17 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,33 (s, 1 H), 4,54 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,87 (dd, J = 10,7, 4,9 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,70 (s, 1 H).

#### Ejemplo 240

[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[4-(1-metil-1H-indazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico



Un tubo sellado, que contiene una mezcla de 1-metil-1H-indazol-4-ol (0,130 g, 0,88 mmoles), 2-butinoato de etilo (0,59 g, 5,26 mmoles), una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina y carbonato potásico (0,120 g, 0,88 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml), se calienta a 80°C durante 14 h. Se filtra la mezcla reaccionante. Se lavan los sólidos con una pequeña cantidad de tetrahidrofurano, se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice acetato de etilo del 0 % al 40 % en hexanos), obteniéndose el (E)-3-(1-metil-1H-indazol-4-iloxi)-but-2-enoato de etilo (0,170 g, 74%) en forma de aceite viscoso marrón.

Se trata una mezcla de (E)-3-(1-metil-1H-indazol-4-iloxi)-but-2-enoato de etilo (0,110 g, 0,42 mmoles) en diclorometano (30 ml) en atmósfera de nitrógeno con N-bromosuccinimida (0,082 g, 0,46 mmoles) y una cantidad catalítica de 2,2'-azobis(2,4'-dimetilvaleronitrilo). Se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 14 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(1-metil-1H-indazol-4-iloxi)-but-2-enoato de etilo (0,073 g, 51%) en forma de aceite.

Un tubo sellado, que contiene una mezcla del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (0,043 g, 0,24 mmoles), (E)-4-bromo-3-(1-metil-1H-indazol-4-iloxi)-but-2-enoato de etilo (0,073 g, 0,22 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,070 g, 0,54 mmoles) en acetonitrilo (6 ml), se calienta a 90°C durante 18 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, éter de dietilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[(E)-3-etoxicarbonil-2-(1-metil-1H-indazol-4-iloxi)-alilamino]-4-metil-pentanoato de metilo (0,055 g, 66%).

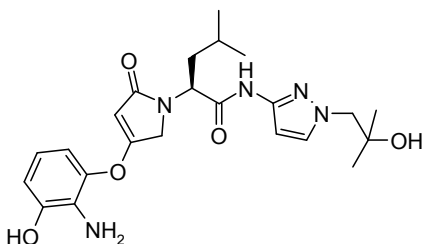
Un reactor sellado de microondas Emry Optimizer, que contiene una solución de (S)-2-[(E)-3-etoxicarbonil-2-(1-metil-1H-indazol-4-iloxi)-alilamino]-4-metil-pentanoato de metilo (0,055 g, 0,14 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml), se calienta en un reactor de microondas a 160°C durante 5,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice acetato de etilo del 0 % al 60 % en hexanos), obteniéndose el (S)-4-metil-2-[4-(1-metil-1H-indazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidropirrol-1-il]-pentanoato de metilo (0,033 g, 67%).

Se trata una solución del (S)-4-metil-2-[4-(1-metil-1H-indazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoato de metilo (30 mg, 0,08 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) con hidróxido de litio monohidratado (3,6 mg, 0,08 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 h y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 1N (pH = 1), y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido (S)-4-metil-2-[4-(1-metil-1H-indazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico en forma de sólido blanco mate. Se trata a 0°C una mezcla del ácido (S)-4-metil-2-[4-(1-metil-1H-indazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico en diclorometano (5 ml) con 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 0,025 g, 0,13 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,033 g, 0,26 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,056 g, 0,13 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 3,5 h. Se reparte la mezcla entre diclorometano y agua. Se recoge la fase orgánica, se concentra con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 20 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[4-(1-metil-1H-indazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,025 g, 57%) en forma de sólido blanco mate.

Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[4-(1-metil-1H-indazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,025 g, 0,05 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) con ácido clorhídrico acuoso 1M (1 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se basifica la fase acuosa con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico y se extrae con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, tetrahidrofurano del 0 % al 40 % en acetato de etilo), obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[4-(1-metil-1H-indazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,013 g, 56%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 483,2351, observado = 483,235; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,59 (ancha s, 1 H), 1,69-1,97 (m, 2 H), 2,72 (ancha s, 2 H), 3,56 (dd, J = 11,8, 4,8 Hz, 1 H), 3,68 (dd, J = 11,8, 3,3 Hz, 1 H), 4,06-4,16 (m, 5 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,48 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,88 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,66 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,29-7,43 (m, 4 H), 7,96 (s, 1 H), 9,39 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 241

[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-amino-3-hidroxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidropirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



A una mezcla de 2-amino-benceno-1,3-diol, clorhidrato (4,20 g, 33,6 mmoles) y ortoformiato de trietilo (25 ml) se le añade ácido sulfúrico concentrado (3 gotas). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 3 h, se enfría y se deja en reposo a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla con vacío, se diluye el residuo con acetato de etilo (200 ml) y se lava la solución de acetato de etilo con agua (200 ml) y salmuera (100 ml). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con acetato de etilo (200 ml), se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por recristalización en acetato de etilo se obtiene el benzooxazol-4-ol (1,27 g, 28%) en forma de sólido cristalino amarillo.

Un tubo sellado, que contiene una mezcla agitada de benzooxazol-4-ol (0,388 g, 2,87 mmoles), 2-butinoato de etilo (1,93 g, 17,2 mmoles), una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina y carbonato potásico (0,595 g, 4,30 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml), se calienta a 80°C durante 2 h. Se filtra la mezcla reaccionante, se recoge el líquido filtrado y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna ISCO (Silicycle 40 g, acetato de etilo del 2 % al 15 % en hexanos), obteniéndose el (E)-3-(benzooxazol-4-iloxi)-but-2-enoato de etilo (710 mg, 100%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

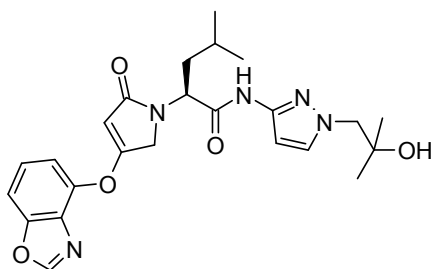
A una solución del (E)-3-(benzooxazol-4-iloxi)-but-2-enoato de etilo (1,7 g, 1,27 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añaden en atmósfera de nitrógeno la N-bromosuccinimida (0,249 g, 1,40 mmoles) y 2,2'-azobis(2,4'-dimetilvaleronitrilo) (0,032 g, 0,13 mmoles). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante una noche, se enfría a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO Combiflash (columna Silicycle de 100 g, (mezcla 9:9:2 de diclorometano:hexano:acetato de etilo) del 0 al 60 % en hexanos), obteniéndose el (E)-3-(benzooxazol-4-iloxi)-4-bromo-but-2-enoato de etilo (0,300 g, 17%) en forma de sólido blanco.

Un tubo sellado, que contiene una solución del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (0,209 g, 1,15 mmoles), (E)-3-(benzooxazol-4-iloxi)-4-bromo-but-2-enoato de etilo (0,341 g, 1,05 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,288 g, 2,21 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), se calienta a 100°C durante 5 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se le añade acetato de etilo. Se filtra la mezcla resultante y se lava el líquido filtrado sucesivamente con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, agua y salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (5 ml). En un reactor de microondas Emry Optimizer sellado se calienta la solución resultante en el microondas a 160°C durante 3 h, se enfría y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash ISCO (Silicycle 40 g, acetato de etilo del 5 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(benzooxazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (0,140 g, 39%) en forma de sólido amarillo oscuro.

A una solución de (S)-2-[4-(benzooxazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (0,140 g, 0,41 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (10 ml) se le añade hidróxido de litio monohidratado (0,033 g, 0,77 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,25 h y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 1N (pH <2) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se trata el residuo resultante con acetonitrilo y diclorometano/hexanos, formándose un precipitado amarillo. Se aísla el precipitado por filtración y se disuelve en N,N-dimetilformamida (2 ml). Se trata esta mezcla a 0°C con 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 0,021 g, 0,14 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,035 g, 0,27 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,060 g, 0,14 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Se concentra la mezcla con vacío y se disuelve el residuo resultante en acetato de etilo. Se lava la fase de acetato de etilo con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC en fase inversa (columna C<sub>18</sub>, 20X150 mm, gradiente de acetonitrilo del 40 % al 100 % en agua), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-amino-3-hidroxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,007 g, 16%) en forma de sólido amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 458,2398, observado = 458,2397; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,88 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,03 (ancha s, 3 H), 1,04 (ancha s, 3 H), 1,38-1,60 (m, 2 H), 1,62-1,80 (m, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 4,18 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,47-4,60 (m, 3 H), 4,62 (s, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,87 (dd, J = 10,6, 4,5 Hz, 1 H), 6,38-6,45 (m, 2 H), 6,54 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1 H), 6,59 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

#### Ejemplo 242

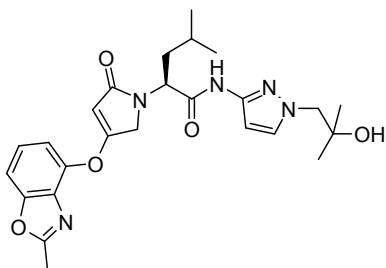
[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido(S)-2-[4-(benzooxazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una solución del (S)-2-[4-(benzooxazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 241, 0,137 g, 0,40 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (10 ml) con hidróxido de litio monohidratado (0,033 g 0,77 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,25 h. Se concentra la mezcla con vacío, se trata el residuo con acetonitrilo y se concentra con vacío (se repite 2 veces más). Se trata el residuo con N,N-dimetilformamida y a esta mezcla se le añaden a 0°C el 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 0,156 g, 1,00 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,180 g, 1,39 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,616 g, 1,39 mmoles). Se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Se concentra la mezcla con vacío, se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, salmuera y se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC en fase inversa (columna C<sub>18</sub>, 20X150 mm, acetonitrilo del 30 % al 100 % en agua), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(benzooxazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,055 g, 31%) en forma de sólido marrón: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 468,2242, observado = 468,224; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,05 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,36-1,64 (m, 2 H), 1,68-1,86 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,25 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,86-4,95 (m, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 6,45 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

#### Ejemplo 243

[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[4-(2-metil-benzooxazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico



Se trata una mezcla de 2-amino-benceno-1,3-diol, clorhidrato (2,00 g, 12,4 mmoles) y ortoacetato de trimetilo (15 ml) con ácido sulfúrico concentrado (5 gotas) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 3 h, se enfría y se deja en reposo a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla resultante con vacío, se trata el residuo con acetato de etilo (200 ml), se lava con agua (200 ml) y salmuera (100 ml). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con acetato de etilo (200 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío, obteniéndose el benzooxazol-4-ol (0,94 g, 51%) en forma de sólido amarillo.

Un tubo sellado, que contiene una mezcla de 2-metil-benzooxazol-4-ol (0,940 g, 6,30 mmoles), 2-butinoato de etilo (4,24 g, 37,81 mmoles) y carbonato potásico (0,956 g, 6,92 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml), se calienta a 100°C durante 5,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía Combiflash ISCO (Analogix SF-25, acetato de etilo del 2 % al 15 % en hexanos), obteniéndose el (E)-3-(2-metil-benzooxazol-4-iloxi)-but-2-enoato de etilo (0,920 g, 56%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

Se trata una mezcla del (E)-3-(2-metil-benzooxazol-4-iloxi)-but-2-enoato de etilo (900 mg, 3,44 mmoles) y diclorometano (40 ml) con N-bromosuccinimida (0,674 g, 3,79 mmoles) y 2,2'-azobis(2,4'-dimetilvaleronitrilo) (0,085 g, 0,34 mmoles) y se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. A esta mezcla se le añaden la N-bromosuccinimida (0,142 g, 0,80 mmoles) y 2,2'-azobis(2,4'-dimetilvaleronitrilo) (0,061 g, 0,25 mmoles) y se agita la mezcla a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO Combiflash (columna Silicycle 40 g, diclorometano del 0 al 50% en

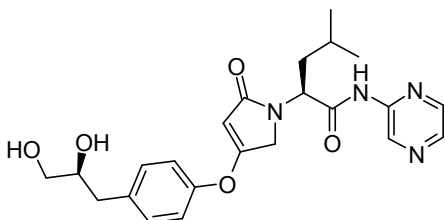
hexanos y después acetato de etilo del 0 al 10% en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-(2-metil-benzooxazol-4-iloxi)-but-2-enoato de etilo (0,974 g, 83%) en forma de aceite viscoso amarillo transparente.

5 Un tubo sellado, que contiene una mezcla del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (0,570 g, 3,14 mmoles), (E)-4-bromo-3-(2-metil-benzooxazol-4-iloxi)-but-2-enoato de etilo (0,970 g, 2,85 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,809 g, 6,21 mmoles) en acetonitrilo (20 ml), se calienta a 100°C durante 5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade acetato de etilo. Se filtra la mezcla. Se lava el líquido filtrado sucesivamente con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, agua y salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (5 ml) y se calienta en el microondas en un reactor Emry Optimizer a 160°C durante 3 h. Se enfría la mezcla, se concentra con vacío y se purifica el residuo por cromatografía Combiflash ISCO (Silicycle 40 g, acetato de etilo del 5 % al 50 % en hexanos), obteniéndose el (S)-4-metil-2-[4-(2-metil-benzooxazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoato de metilo (0,570 g, 56%) en forma de aceite marrón.

15 Se trata una solución del (S)-4-metil-2-[4-(2-metil-benzooxazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoato de metilo (0,570 g, 1,59 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (10 ml) con hidróxido de litio monohidratado (0,134 g 3,12 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se concentra la mezcla con vacío, se trata el residuo con acetonitrilo y se concentra con vacío (se repite 2 veces más). Se trata el sólido resultante a 0°C con N,N-dimetilformamida (10 ml) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 0,371 g, 2,39 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,820 g, 6,34 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (2,811 g, 6,35 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Se concentra la mezcla con vacío, se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava la solución resultante con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, salmuera y se seca con sulfato sódico. Se filtra la mezcla, se concentra con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash ISCO (Silicycle 40 g, acetato de etilo del 5 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[4-(2-metil-benzooxazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (400 mg, 52%) en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 482,2398, observado = 482,2398; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,90 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,05 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,37-1,64 (m, 2 H), 1,65-1,85 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,24 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,89 (dd, J = 11,0, 3,8 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

#### Ejemplo 244

35 pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una solución del ácido (S)-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (3,00 g, 16,47 mmoles) en etanol (50 ml) con cloruro de bencilo (4,20 g, 33,18 mmoles) y carbonato potásico (4,60 g, 33,28 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla, se trata con agua (50 ml) y se agita la mezcla resultante durante 1 h. A continuación se añade el acetato de etilo y se acidifica la mezcla con ácido clorhídrico acuoso 1N. Se separan las fases y se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (3 X). Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío hasta un volumen aproximado de 10 ml. Se filtra la mezcla resultante, se lava el sólido aislado con éter de dietilo y se seca, obteniéndose el ácido (S)-3-(4-benciloxi-fenil)-2-hidroxi-propiónico (3,00 g, 67%) en forma de sólido blanco.

45 Se trata a 0°C una solución del ácido (S)-3-(4-benciloxi-fenil)-2-hidroxi-propiónico (3,1 g, 11,38 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) con una solución de un complejo de borano y tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (1,0 M, 22,7 ml, 22,76 mmoles). Se deja calentar la mezcla lentamente a temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 2 h. Se trata cuidadosamente la mezcla resultante con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico y con acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces más con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se trata el residuo inmediatamente con un exceso de dimetilcetal de acetona y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico. Se trata la mezcla con acetato de etilo y agua. Se basifica la fase acuosa con carbonato potásico sólido (pH = 9) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el (S)-4-(4-benciloxi-bencil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano (3,1 g, 91%) en forma de sólido blanco.

Se trata una solución del (S)-4-(4-benciloxi-bencil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano (1,00 g, 3,35 mmoles) en acetato de etilo (50 ml) con paladio al 10 % sobre carbón (0,360 g, 0,34 mmoles) y se hidrogena la mezcla resultante con una presión de hidrógeno de 1 atm. Se filtra la mezcla resultante a través de un lecho de Celite® y se lava el lecho de Celite con acetato de etilo. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el 4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenol (696 mg, 100%).

Un tubo sellado, que contiene una mezcla de 4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenol (0,696 g, 3,34 moles), carbonato potásico (0,463 g, 0,003 moles), 2-butinoato de etilo (2,25 g, 0,020 moles) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina en tetrahidrofurano (15 ml), se calienta a 80°C durante 6 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se filtra y se lavan los sólidos aislados con tetrahidrofurano. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 0 % al 30 % en hexanos), obteniéndose el (E)-3-[4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenoxi]-but-2-enoato de etilo (0,440 g, 41%) en forma de aceite incoloro.

Se trata una mezcla de (E)-3-[4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenoxi]-but-2-enoato de etilo (0,430 g, 1,34 mmoles) en diclorometano (50 ml) con N-bromosuccinimida (0,280 g, 1,57 mmoles) y 2,2'-azobis(2,4'-dimetilvaleronitrilo) (0,034 g, 0,14 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se enfría la mezcla y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 0 % al 20 % en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-[4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenoxi]-but-2-enoato de etilo (405 mg, 76%) en forma de aceite incoloro.

Un tubo sellado, que contiene una solución del éster metílico de la (L)-leucina, clorhidrato (0,200 g, 1,10 mmoles), (E)-4-bromo-3-[4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenoxi]-but-2-enoato de etilo (0,400 g, 1,00 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,285 g, 2,19 mmoles) en acetonitrilo (15 ml), se calienta a 90°C durante 14 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separan las fases y se seca la fase de acetato de etilo con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (4 ml), se deposita en un reactor de microondas Emry Optimizer y se calienta en el microondas a 160°C durante 2 h. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice acetato de etilo de 0 % al 70 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-{4-[4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoato de metilo (198 mg, 47%) en forma de aceite viscoso.

Se trata una solución del (S)-2-{4-[4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoato de metilo (0,198 g, 0,47 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) con hidróxido de litio monohidratado (0,022 g 0,51 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 1N (pH = 1) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas de la extracción de la fase acuosa ácida, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se trata el residuo con diclorometano/hexanos y se aísla el precipitado aislado por filtración, obteniéndose el ácido (S)-2-{4-[4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (148 mg, 77%), en forma de sólido blanco.

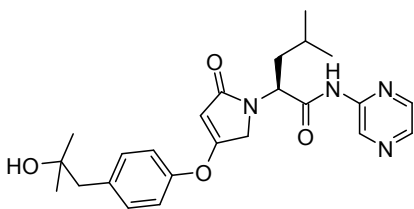
Se trata a -10°C una solución del ácido (S)-2-{4-[4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (85 mg, 0,21 mmoles) y piridina (0,017 g, 0,21 mmoles) en diclorometano (5 ml) con fluoruro de cianurilo (43 mg, 0,32 mmoles) y se agita la mezcla resultante a -10°C durante 3,5 h. Se reparte la mezcla entre agua-hielo y diclorometano. Se separan las fases, se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (2 ml), se trata con pirazin-2-ilamina (200 mg, 2,1 mmoles), se deposita la mezcla resultante en un reactor de microondas Emry Optimizer y se calienta en el microondas a 120°C durante 10 min. Se enfría la mezcla y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separan las fases y se recoge la fase orgánica, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-{4-[4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (25 mg, 25%) en forma de sólido blanco mate.

Se trata una solución de la pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-{4-[4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (0,025, 0,05 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) con ácido clorhídrico 1M (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua. Se separan las fases, se basifica la fase acuosa (pH = 8) por adición de una solución acuosa 1N de hidróxido sódico y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, tetrahidrofurano del 0 % al 20 % en acetato de etilo), obteniéndose la pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-{4-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (15 mg, 65%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 441,2133, observado = 441,2132; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,43-1,82 (m, 2 H), 1,85-2,00 (m, 1 H), 2,62 (dd, J = 13,0, 11,2 Hz, 1 H), 2,85 (d, J = 13,9 Hz, 1 H), 3,35 (ancha s, 2 H), 3,61-3,84 (m, 2 H), 3,94-4,16 (m, 2 H), 4,31 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,78-4,87 (m, 1 H), 4,87 (ancha s, 1 H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,24-7,27 (m, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 9,62 (s, 1 H), 10,27 (ancha s, 1 H).



Ejemplo 245

(S)-2-[4-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico pirazin-2-ilamida del ácido



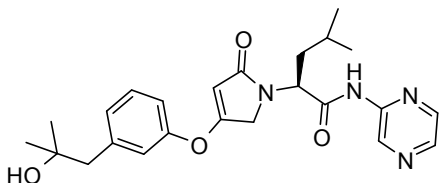
5 Se trata a  $-10^{\circ}\text{C}$  una solución del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoico monohidratado (1,00 g, 4,01 mmoles) en diclorometano (50 ml) y piridina (0,320 g, 4,01 mmoles) con fluoruro de cianurilo (0,812 g, 6,02 mmoles) y se agita a  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 3 h. Se reparte la mezcla resultante entre agua-hielo y diclorometano y se separan las fases. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (30 ml), se trata con pirazin-2-ilamina (1,90 g, 20,1 mmoles), se introduce en un tubo que se sella y se calienta a  $120^{\circ}\text{C}$  durante 10 min. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separan las fases y se concentra con vacío la fase de acetato de etilo. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice acetato de etilo del 0 % al 40 % en hexanos), obteniéndose el [(S)-3-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoil)-butil]-carbamato de t-butilo (0,71 g, 53%) en forma de sólido blanco.

15 Se trata a  $0^{\circ}\text{C}$  el [(S)-3-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoil)-butil]-carbamato de t-butilo (0,645 g, 2,09 mmoles) con una solución del ácido trifluoroacético al 30% en diclorometano (10 ml) y se deja calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua y se separan las fases. Se basifica la fase acuosa (pH = 10) por adición de hidróxido sódico sólido. Se extrae la fase acuosa básica con acetato de etilo (3 X), se reúnen las fases de acetato de etilo, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanoico (0,341 g, 78%).

20 Se trata una solución del (E)-3-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 239, 0,500 g, 1,80 mmoles) en diclorometano (50 ml) con N-bromosuccinimida (0,350 g, 1,97 mmoles) y 2,2'-azobis(2,4'-dimetilvaleronitrilo) (0,045 g, 0,18 mmoles) y se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 5,5 h. Se enfría la mezcla y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 0 % al 30 % en hexanos), obteniéndose el (E)-4-bromo-3-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-but-2-enoato de etilo, que se disuelve inmediatamente en acetonitrilo (30 ml) y se trata con la pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanoico (0,341 g, 1,64 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,230 g, 17,9 mmoles). Se deposita la mezcla resultante en un tubo, que se sella y se calienta a  $90^{\circ}\text{C}$  durante 14 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se reparte entre agua y acetato de etilo. Se separan las fases y se concentra la fase de acetato de etilo con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash consecutiva (gel de sílice, acetato de etilo del 0 % al 50 % en hexanos; gel de sílice, acetato de etilo del 0 % al 30 % en diclorometano) y se disuelve el material resultante en tetrahidrofurano. Se introduce la mezcla en un tubo, que se sella y se calienta a  $160^{\circ}\text{C}$  durante 19 h. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 0 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (67 mg, 9%) en forma de sólido blanco: EM-ES-HR m/z calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 439,234, observado = 439,2341; RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,01 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,03 (m, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,24 (s, 6 H), 1,55-1,72 (m, 1 H), 1,68-2,06 (m, 3 H), 2,79 (s, 2 H), 4,12 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,25 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,93 (dd, J = 8,8, 6,6 Hz, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H).

Ejemplo 246

pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico

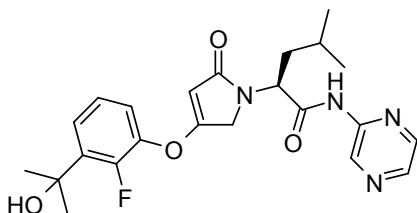


45 Un tubo sellado, que contiene una mezcla de la pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanoico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 245, 0,400 g, 1,92 mmoles), (E)-4-bromo-3-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 235, 0,462 g, 1,29 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,734 g, 5,69 mmoles) en acetonitrilo (16,6 ml), se calienta a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 12 h. Se enfría la mezcla y se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y se separan las fases. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano

(5 ml), se deposita en un tubo de microondas Emry Optimizer que se sella y se calienta en el microondas a 160°C durante 4 h. Se enfría la mezcla y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo del 5 % al 35 % en hexanos), obteniéndose la pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (127 mg, 22%) en forma de sólido marrón: EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 439,234, observado = 439,2341; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,91 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,04 (s, 6 H), 1,39-1,70 (m, 2 H), 1,72-1,87 (m, 1 H), 2,66 (s, 2 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,36 (s, 1 H), 4,55 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 5,02 (dd, J = 10,9, 4,5 Hz, 1 H), 6,94-7,19 (m, 3 H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 11,16 (s, 1 H).

#### Ejemplo 247

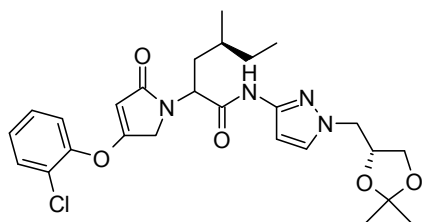
pirazin-2-ilamida del ácido del ácido (S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico



Se agita a temperatura ambiente durante 12 h una solución del ácido (S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 143, 400 mg, 1,10 mmoles), 2-aminopirazina (208 mg, 2,18 mmoles) y carbonildiimidazol (186 mg, 1,15 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml). A continuación se trasvasa la mezcla a un tubo de microondas Emry Optimizer y se calienta en el microondas a 120°C durante 5 h. Se concentra la mezcla con vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 0,1N. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua y una solución acuosa de bicarbonato sódico y se secan con sulfato sódico. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (RediSep gel de sílice 40 g, acetato de etilo del 70 % al 100 % en hexanos), obteniéndose la pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (256 mg, 53%) en forma de polvo blanco mate fofo: EM-ES-HR (m/z) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 443,2089, observado = 443,2088. RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,93 (t, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,41-1,54 (m, 1 H), 1,49 (s, 6 H), 1,56-1,73 (m, 1 H), 1,73-1,91 (m, 1 H), 4,25 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 5,04 (dd, J = 11,0, 4,4 Hz, 1 H), 5,42 (ancha s, 1 H), 7,24 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,32-7,40 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1 H), 7,56 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 11,19 (s, 1 H).

#### Ejemplo 248

[1-(R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico



Se trata una solución de (benzhidrilideno-amino)-acetato de etilo (5,48 g, 20,5 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) con t-butoxido potásico (2,83 g, 25,26 mmoles) y se agita a 0°C durante 35 min. Seguidamente se le añade con una jeringuilla una solución de (S)-1-yodo-2-metil-butano (5,00 g, 25,25 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y se agita la solución resultante a 0°C durante 10 min y después a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se reparte el residuo entre éter de dietilo y ácido clorhídrico acuoso diluido. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con salmuera y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (RediSep gel de sílice 120 g, acetato de etilo del 0 % al 10 % en hexanos), obteniéndose el (S)-2-(benzhidrilideno-amino)-4-metil-hexanoato de etilo (5,09 g, 74%) en forma de aceite.

Se trata una solución del ácido (S)-2-(benzhidrilideno-amino)-4-metil-hexanoico (5,09 g, 15,1 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (50 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se concentra la mezcla con vacío y se reparte el residuo éter de metilo y t-butilo y agua. Se separan las fases y se lava la fase acuosa con éter de metilo y t-butilo. Se desecha la fase orgánica, se neutraliza la fase acuosa con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (150 ml) y se extrae con éter de metilo y t-butilo. Se reúnen las fases or-

gánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico anhidro. Se concentra la mezcla con vacío y se disuelve el residuo en éter de dietilo (20 ml). Se trata la solución de éter de dietilo con cloruro de hidrógeno 3M en éter de dietilo (10 ml) y se concentra la mezcla con vacío. Se tritura el residuo con éter de dietilo y hexanos, obteniéndose el (S)-2-amino-4-metil-hexanoato de etilo, clorhidrato (2,30 g, 73%) en forma de sólido blanco.

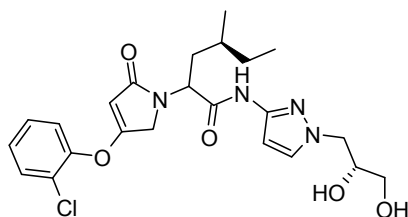
Se trata una suspensión del (S)-2-amino-4-metil-hexanoato de etilo, sal clorhidrato (1,05 g, 5,01 mmoles) en acetonitrilo (6 ml) con N,N-diisopropiletilamina (1,0 ml) y se agita a 60°C durante 15 min. A esta mezcla se le añaden desde un embudo de decantación la N,N-diisopropiletilamina (1,2 ml) y una solución de (E)-4-bromo-3-(2-clorofenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido en el ejemplo 61, 1,6 g, 5,0 mmoles) en acetonitrilo (4 ml) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 20 h. Se concentra la mezcla resultante con vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato sódico. Se filtra la mezcla, se concentra con vacío y se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (8 ml). Se trasvasa la solución resultante a un tubo de microondas Emry Optimizer y se calienta en el microondas a 160°C durante 4 h. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna RediSep de gel de sílice 80 g, acetato de etilo del 20% al 80% en hexanos), obteniéndose el (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoato de etilo (950 mg, 52%).

Se trata una solución del (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoato de etilo (0,95 g, 2,60 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) con una solución acuosa 0,5N de hidróxido de litio (10,4 ml) y se agita a 5°C durante 2 h. Se concentra la mezcla con vacío, se disuelve el residuo en agua (40 ml) y se extrae con éter de dietilo. Se desecha la fase etérea, se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 1N (8 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases de acetato de etilo y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico (839 mg, 96%) en forma de sólido anaranjado pálido.

Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico (337 mg, 1 mmol) y 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 276 mg, 1,4 mmoles) en N,N-dimetilformamida (7 ml) con N,N-diisopropiletilamina (0,46 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (664 mg, 1,5 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 6 h. Se concentra la mezcla con vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro amónico. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con salmuera y seca con sulfato sódico. Se filtra la mezcla, se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna RediSep de gel de sílice, 40 g, acetato de etilo del 20 % al 80 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico (400 mg, 76%) en forma de sólido amarillo pálido: EM-ES-HR (m/z) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 517,2212, observado = 517,2209. El RMN-H<sup>1</sup> indica una mezcla de diastereómeros (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,75-0,95 (m, 6 H), 1,02-1,23 (m, 2 H), 1,25 (s, 3 H), 1,31 (s, 3 H), 1,40-1,93 (m, 3 H), 3,73 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,3, 6,5 Hz, 1 H), 4,04-4,28 (m, 3 H), 4,35 (quin, J = 5,7 Hz, 1 H), 4,60 (dd, J = 18,4, 14,5 Hz, 1 H), 4,80 (2 x s, 1 H), 4,86-4,96 (m, 1 H), 6,42-6,46 (m, 1 H), 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,42-7,57 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,76-10,84 (m, 1 H).

#### Ejemplo 249

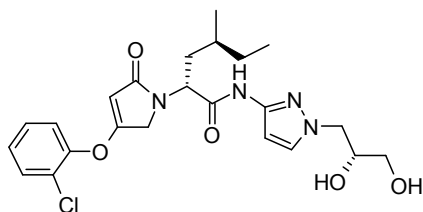
[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido(S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico



Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico (360 mg, 0,7 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2N (7,5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2,5 h. A continuación se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Se filtra la mezcla, se concentra con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (columna RediSep de gel de sílice, 12 g, (metanol al 10 % en diclorometano) del 30 al 80 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico (285 mg, 86%) en forma de sólido blanco fofo: EM-ES-HR (m/z) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 477,1899, observado = 477,1897. La RMN-H<sup>1</sup> indica una mezcla de diastereómeros (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,77-0,96 (m, 6 H), 1,04-1,93 (m, 5 H), 3,23-3,33 (m, 2 H), 3,77 (ancha s, 1 H), 3,82-3,91 (m, 1 H), 4,04-4,14 (m, 1 H), 4,11-4,29 (m, 1 H), 4,58,4,63 (2 x d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,71 (ancha s, 1 H), 4,79,4,81 (2 x s, 1 H), 4,86-4,97 (m, 2 H), 6,42 (ancha s, 1 H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,49-7,56 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 10,77, 10,79 (2 x s, 1 H)

**Ejemplo 250**

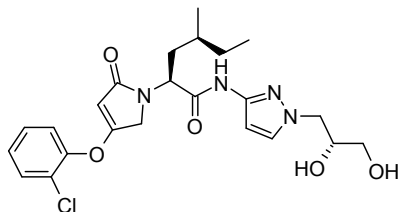
[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,4S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico



- 5 Se separa la mezcla de estereoisómeros de la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 249) en los enantiómeros individuales por cromatografía de líquidos supercríticos en un sistema de cromatografía de líquidos supercríticos Berger MultiGram II (modelo SD-1) de Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE, EE.UU. (columna quirál: DAICEL AD, temperatura = 30°C, caudal = 70 ml/min, 30% de metanol y presión de dióxido de carbono de 100 bares, para la detección SFC se emplea un detector Knauer de UV de longitud de onda variable con celdilla de flujo de alta presión; se realiza la detección en la SFC midiendo la absorbancia UV a 220 nm). El primer pico de esta separación es de la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,4S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico. EM-ES-HR (m/z) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 477,1899, observado = 477,1903. RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,80-0,98 (m, 6 H), 1,12-1,29 (m, 2 H), 1,29-1,42 (m, 1 H), 1,42-1,61 (m, 1 H), 1,86 (t, J = 11,5 Hz, 1 H), 3,20-3,33 (m, 2 H), 3,72-3,82 (m, 1 H), 3,87 (dd, J = 13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,04-4,11 (m, 1 H), 4,14 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,63 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,88-4,96 (m, 2 H), 6,41 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,31-7,40 (m, 1 H), 7,47 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,50-7,56 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1H).

**Ejemplo 251**

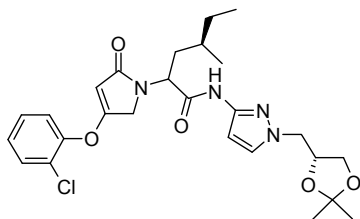
[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico



- 25 Se separa la mezcla de estereoisómeros de la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 249) en los enantiómeros individuales por cromatografía de líquidos supercríticos en un sistema de cromatografía de líquidos supercríticos Berger MultiGram II (modelo SD-1) de Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE, EE.UU. (columna quirál: DAICEL AD, temperatura = 30°C, caudal = 70 ml/min, 30% de metanol y presión de CO<sub>2</sub> de 100 bares, para la detección SFC se emplea un detector Knauer de UV de longitud de onda variable con celdilla de flujo de alta presión; se realiza la detección en la SFC midiendo la absorbancia UV a 220 nm). El segundo pico de esta separación es de la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico. EM-ES-HR (m/z) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 477,1899, observado = 477,1900. RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,04-1,18 (m, 1 H), 1,24 (ancha s, 1 H), 1,40-1,53 (m, 1 H), 1,56-1,67 (m, 1 H), 1,69-1,80 (m, 1 H), 3,23-3,33 (m, 2 H), 3,78 (ancha s, 1 H), 3,87 (dd, J = 13,6, 7,7 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,6, 3,8 Hz, 1 H), 4,23 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,58 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,70 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,87-4,96 (m, 2 H), 6,42 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,49-7,53 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

**Ejemplo 252**

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico



A una solución de (D)-2-metil-1-butanol (8,8 g, 100 mmoles), fosfito de trifenilo (31 g, 100 mmoles) en diclorometano se le añade a 0°C con un embudo de decantación una solución de yodo (31,2 g, 123 mmoles) en diclorometano (1 l) durante 1 h. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche y se trata con una solución saturada de tiosulfato sódico. Se separan las fases, se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se destila el residuo a presión reducida (90°C, 200 mm de Hg) y se disuelve el destilado en éter de dietilo al 10 % en éter de petróleo. Se lava la solución con tiosulfato sódico, una solución acuosa 0,1N de hidróxido sódico, agua y salmuera y se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío, obteniéndose el (R)-1-yodo-2-metilbutano (9,67 g, 49%) en forma de aceite incoloro.

Se trata una solución del (benzhdirilideno-amino)-acetato de etilo (6,03 g, 22,58 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) con t-butóxido potásico (2,53 g, 22,58 mmoles) y se agita a 0°C durante 35 min. A continuación se añade con una jeringuilla una solución de (R)-1-yodo-2-metil-butano (4,5 g, 22,72 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml). Se agita la solución durante 35 min, se agita la solución resultante a 0°C durante 10 min y después a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla resultante a través de una capa de gel de sílice y se enjuaga con tetrahidrofurano y éter de dietilo. Se concentra el líquido filtrado con vacío, se reparte el residuo entre tetrahidrofurano (130 ml) y una solución 2N de ácido clorhídrico (60 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después se concentra la mezcla con vacío y se reparte entre éter de metilo y t-butilo y agua. Se separan las fases y se lava la fase acuosa con éter de metilo y t-butilo. Se desecha la fase orgánica y se neutraliza la fase acuosa con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (200 ml). Se extrae la solución con éter de metilo y t-butilo. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se filtra la mezcla, se concentra con vacío y se disuelve el residuo en éter de dietilo (20 ml). Se trata la solución resultante con cloruro de hidrógeno 3M en éter de dietilo (10 ml) y se concentra con vacío. Se tritura el residuo con éter de dietilo y hexanos, obteniéndose el (R)-2-amino-4-metil-hexanoato de etilo, clorhidrato (2,75 g, 58%) en forma de sólido blanco.

Se trata una suspensión del (R)-2-amino-4-metil-hexanoato de etilo, sal clorhidrato (1,57 g, 7,50 mmoles) en acetonitrilo (9 ml) con N,N-diisopropiletilamina (1,62 ml) y se agita a 60°C durante 15 min. A continuación se añade a esta solución con N,N-diisopropiletilamina (1,62 ml) y una solución de (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 2,39 g, 7,49 mmoles) en acetonitrilo (4 ml) desde un embudo de decantación y se calienta a reflujo durante 20 h. Se concentra la mezcla con vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro. Se filtra la mezcla, se concentra con vacío, se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (8 ml) se trasvasa a un tubo de microondas Emry Optimizer y se calienta en el microondas a 160°C durante 4 h. Se enfría la mezcla, se concentra con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (RediSep gel de sílice, 80 g, acetato de etilo del 20 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoato de etilo (1,26 g, 46%).

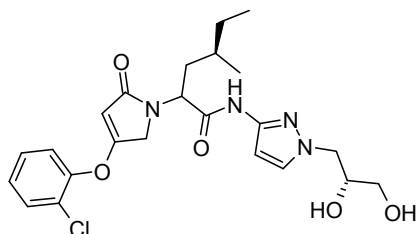
Se trata una solución del (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoato de etilo (1,25 g, 3,42 mmoles) en tetrahidrofurano (14 ml) con una solución 0,5N de hidróxido de litio (4 ml) y se agita a 5°C durante 2 h. Se concentra la mezcla con vacío, se disuelve el residuo en agua (40 ml) y se lava con éter de dietilo. Se desecha la fase orgánica, se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 1N (10 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases acetato de etilo y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico (1,13 g, 98%) en forma de sólido marrón pálido.

Se trata una solución del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico (500 mg, 1,48 mmoles) y 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (364,8 mg, 1,85 mmoles) en N,N-dimetilformamida (8 ml) con N,N-diisopropiletilamina (0,68 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetil-amino)fosfonio (918 mg, 2,07 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 6 h. Se concentra la mezcla con vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro amónico. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se filtra la mezcla, se concentra con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (RediSep gel de sílice, 40 g, acetato de etilo del 20 % al 80 % en hexanos), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico (650 mg, 85%) en forma de sólido gomoso: EM-ES-HR (m/z) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 517,2212, observado = 517,2211. La RMN-<sup>1</sup>H indica una mezcla de diastereómeros (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,81-0,91 (m, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,26-1,35 (m, 9 H), 1,68-1,86 (m, 2 H), 3,74 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1 H), 4,01 (dd, J = 8,3, 6,5 Hz, 1 H), 4,04-4,17 (m, 2 H), 4,22 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,29-4,41 (m, 1 H), 4,58 (dd, J = 18,4, 2,3 Hz, 1 H), 4,78 (dd, J = 9,8, 6,0 Hz, 1 H), 4,80

(s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,47 (td, J = 7,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,61 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1 H), 10,73 (d, J = 3,0 Hz, 1 H).

#### Ejemplo 253

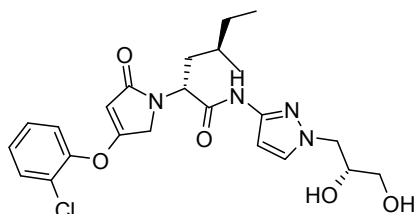
5 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico



10 Se trata una solución de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico (obtenida en el ejemplo 252, 600 mg, 1,16 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2N (12 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se concentra la mezcla con vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo al 17% en hexanos y agua. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío, obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico (500 mg, 90,4%) en forma de polvo fofo: EM-ES-HR (m/z) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 477,1899, observado = 477,1896. RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,86 (ancha s, 3 H), 1,29 (ancha s, 6 H), 1,78 (ancha s, 2 H), 3,14-3,58 (m, 4 H), 3,70-3,93 (m, 2 H), 4,09 (dd, J = 13,4, 2,6 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,69-4,79 (m, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 6,41 (ancha s, 1 H), 7,37 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,41-7,58 (m, 3 H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,70 (ancha s, 1 H).

#### 20 Ejemplo 254

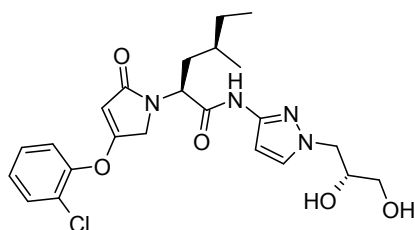
[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,4R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico



25 Se separa la mezcla de estereoisómeros de [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 253) en los enantiómeros individuales por cromatografía de líquidos supercríticos en un sistema de cromatografía de líquidos supercríticos Berger MultiGram II (modelo SD-1) de Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE, EE.UU. (columna quiral: DAICEL AD, temperatura = 30°C, caudal = 70 ml/min, 30% de metanol y presión de CO<sub>2</sub> de 100 bares; para la detección SFC se emplea un detector Knauer de UV de longitud de onda variable con celdilla de flujo de alta presión; se realiza la detección en la SFC midiendo la absorbancia UV a 220 nm). El primer pico de esta separación es de la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,4R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico: EM-ES-HR (m/z) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 477,1899, observado = 477,1900. RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,85 (ancha s, 3 H), 1,28 (ancha s, 6 H), 1,78 (ancha s, 2 H), 3,32 (ancha s, 2 H), 3,66-3,97 (m, 2 H), 4,09 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,67-4,85 (m, 3 H), 4,95 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,41 (ancha s, 1 H), 7,27-7,58 (m, 4 H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 10,70 (ancha s, 1 H).

#### 35 Ejemplo 255

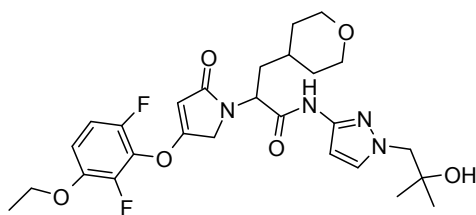
40 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico



Se separa la mezcla de estereoisómeros de [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 253) en los enantiómeros individuales por cromatografía de líquidos supercríticos en un sistema de cromatografía de líquidos supercríticos Berger MultiGram II (modelo SD-1) de Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE, EE.UU. (columna quiral: DAICEL AD, temperatura = 30°C, caudal = 70 ml/min, 30% de metanol y presión de CO<sub>2</sub> de 100 bares; para la detección SFC se emplea un detector Knauer de UV de longitud de onda variable con celdilla de flujo de alta presión; se realiza la detección en la SFC midiendo la absorbancia UV a 220 nm). El segundo pico de esta separación es de la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico: EM-ES-HR (m/z) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 477,1899, observado = 477,1896; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,77-0,93 (m, 3 H), 1,29 (ancha s, 6 H), 1,63-1,92 (m, 2 H), 3,31 (ancha s, 2 H), 3,69-3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,5, 3,6 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,66-4,78 (m, 2 H), 4,79 (s, 1 H), 4,94 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,42-7,55 (m, 3 H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,70 (s, 1 H).

#### Ejemplo 256

2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida



Se trata una solución del ácido 2-t-butoxicarbonilamino-3-(tetrahidropiran-4-il)-propiónico (2,61 g, 9,55 mmoles) y de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido del modo descrito en la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 1,8 g, 11,6 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 ml) con N,N-diisopropiletilamina (2,58 g, 20 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (8,84 g, 20 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación se concentra la mezcla con vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución concentrada de cloruro amónico. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua y salmuera y se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra la mezcla, se concentra con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (RediSep gel de sílice, 120 g, acetato de etilo del 30 % al 100 % en hexanos), obteniéndose el [1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoi]-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-carbamato de t-butilo (3,2 g, 82%) en forma de sólido blanco.

Se trata una solución del [1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoi]-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-carbamato de t-butilo (3,2 g, 7,8 mmoles) en metanol (150 ml) con cloruro de hidrógeno gaseoso a 0°C durante 2 min y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío y se trata el residuo con acetonitrilo (50 ml). Se concentra la mezcla con vacío, obteniéndose la 2-amino-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida, clorhidrato (3,0 g, 100%) en forma de sólido blanco.

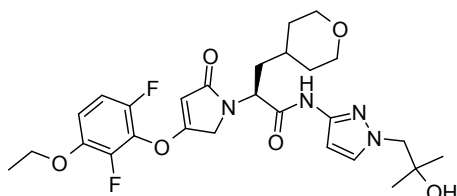
Se trata una suspensión de la 2-amino-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida, sal clorhidrato (766 mg, 2,0 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) con N,N-diisopropiletilamina (1,0 ml) y se agita la mezcla resultante a 60°C durante 15 min. Pasado este tiempo se le añaden la N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml) y una solución de (E)-4-bromo-3-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido en el ejemplo 116, 705 mg, 1,93 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) y se calienta la solución resultante a reflujo durante 20 h. Se concentra la mezcla resultante con vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro. Se filtra la mezcla, se concentra con vacío, se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (4 ml), se trasvasa a un tubo de microondas Emrys Optimizer y se calienta en el microondas a 160°C durante 6 h. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (RediSep gel de sílice, 40 g, (metanol al 10 % en diclorometano) del 5 % al 80 % en hexanos), obteniéndose la 2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida (148 mg, 14%): EM-ES-HR (m/z) calculado para C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 549,2519, observado = 549,2520; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,05 (ancha s, 3 H), 1,07 (ancha s, 3 H), 1,13-1,31 (m, 3 H), 1,35

(t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,55-1,74 (m, 3 H), 1,75-1,88 (m, 1 H), 3,09-3,31 (m, 2 H), 3,82 (ancha s, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 4,14 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,32 (d, J = 18,6 Hz, 1 H), 4,66 (ancha s, 1 H), 4,64 (d, J = 18,6 Hz, 1 H), 4,91 (dd, J = 10,8, 4,4 Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 6,45 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,17 (td, J = 9,4, 4,9 Hz, 1 H), 7,27 (td, J = 9,4, 1,3 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

5

**Ejemplo 257**

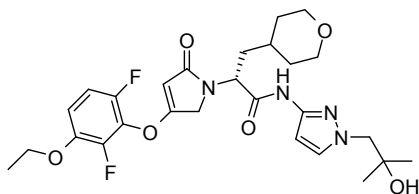
(S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida



10 Se separa la mezcla de estereoisómeros de la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 256) en los enantiómeros individuales por cromatografía de líquidos supercríticos en un sistema de cromatografía de líquidos supercríticos Berger MultiGram II (modelo SD-1) de Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE, EE.UU. (columna quiral: DAICEL AD, temperatura = 30°C, caudal = 70 ml/min, 15% de metanol y presión de CO<sub>2</sub> de 100 bares; para la detección SFC se emplea un detector Knauer de UV de longitud de onda variable con celdilla de flujo de alta presión; se realiza la detección en la SFC midiendo la absorbancia UV a 220 nm). El primer pico de esta separación es de la (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida: EM-ES-HR (m/z) calculado para C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 549,2519, observado = 549,2521; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,05 (ancha s, 3 H), 1,07 (ancha s, 3 H), 1,13-1,31 (m, 3 H), 1,35 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,56-1,74 (m, 3 H), 1,73-1,89 (m, 1 H), 3,10-3,30 (m, 2 H), 3,72-3,87 (m, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 4,14 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,32 (d, J = 18,8 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 18,8 Hz, 1 H), 4,67 (ancha s, 1 H), 4,85-4,96 (m, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 7,07-7,22 (m, 1 H), 7,23-7,33 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

**Ejemplo 258**

25 (R)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida

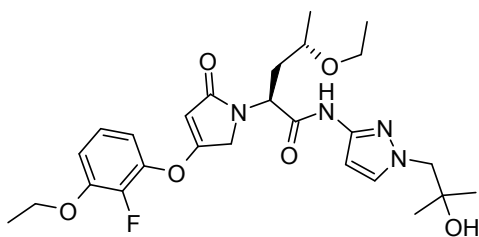


30 Se separa la mezcla de estereoisómeros de la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 256) en los enantiómeros individuales por cromatografía de líquidos supercríticos en un sistema de cromatografía de líquidos supercríticos Berger MultiGram II (modelo SD-1) de Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE, EE.UU. (columna quiral: DAICEL AD, temperatura = 30°C, caudal = 70 ml/min, 15% de metanol y presión de CO<sub>2</sub> de 100 bares; para la detección SFC se emplea un detector Knauer de UV de longitud de onda variable con celdilla de flujo de alta presión; se realiza la detección en la SFC midiendo la absorbancia UV a 220 nm). El segundo pico de esta separación es de la (R)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida: EM-ES-HR (m/z) calculado para C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 549,2519, observado = 549,2523; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 1,05 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,12-1,31 (m, 3 H), 1,35 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,64 (d, J = 13,4 Hz, 3 H), 1,81 (ancha s, 1 H), 3,05-3,33 (m, 2 H), 3,70-3,86 (m, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,13 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,32 (d, J = 18,8 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 18,8 Hz, 1 H), 4,85-4,99 (m, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 7,11-7,21 (m, 1 H), 7,27 (ancha s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

**Ejemplo 259**

[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4S)-4-etoxi-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico

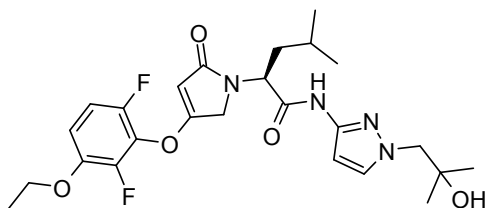




Se trata una suspensión de la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4S)-2-amino-4-etoxi-pentanoico, sal clorhidrato (obtenida del modo descrito en el ejemplo 95, 124,5 mg, 0,335 mmoles) en acetonitrilo (7 ml) con N,N-diisopropiletilamina (0,25 ml). A continuación se le añade una solución del (E)-4-bromo-3-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 114, 117 mg, 0,337 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) y se calienta la solución resultante a reflujo durante 64 h. Se concentra la mezcla con vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro. Se filtra la mezcla, se concentra con vacío, se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (2 ml) y se trasvasa a un tubo de microondas Emry Optimizer y se calienta en el microondas a 160°C durante 1,5 h. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (RediSep gel de sílice, 12 g, (metanol al 10 % en diclorometano) del 10% al 70% en hexanos), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4S)-4-etoxi-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico (87 mg, 50%): EM-ES-HR (m/z) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 519,2614, observado = 519,2615. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 0,95-1,19 (m, 12 H), 1,36 (t, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,75-2,02 (m, 2 H), 3,15-3,30 (m, 1 H), 3,33 (ancha s, 1 H), 3,40-3,55 (m, 1 H), 3,89 (ancha s, 2 H), 4,06-4,21 (m, 2 H), 4,29 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,49 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,67 (ancha s, 1 H), 4,85-4,99 (m, 2 H), 6,44 (ancha s, 1 H), 6,91-7,06 (m, 1 H), 7,05-7,29 (m, 2 H), 7,53 (ancha s, 1 H), 10,69 (ancha s, 1 H).

#### Ejemplo 260

[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico



Se trata una solución de N-t-butoxicarbonil-(L)-leucina mono-hidratada (2,81 g, 11,28 mmoles) y 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (obtenido con arreglo a la solicitud de patente US-2008/021032, ejemplo 80, 2,02 g, 13 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 ml) con N,N-diisopropiletilamina (3,5 ml, 20 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (8,84 g, 20 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación se concentra la mezcla con vacío. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución concentrada de cloruro amónico. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua y salmuera y se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra la mezcla, se concentra con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (RediSep gel de sílice, 120 g, acetato de etilo del 20 % al 80 % en hexanos), obteniéndose el {(S)-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-metil-butil}-carbamato de t-butilo (4,15 g, 100%) en forma de sólido blanco.

Se trata una solución del {(S)-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-metil-butil}-carbamato de t-butilo (4,15 g) en diclorometano (8 ml) con ácido trifluoracético (8 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se concentra la mezcla con vacío, se disuelve el residuo en metanol (10 ml) y se trata con cloruro de hidrógeno gaseoso durante 2 min. Se concentra la mezcla con vacío y se seca el residuo con alto vacío. Se tritura el sólido resultante con éter de dietilo, obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il] amida del ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanoico, clorhidrato (3,86 g, 100%) en forma de sólido blanco.

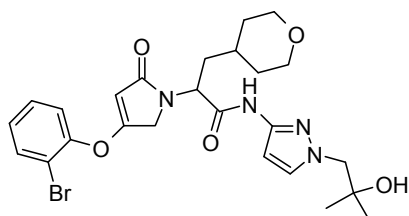
Se trata una suspensión de la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il] amida del ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanoico, sal clorhidrato (2,0 g, 5,8 mmoles) en acetonitrilo (25 ml) con N,N-diisopropiletilamina (4,0 ml) y se agita a 60°C durante 15 min. Después se le añaden la N,N-diisopropiletilamina (2,5 ml) y una solución de (E)-4-bromo-3-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido en el ejemplo 116, 1,37 g, 3,75 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) y se calienta la solución resultante a reflujo durante 48 h. Se concentra la mezcla con vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato sódico. Se filtra la mezcla, se concentra con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (RediSep gel de sílice, 40 g, (metanol al 10 % en diclorometano) del 5% al 80% en hexanos), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (295 mg,

16%): EM-ES-HR (m/z) calculado para  $C_{25}H_{32}F_2N_4O_5$   $[M+H]^+ = 507,2414$ , observado = 507,2414; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 0,96 (ancha s, 6 H), 1,13 (ancha s, 6 H), 1,42 (ancha s, 3 H), 1,48-1,64 (m, 1 H), 1,66-1,95 (m, 2 H), 3,73 (ancha s, 1 H), 3,91 (ancha s, 2 H), 4,01-4,24 (m, 3 H), 4,38 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,88 (ancha s, 1 H), 4,99 (ancha s, 1 H), 6,66 (ancha s, 1 H), 6,73-7,00 (m, 2 H), 7,27 (ancha s, 1 H), 8,79 (ancha s, 1 H).

5

**Ejemplo 261**

2-[4-(2-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida



10 Se trata una suspensión de 2-amino-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida, sal clorhidrato (obtenido del modo descrito en el ejemplo 256, 591 mg, 1,54 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) con N,N-diisopropiletilamina (0,7 ml) y se agita a 60°C durante 15 min. A continuación se le añaden la N,N-diisopropiletilamina (0,3 ml) y una solución de (E)-4-bromo-3-(2-bromo-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido en el ejemplo 136, 928 mg, 2,55 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) y se agita la solución resultante a 60°C durante 12 h y a 80°C durante 1 h. Se concentra la mezcla con vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato sódico. Se filtra la mezcla, se concentra con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (RediSep gel de sílice, 40 g, acetato de etilo del 25% al 80% en hexanos), obteniéndose el (E)-3-(2-bromo-fenoxi)-4-{1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino}-but-2-enoato de etilo (250 mg, 27%) en forma de sólido blanco mate.

20

En un tubo de microondas Emry Optimizer se deposita una solución del (E)-3-(2-bromo-fenoxi)-4-{1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino}-but-2-enoato de etilo (250 mg) en tetrahydrofurano (8 ml) y se calienta en el microondas a 160°C durante 3 h. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash ISCO (RediSep gel de sílice, 4 g, acetato de etilo del 30% al 100% en hexanos), obteniéndose la 2-[4-(2-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida (80 mg, 35%) en forma de sólido ligeramente amarillo: EM-ES-HR (m/z) calculado para  $C_{25}H_{31}BrN_4O_5$   $[M+H]^+ = 547,1551$ , observado = 547,1551. RMN- $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,04 (ancha s, 3 H), 1,06 (ancha s, 3 H), 1,11-1,48 (m, 3 H), 1,53-1,73 (m, 3 H), 1,73-1,89 (m, 1 H), 3,11-3,31 (m, 2 H), 3,72-3,87 (m, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,24 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,66-4,72 (m, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,93 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 6,45 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,22-7,34 (m, 1 H), 7,48-7,53 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 10,81 (ancha s, 1 H).

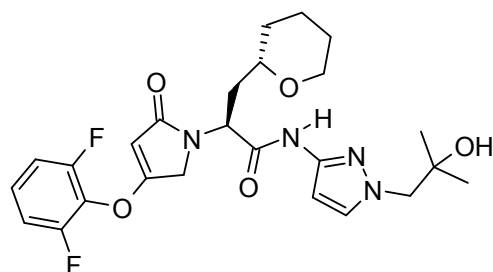
25

30

**Ejemplo 262**

(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-tetrahydro-piran-2-il-propionamida

35



Se separa la mezcla de estereoisómeros de la [1-(R)-2,3-dihidroxi-propil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico (obtenida del modo descrito en el ejemplo 93) en los enantiómeros individuales por cromatografía de líquidos supercríticos en un sistema de cromatografía de líquidos supercríticos Berger MultiGram II (modelo SD-1) de Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE, EE.UU. (columna quiral: DAICEL AD, temperatura = 30°C, caudal = 70 ml/min, 25% de metanol y presión de  $CO_2$  de 100 bares; para la detección SFC se emplea un detector Knauer de UV de longitud de onda variable con celdilla de flujo de alta presión; se realiza la detección en la SFC midiendo la absorbancia UV a 220 nm). El pico principal de esta separación es de la (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-tetrahydro-piran-2-il-propionamida: EM-ES-HR (m/z) calculado para  $C_{25}H_{30}F_2N_4O_6$   $[M+H]^+ = 505,2257$ , observado = 505,2258; RMN- $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,05 (ancha s, 6 H), 1,23 (ancha s, 1 H), 1,42

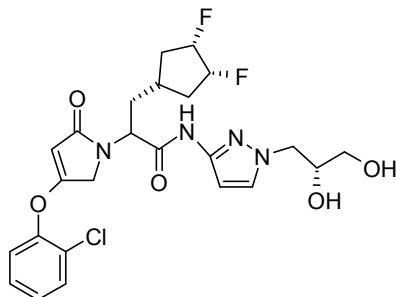
40

45

(ancha s, 3 H), 1,59 (d, J = 11,8 Hz, 1 H), 1,75 (ancha s, 1 H), 1,90 (ancha s, 2 H), 3,10-3,30 (m, 2 H), 3,80 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,33 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,50 (m, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,66 (ancha s, 1 H), 4,81-4,97 (m, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 6,45 (ancha s, 1 H), 7,27-7,50 (m, 3 H), 7,54 (ancha s, 1 H), 10,67 (ancha s, 1 H).

5 Ejemplo 263

2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



10 Con una suspensión de hidruro de litio y aluminio (6,6 g, 174 mmoles) en éter de dietilo (60 ml) se trata por goteo en atmósfera de argón una solución del ácido 3-ciclopenteno-1-carboxílico (10,00 g, 89,2 mmoles) en éter de dietilo (50 ml). Una vez finalizada la adición, se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 3 h, se enfría a temperatura ambiente y se trata lentamente con agua (28 ml) y después con ácido clorhídrico acuoso 3N (60 ml). Se forma un precipitado grueso y se diluye la suspensión con más éter de dietilo y agua. Se filtra esta a través de un embudo de vidrio sinterizado para separar las sales y se deja que el líquido filtrado se separe en dos fases. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el ciclopent-3-enil-metanol (7,86 g, 90%) en forma de aceite ligeramente amarillo.

20 En atmósfera de argón se depositan en un matraz el ciclopent-3-enil-metanol (7,86 g, 80 mmoles) y piridina (100 ml). A esta mezcla se le añade lentamente el cloruro de benzoilo (9,30 ml, 80 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 25°C durante 1,5 h. Pasado este tiempo se trata lentamente la mezcla con agua (15 ml) y se concentra con vacío para eliminar la mayor parte de la piridina. Se recoge la mezcla en cloroformo (400 ml) y se lava con agua (300 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el benzoato de ciclopent-3-enilmetilo (15,86 g, 98%) en forma de aceite ligeramente amarillo.

25 En un matraz se deposita una solución de N-óxido de N-metilmorfolina al 50 % en agua (19,3 g, 0,082 moles), acetona (100 ml) y tetraóxido de osmio al 2,5 % en t-butanol (1,5 ml). A esta mezcla agitada se le añade por goteo durante 1,5 h una solución de benzoato de ciclopent-3-enilmetilo (15,86 g, 0,078 moles) en acetona (90 ml). Se agita la mezcla durante una noche a 25°C y se diluye con cloroformo (250 ml) y agua (75 ml). Se agitan las fases y se separan. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (2 x 75 ml), una solución saturada de bicarbonato sódico (75 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose un sólido blanco mate. Se recristaliza este sólido en tolueno caliente, obteniéndose el éster de (1S,3R,4S)-3,4-dihidroxi-ciclopentilmetilo (12,33 g, 67%) en forma de cristales blancos grandes.

35 Se calienta a reflujo durante 2 h una mezcla de benzoato de (1S,3R,4S)-3,4-dihidroxi-ciclopentilmetilo (3,00 g, 12,7 mmoles), tetracloruro de carbono (45 ml) y cloruro de tionilo (1,11 ml, 15,24 mmoles). Se concentra la mezcla con vacío, obteniéndose un aceite incoloro que se recoge en tetracloruro de carbono (12 ml), acetonitrilo (12 ml) y agua (18 ml). Se agita vigorosamente la mezcla resultante, se le añaden el peryodato sódico (2,7 g, 12,70 mmoles) y el cloruro de rutenio (III) hidratado (15 mg) y se agita a 25°C durante 1,5 h. Pasado este tiempo, se añade una cantidad adicional de peryodato sódico (60 mg) y se agita durante 1 h más. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 x 90 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de bicarbonato sódico (60 ml), una solución acuosa saturada de cloruro sódico (60 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el S,S-dióxido del benzoato de (3α,5α,6α)-(tetrahydro-4H-ciclopenta-1,3,2-dioxatiol-5-il)metilo (3,79 g, rendimiento cuantitativo), en forma de sólido blanco.

45 En atmósfera de argón se depositan en un matraz el S,S-dióxido del benzoato de (3α,5α,6α)-(tetrahydro-4H-ciclopenta-1,3,2-dioxatiol-5-il)metilo (3,79 g, 12,70 mmoles), acetonitrilo (125 ml) y fluoruro de tetrametilamonio (1,28 g, 13,34 mmoles). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 1 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, obteniéndose un material semisólido marrón (4,98 g). Se trata este material con metanol (50 ml) y ácido sulfúrico concentrado (50 gotas) y se agita a 25°C durante 6 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío, se recoge el residuo en acetato de etilo (200 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con gel de sílice (6 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix de 40 g, acetato de etilo del 10 % al 30 % en hexanos) se obtiene el éster de (1S,3S,4S)-3-fluor-4-hidroxi-ciclopentilmetilo (2,42 g, 80%): EM-ES-HR m/z calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>F [M+H]<sup>+</sup> = 239,1078, observado = 239,1078.

En atmósfera de argón se deposita en un matraz el benzoato de (1S,3S,4S)-3-fluor-4-hidroxi-ciclopentilmetilo (1,80 g, 7,55 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml). A esta mezcla se le añade lentamente una solución de trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino-azufre en tetrahidrofurano (7 ml). Una vez finalizada la adición, se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 2 h. Pasado este tiempo se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se vierte lentamente sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (75 ml) lo cual provoca el desprendimiento de gas. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (125 ml). Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con gel de sílice (5 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix 40 g, acetato de etilo al 10 % en hexanos) se obtiene el éster de (1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentilmetilo (1,06 g, 58%) en forma de aceite incoloro: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{13}H_{14}O_2F_2$   $[M+H]^+$  = 241,1035, observado = 241,1035.

Se trata una solución del benzoato de (1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentilmetilo (1,05 g, 4,37 mmoles) en etanol (15 ml) con una solución de carbonato potásico (908 mg, 6,55 mmoles) en agua (6 ml) y se calienta a 95°C durante 4 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se somete el residuo a destilación azeotrópica con acetonitrilo, se recoge en acetonitrilo/metanol y se concentra con vacío con gel de sílice (4 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix 24 g, acetato de etilo del 30 % al 66 % en hexanos) se obtiene el ((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-metanol (557 mg, 94%) en forma de aceite incoloro: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_6H_{10}OF_2$  (M-H) = 135,0621, observado = 135,0622.

En un matraz de fondo redondo se deposita el cloruro de metileno (4 ml) y una solución 2M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (1,1 ml, 2,20 mmoles) enfriada a -78°C. Se trata esta mezcla por goteo con sulfóxido de dimetilo (240  $\mu$ l, 3,3 mmoles) y se agita durante 1 h. Pasado este tiempo se añade por goteo una solución de ((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-metanol (150 mg, 1,10 mmoles) en cloruro de metileno (1 ml) y se agita a -78°C durante 20 min. Pasado este tiempo se añade la trietilamina (60 ml, 4,3 mmoles), se calienta a 0°C y se agita durante 1 h. Se trata la mezcla con una solución acuosa 1M de bisulfato potásico (6 ml) y se extrae con cloruro de metileno (2 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío con gel de sílice (1,5 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix de 12 g, acetato de etilo al 40 % en hexanos) se obtiene el (1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentanocarbaldehído (122 mg, 83%) en forma de aceite ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_6H_8OF_2$  (M-H) = 133,0465, observado = 133,0466.

En un matraz de fondo redondo en atmósfera de argón se deposita el éster metílico de la N-(benciloxicarbonil)- $\alpha$ -fongoglicina (408 mg, 1,23 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml) y se enfría a 0°C con un baño de hielo. A esta mezcla se le añade lentamente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (170  $\mu$ l, 1,07 mmoles) y se agita a 0°C durante 20 min. Pasado este tiempo se trata la mezcla con una solución de del (1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentanocarbaldehído (110 mg, 0,82 mmoles) en cloruro de metileno (1 ml). Una vez finalizada la adición se deja calentar la mezcla a 25°C y se agita durante una noche. Se concentra la mezcla con vacío, se disuelve el residuo en acetato de etilo (15 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (8 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío con gel de sílice (1,5 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix 24 g, acetato de etilo al 30 % en hexanos) se obtiene el 2-benciloxicarbonilamino-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-acrilato de metilo (212 mg, 76%) en forma de aceite viscoso incoloro: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{17}H_{19}NO_4F_2$   $[M+H]^+$  = 340,1355, observado = 340,1355.

En un matraz pequeño de agitador Parr se deposita el 2-benciloxicarbonilamino-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-acrilato de metilo (202 mg, 0,59 mmoles) en metanol (10 ml) y paladio al 10 % sobre carbón activo (40 mg). Se somete el contenido del matraz a una presión de hidrógeno de 40 psi en el agitador Parr durante 2 h. Pasado este tiempo se filtra la mezcla a través de Celite y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el 2-amino-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-propionato de metilo en bruto (131 mg) en forma de semisólido blanco mate. Se emplea este material sin purificación.

En un matraz pequeño de presión se depositan el 2-amino-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-propionato de metilo (125 mg, 0,60 mmoles), acetonitrilo (10 ml) y N,N-diisopropiletilamina (170  $\mu$ l, 0,90 mmoles) y se agita a 80°C. A esta mezcla se le añade lentamente una solución de (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enoato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, 218 mg, 0,66 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) y se calienta la mezcla resultante a 100°C durante 16 h. Se concentra la mezcla con vacío con gel de sílice (2 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix de 24 g, acetato de etilo del 5 % al 25 % en hexanos) se obtiene el (E)-3-(2-cloro-fenoxi)-4-[2-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-1-metoxicarbonil-etilamino]-but-2-enoato de etilo (110 mg) en forma de aceite ligeramente amarillo: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{21}H_{26}NO_5ClF_2$   $[M+H]^+$  = 446,1541, observado = 446,1541.

Un tubo sellado de reacción de microondas, que contiene una solución de (E)-3-(2-cloro-fenoxi)-4-[2-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-1-metoxicarbonil-etilamino]-but-2-enoato de etilo (105 mg, 0,24 mmoles) en acetonitrilo (2 ml), se calienta en un reactor de microondas a 180°C durante 3 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío con gel de sílice (1,5 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix de 12 g, acetato de etilo al 50 % en hexanos) se obtiene el 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-

il]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-propionato de metilo (60 mg) en forma de aceite ligeramente rosa: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{19}H_{20}NO_4ClF_2$   $[M+H]^+ = 400,1122$ , observado = 400,1124.

5 Se trata una mezcla de 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-propionato de metilo (55 mg, 0,14 mmoles) en una solución 1:1 de tetrahidrofurano:agua (4 ml) con hidróxido de litio monohidratado (13 mg, 0,28 mmoles). Se agita la mezcla a 25°C durante 1 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla con vacío para eliminar el tetrahidrofurano y se diluye con agua (10 ml), se ajusta el pH a 3 con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrae con acetato de etilo (10 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-propiónico (48 mg, 90%) en forma de sólido ligeramente rosa: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{18}H_{18}NO_4ClF_2$   $[M+H]^+ = 386,0965$ , observado = 386,0966.

15 En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón se depositan el ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-propiónico (45 mg, 0,12 mmoles) y la 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 49, 28 mg, 0,14 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml). A esta mezcla se le añaden N,N-diisopropiletilamina (60  $\mu$ l, 0,35 mmoles) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (78 mg, 0,18 mmoles) y se agita a 25°C durante 16 h. Pasado este tiempo se diluye la mezcla con acetato de etilo (20 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (15 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (15 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío con gel de sílice (1,5 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix de 12 g, de acetato de etilo al 70% en hexanos a acetato de etilo al 100 %) se obtiene la 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (45 mg, 68%) en forma de espuma blanca mate: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{27}H_{31}N_4O_5ClF_2$   $[M+H]^+ = 565,2024$ , observado = 565,2025.

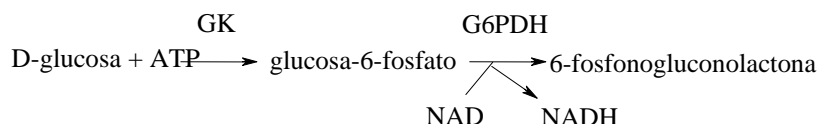
20 En un matraz de fondo redondo en atmósfera de argón se deposita la 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (42 mg, 0,074 mmoles) disuelta en metanol (2 ml). A esta mezcla se le añade ácido p-toluenosulfónico monohidratado (7 mg) y se agita a 25°C durante una noche. Pasado este período de tiempo, se diluye la mezcla con metanol (4 ml) y cloroformo (9 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml). Se extrae la fase acuosa con metanol/cloroformo (2:3, 10 ml), se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío con gel de sílice (1,5 g). Por purificación mediante cromatografía flash Biotage (columna AnaLogix de 12 g, metanol al 5 % en acetato de etilo) se obtiene la 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (26 mg, 67%) en forma de goma incolora: EM-ES-HR m/z calculado para  $C_{24}H_{27}N_4O_5ClF_2$   $[M+H]^+ = 525,1711$ , observado = 525,1712; RMN- $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1,41-2,32 (m, 7 H), 3,18-3,30 (m, 2 H), 3,69-3,82 (m, 1 H), 3,87 (dd, J = 13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,4, 3,6 Hz, 1 H), 4,25 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,66-4,75 (m, 1 H), 4,75-5,08 (m, 4 H), 4,81 (s, 1 H), 6,41 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,32-7,41 (m, 1 H), 7,42-7,56 (m, 3 H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 10,78-10,93 (m, 1 H).

#### Ejemplo 264

Actividad de glucoquinasa "in vitro"

45 Los compuestos de la fórmula I, que incluyen a los compuestos descritos en los ejemplos, activan la glucoquinasa "in vitro" por el procedimiento descrito en este ejemplo. De este modo aumenta el flujo del metabolismo de la glucosa, que produce una mayor secreción de insulina. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I son activadores de glucoquinasa, útiles para aumentar la secreción de insulina.

50 Método de ensayo de glucoquinasa "in vitro": Se ensaya la glucoquinasa (GK) asociando la producción del glucosa-6-fosfato a la generación de NADH con la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH, 0,75-1 k-unidades/mg; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) del *Leuconostoc mesenteroides* como enzima de asociación (esquema 2).



#### Esquema 2

55 Se expresa la GK1 recombinante de hígado humano en *E. coli* como proteína de fusión glutatona-S-transferasa (GST-GK) [Liang y col., 1995] y se purifica por cromatografía en una columna de afinidad de glutatona-Sepharose 4B aplicando el procedimiento indicado por el fabricante (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). Los estudios previos han demostrado que las propiedades enzimáticas de la GK nativa y de la GST-GK son esencialmente idénticas (Liang y col., 1995; Neet y col., 1990).

60 Se realiza el ensayo a 30°C en una placa de cultivo de tejido de 96 hoyos y fondo plano de Costar (Cambridge, MA) con un volumen final de incubación de 120  $\mu$ l. La reacción de incubación contiene lo siguiente: tampón 25 mM

Hepes (pH 7,1), 25 mM KCl, 5 mM D-glucosa, 1 mM ATP, 1,8 mM NAD, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 μM sorbita-6-fosfato, 1 mM ditioneitol, fármaco a ensayar o 10% de DMSO, ~7 unidades/ml de G6PDH y GK (véase a continuación). Todos los reactivos orgánicos tienen una pureza >98% y se adquieren a Boehringer Mannheim con la excepción de la D-glucosa y el Hepes que son de Sigma Chemical Co., St. Louis, MO. Se disuelven los compuestos de ensayo en DMSO y se añaden a las mezclas reaccionantes de incubación menos GST-GK en un volumen de 12 μl, llegando a una concentración final de DMSO de 10%. Se preincuba esta mezcla en una cámara de temperatura controlada de un espectrofotómetro de microplaca del tipo SPECTRAMax 250 (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) durante 10 minutos para conseguir el equilibrio de temperatura y se inicia la reacción por adición de 20 μl de GST-GK.

Después de la adición de la enzima se hace el seguimiento del incremento de la densidad óptica (OD) a 340 nm espectroscópicamente para determinar el intervalo de cambio (OD<sub>340</sub> por minuto). Se compara la actividad de la GK (OD<sub>340</sub>/min) en los hoyos de control (10 % de DMSO menos activadores de GK) y la actividad en los hoyos que contienen los activadores de GK ensayados y se calcula la concentración de activador que produce un aumento del 50 % en la actividad de la GK, es decir, la SC<sub>1,5</sub>. En la siguiente tabla se recogen las actividades de la glucoquinasa "in vitro" que despliegan los compuestos de los ejemplos.

Ejemplo	SC <sub>1,5</sub> (μM)
1	3,771
2	1,672
3	>30 (1,3 veces act. a 30 μM)
4	6,186
5	3,15
6	12,645
7	13,732
8	1,365
9	6,54
10	1,855
11	3,99
12	3,591
13	4,062
14	0,368
15	1,832
16	0,649
17	0,366
18	3,982
19	1,991
20	1,388
21	0,545
22	1,048
23	5,216
24	5,251
25	1,872
26	0,031
27	0,029
28	0,013
29	0,033
30	0,031
31	0,348
32	0,025
33	0,035
34	0,217
35	9,491
36	0,028
37	0,036
38	0,027
39	0,025
40	0,19
41	0,071
42	0,148
43	0,058
44	0,165
45	0,198

ES 2 386 192 T3

Ejemplo	SC1,5 (µM)
46	0,097
47	0,257
48	0,078
49	0,079
50	0,033
51	0,03
52	1,027
53	0,053
54	0,008
55	0,007
56	4,985
57	0,012
58	1,597
59	1,082
60	0,99
61	0,006
62	0,01
63	0,009
64	0,125
65	0,527
66	0,118
67	0,028
68	0,055
69	0,047
70	0,048
71	0,058
72	0,024
73	0,036
74	0,055
75	0,037
76	0,017
77	0,162
78	0,4
79	0,682
80	0,211
81	0,932
82	2,591
83	8,055
84	1,312
85	1,998
86	0,021
87	0,093
88	0,03
89	0,05
90	0,088
91	0,039
92	0,161
93	0,477
94	0,772
95	0,703
96	0,97
97	0,168
98	0,212
99	0,747
100	0,06
101	0,33
102	0,578
103	0,072
104	1,03
105	>30 (1,4 veces act. a 30 µM)
106	~30 (1,5 veces act. a 30 µM)
107	>30 (1,4 veces act. a 30 µM)

ES 2 386 192 T3

Ejemplo	SC1,5 (µM)
108	>30 (1,4 veces act. a 30 µM)
109	>30 (1,3 veces act. a 30 µM)
110	3,478
111	0,694
112	2,26
113	1,737
114	0,02
115	0,027
116	0,22
117	0,034
118	0,256
119	0,072
120	0,72
121	0,746
122	0,56
123	1,294
124	0,336
125	0,252
126	0,182
127	0,414
128	0,351
129	0,163
130	0,26
131	0,117
132	0,577
133	0,249
134	0,069
135	0,066
136	2,013
137	0,26
138	3,733
139	0,796
140	0,37
141	0,516
142	0,234
143	2,089
144	0,251
145	0,134
146	0,21
147	0,105
148	0,21
149	1,196
150	0,2
151	0,063
152	0,566
153	0,207
154	0,172
155	1,717
156	0,406
157	1,849
158	15,247
159	2,867
160	0,306
161	0,042
162	0,307
163	0,239
164	0,012
165	0,243
166	0,239
167	0,206
168	0,437
169	0,086



ES 2 386 192 T3

Ejemplo	SC1,5 (µM)
170	3,575
171	3,485
172	0,628
173	0,519
174	0,133
175	0,138
176	0,05
177	4,725
178	2,231
179	0,295
180	6,393
181	1,064
182	0,496
183	0,325
184	0,617
185	0,371
186	1,538
187	0,771
188	1,629
189	0,894
190	0,63
191	0,009
192	0,412
193	0,307
194	0,695
195	0,681
196	0,007
197	0,892
198	0,056
199	0,07
200	0,011
201	0,013
202	0,012
203	0,253
204	0,012
205	0,021
206	0,034
207	0,018
208	0,012
209	0,076
210	0,018
211	0,055
212	0,054
213	0,028
214	0,043
215	0,014
216	2,715
217	0,137
218	4,538
219	4,287
220	1,8
221	17,303
222	15,278
223	0,303
224	>30 (1,4 veces act. a 30 µM)
225	>30 (1,4 veces act. a 30 µM)
226	0,944
227	16,668
228	0,365
229	1,109
230	6,139
231	5,931

Ejemplo	SC1,5 (µM)
232	12,232
233	13,348
234	4,624
235	2,061
236	0,823
237	1,969
238	1,125
239	4,391
240	2,636
241	2,458
242	3,036
243	7,56
244	0,158
245	3,668
246	1,708
247	2,59
248	0,304
249	0,125
250	6,017
251	0,056
252	0,197
253	0,113
254	16,154
255	0,048
256	0,044
257	0,006
258	4,435
259	0,984
260	0,024
261	0,073
262	0,33
263	0,09

Referencias

Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Niswender, K., Tanizawa, Y., Permut, M.A., Magnuson, M. y Matschinsky, F.M.: Variable effects of maturity-onset-diabetes-of-youth (MODY)-associated glucokinase mutations on the substrate interactions and stability of the enzyme; *Biochem. J.* **309**, 167-173, 1995.

5 Neet, K., Keenan, R.P. y Tippett, P.S.: Observation of a kinetic slow transition in monomeric glucokinase; *Biochemistry* **29**, 770-777, 1990.

Ejemplo 265

Actividad de glucoquinasa "in vivo"

10 Activador de glucoquinasa "in vivo": método de exploración en ratones magros y obesos inducidos por la dieta

Se administra a ratones C57BL/6J magros y obesos inducidos por dieta (DIO) mediante la entrega por vía oral de un activador de glucoquinasa (GK) seguida por un período de ayunas de dos horas. Se efectúan determinaciones de glucosa en sangre en diversos tiempos durante el estudio (p.ej. 0, 1, 2, 4 y 8 h después de la administración oral).

15 Se adquieren los ratones C57Bl/6J de Jackson Laboratory (Bar Harbor, Me) y se mantienen en un ciclo de luz-oscuridad con las luces encendidas entre las 0600 y las 1800 horas. Para los estudios de los ratones magros, estos se reciben con una edad de seis semanas y se les concede acceso libre a la dieta de control (pienso LabDiet 5001, PMI Nutrition, Brentwood, MO) y en la época del ensayo tienen una edad de por lo menos 11 semanas. Para los estudios del modelo DIO, se reciben los ratones con una edad de cinco semanas y se les concede acceso libre a un pienso muy graso del tipo Bio-Serv F3282 High Fat Diet (Frenchtown, NJ) y, en el momento del ensayo, tienen una edad por lo menos de 16 semanas. Los ensayos se realizan durante la fase de luz dentro del ciclo de luz-oscuridad. Se pesan los ratones (n=6) y se mantienen en ayunas durante un período de dos horas antes del tratamiento oral. Se formulan los activadores de GK en un vehículo del tipo Gelucire (etanol:Gelucire44/14:PEG400 cantidad suf. 20 4:66:30 v/p/v. En los estudios con los ratones magros, estos reciben una dosis oral de 5,0 µl por gramo de peso corporal (es decir, 5 ml/kg x 10,0 mg/ml de formulación equivalen a una dosis de 50 mg/kg). Para los estudios con los ratones DIO, estos reciben una dosis oral de 5,0 µl por gramo de peso corporal (es decir, 5,0 mg/ml x 5 mg/ml de formulación equivalente a una dosis de 25 mg/kg). Inmediatamente antes de administrar la dosis, se realiza una lectura predosis de la glucosa en sangre (tiempo cero) por incisión de una pequeña porción de la cola del animal y recogida de 15 µl de sangre en un tubo capilar heparinizado para el análisis. Después de la administración del 25 30

activador de GK se realizan lecturas adicionales de la glucosa en sangre, tomando muestras de la misma herida de la cola en varios tiempos después de la dosis. Los resultados se interpretan comparando los valores medios de glucosa en sangre de los seis ratones tratados con vehículo con los seis ratones tratados con el activador de GK durante el período de estudio.

5

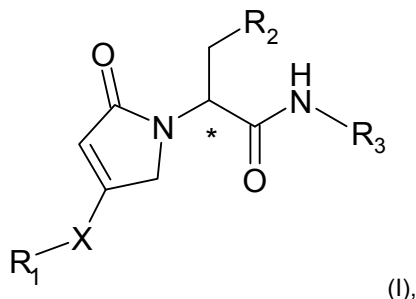
En la siguiente tabla se recogen los datos de la disminución de la glucosa en % de un número representativo de compuestos de la presente invención frente al control al cabo de 4 h después de administrar una dosis de 25 ó de 30 mg/kg a los ratones C57B6:

ejemplo	dosis (mg/K)	% dismin. gluc. a las 4 h
16	25	-35,95
17	25	-35,8
18	25	-10
19	25	-29,5
21	25	-26,5
26	25	-36,9
27	30	-52,2
28	25	-45,4
31	25	-31,6
32	25	-37,5
43	30	-38,1
47	30	-33,2
48	30	-57,4
49	30	-38,3
51	30	-53,9
64	30	-58
66	30	-55,4
77	30	-39,2
86	30	-57,4
88	30	-49,3

10

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I):



- 5 en la que:
- X es O, NH o N(alquilo C<sub>1-9</sub>);
- 10 R<sub>1</sub> se elige entre el grupo formado por
- alquilo C<sub>1-9</sub>,
  - alcoxi C<sub>1-9</sub>-alquilo C<sub>1-9</sub>,
  - cicloalquilo,
  - CH<sub>2</sub>-cicloalquilo,
  - 15 -heterociclilo,
  - arilo, sin sustituir o mono-, bi- o tri-sustituido con independencia por alquilo C<sub>1-9</sub>, alqueno C<sub>2-9</sub>, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-9</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -S(CH<sub>3</sub>), -S(O<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-arilo, heteroarilo, ciano, alcanoilo C<sub>1-9</sub>, -O-arilo, -O-CH<sub>2</sub>-arilo, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo, heterociclilo, -C(O)-heterociclilo, o alquilo C<sub>1-9</sub> mono- o di-sustituido por hidroxilo,
  - 20 -CH<sub>2</sub>-arilo,
  - heteroarilo, sin sustituir o sustituido por alquilo C<sub>1-9</sub> o halógeno,
  - 1-metil-1H-indazol-4-ilo,
  - benzooxazol-4-ilo,
  - 25 -2-metil-benzooxazol-4-ilo,
  - 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo,
  - 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetilo,
  - 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ilo,
  - naftalen-1-ilo e
  - 30 -isoquinolinilo;
- R<sub>2</sub> se elige entre el grupo formado por
- alquilo C<sub>1-9</sub> o alquilo C<sub>1-9</sub> mono- o di-sustituido por hidroxilo,
  - alógeno-alquilo C<sub>1-9</sub>,
  - 35 - alcoxi C<sub>1-9</sub>-alquilo C<sub>1-9</sub> o alquilsulfanilalquilo C<sub>1-9</sub>,
  - alcoxi C<sub>1-9</sub>,
  - cicloalquilo, sin sustituir o mono- o di-sustituido con independencia por halógeno o alquilo C<sub>1-9</sub>,
  - heterociclilo,
  - 40 -arilo, sin sustituir o mono- o di-sustituido con independencia por halógeno y
  - heteroarilo que tiene por lo menos un heteroátomo en el anillo que es O o S; y
- R<sub>3</sub> es un heteroarilo sin sustituir o sustituido unido mediante un átomo de carbono de anillo al grupo amina representado, un heteroátomo es nitrógeno que es adyacente al átomo de carbono que realiza la unión anterior, dicho heteroarilo está sustituido en una posición diferente a la adyacente a dicho átomo de carbono que realiza la unión anterior por un resto elegido con independencia entre el grupo formado por:
- 45 alquilo C<sub>1-9</sub>, halógeno, (alcoxi C<sub>1-9</sub>)-carbonilo, ciano, carboxilo, cicloalquilo, arilo, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilo, -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo, -CH<sub>2</sub>-dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silaniloxi-etilo, -CH<sub>2</sub>-arilo sin sustituir, -CH<sub>2</sub>-arilo sustituido por ciano o alcoxi C<sub>1-9</sub>, heterociclilo, -CH<sub>2</sub>-heterociclilo, -6-(CH<sub>2</sub>)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il-acetato de tert-butilo y alquilo C<sub>1-9</sub> mono-, bi- o tri-sustituido con independencia por
  - 50 hidroxilo, halógeno, alcoxi C<sub>1-9</sub>, -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, alcanoilo C<sub>1-9</sub>, (alcoxi C<sub>1-9</sub>)-carbonilo, (alqueno C<sub>2-9</sub>)-carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo o (alcoxi C<sub>1-9</sub>)-carbonilamino,
- 55 y en donde

"cicloalquilo" significa un radical mono- o policarbocíclico monovalente de tres a diez átomos de carbono,  
 "heterociclilo" significa un anillo saturado mono- o policíclico, en donde uno, dos o tres de los átomos de carbono se sustituye por un heteroátomo tal como N, O o S,  
 "arilo" significa un radical mono- o policarbocíclico aromático de 6 a 12 átomos de carbono que tiene por lo menos un anillo aromático, y  
 "heteroarilo" significa un radical mono- o policíclico aromático de 5 a 12 átomos con por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos de anillo elegidos entre N, O y S,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es O.

3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es NH o N(alquilo C<sub>1-9</sub>).

4. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que R<sub>1</sub> es fenilo, sin sustituir o mono-, bi- o tri-sustituido con independencia por alquilo C<sub>1-9</sub>, alqueno C<sub>2-9</sub>, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-9</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -S(CH<sub>3</sub>), -S(O<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-arilo, heteroarilo, ciano, alcanoilo C<sub>1-9</sub>, -O-arilo, -O-CH<sub>2</sub>-arilo, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo, heterociclilo, -C(O)-heterociclilo, o alquilo C<sub>1-9</sub> mono- o di-sustituido por hidroxilo.

5. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que R<sub>1</sub> es fenilo mono-, di- o tri-sustituido con independencia por alquilo C<sub>1-9</sub>, alqueno C<sub>2-9</sub>, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-9</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -S(CH<sub>3</sub>), -ciano, -O-bencilo, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo, pirrolidinilo o alquilo C<sub>1-9</sub> mono- o di-sustituido por hidroxilo.

6. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en la que R<sub>2</sub> se elige entre el grupo formado por:

-alquilo C<sub>1-9</sub> o alquilo C<sub>1-9</sub> mono- o di-sustituido por hidroxilo,

-halogenoalquilo C<sub>1-9</sub>,

-alcoxialquilo C<sub>1-9</sub> o alquilsulfanilalquilo C<sub>1-9</sub>,

-alcoxi C<sub>1-9</sub>,

-cicloalquilo, sin sustituir o mono- o di-sustituido con independencia por halógeno o

alquilo C<sub>1-9</sub>,

-heterociclilo y

-arilo, sin sustituir o mono- o di-sustituido con independencia por halógeno.

7. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en la que R<sub>2</sub> se elige entre el grupo formado por:

-alquilo C<sub>1-9</sub> o alquilo C<sub>1-9</sub> mono- o di-sustituido por hidroxilo,

-halogenoalquilo C<sub>1-9</sub>,

-alcoxialquilo C<sub>1-9</sub> o alquilsulfanilalquilo C<sub>1-9</sub>,

-alcoxi C<sub>1-9</sub>,

-cicloalquilo, sin sustituir o mono- o di-sustituido con independencia por halógeno o

alquilo C<sub>1-9</sub> y

-heterociclilo.

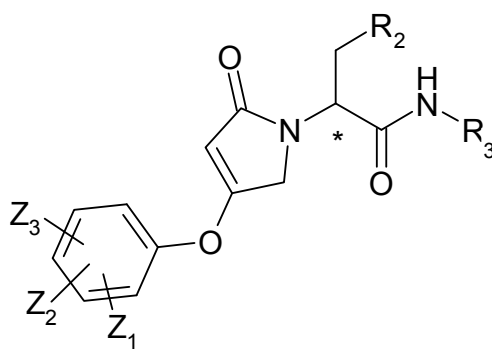
8. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en la que R<sub>3</sub> es un grupo heteroarilo elegido del grupo constituido por 1H-pirazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, [1,2,4]tiadiazol-5-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo y piracin-2-ilo, no sustituido o sustituido en una posición diferente a la adyacente a dicho átomo de carbono que realiza la unión anterior por un resto elegido con independencia entre el grupo formado por: alquilo C<sub>1-9</sub>, halógeno, (alcoxi C<sub>1-9</sub>)-carbonilo, ciano, carboxilo, cicloalquilo, arilo, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilo, -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo, -CH<sub>2</sub>-dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silaniloxi-etilo, -CH<sub>2</sub>-arilo sin sustituir, -CH<sub>2</sub>-arilo sustituido por ciano o alcoxi, heterociclilo, -CH<sub>2</sub>-heterociclilo, -6-(CH<sub>2</sub>)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-ilacetato de tert-butilo, y alquilo C<sub>1-9</sub> mono-, bi- o tri-sustituido con independencia por hidroxilo, halógeno, alcoxi, -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, alcanoilo C<sub>1-9</sub>, (alcoxi C<sub>1-9</sub>)-carbonilo, (alquenoiloxi C<sub>2-9</sub>)-carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo o (alcoxi C<sub>1-9</sub>)-carbonilamino.

9. Los compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en los que dicho heteroarilo de R<sub>3</sub> está sustituido por halógeno, alquilo C<sub>1-9</sub> o alquilo C<sub>1-9</sub> mono-, bi- o tri-sustituido con independencia por hidroxilo, halógeno, alcoxi,

-N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, alcanoilo C<sub>1-9</sub>, (alcoxi C<sub>1-9</sub>)-carbonilo, (alquenoiloxi C<sub>1-9</sub>)-carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo o (alcoxi C<sub>1-9</sub>)-carbonilamino.

10. El compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho heteroarilo de R<sub>3</sub> está sustituido por halógeno, alquilo C<sub>1-9</sub> o alquilo C<sub>1-9</sub> mono- o di-sustituido por hidroxilo.

11. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, que tienen la fórmula (Ia):



(Ia),

en la que:

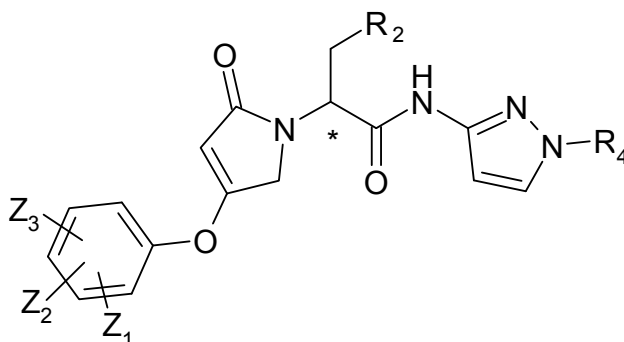
5  $Z_1, Z_2, Z_3$  con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo  $C_{1-9}$ , alquenoilo  $C_{2-9}$ , hidroxilo,  $-NH_2$ , halógeno, alcoxi  $C_{1-9}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-S(CH_3)$ ,  $-S(O_2)CH_3$ ,  $-CH_2$ -arilo, heteroarilo, ciano, alcanóilo  $C_{1-9}$ ,  $-O$ -arilo,  $-O-CH_2$ -arilo,  $-N(CH_3)_2$ , cicloalquilo, heterociclilo,  $-C(O)$ -heterociclilo o alquilo  $C_{1-9}$  mono- o di-sustituido por hidroxilo;

10  $R_2$  se elige entre el grupo formado por alquilo  $C_{1-9}$ , alquilo  $C_{1-9}$  mono- o di-sustituido por hidroxilo, halogenoalquilo  $C_{1-9}$ , alcoxi  $C_{1-9}$ -alquilo  $C_{1-9}$ , alquilsulfanilalquilo  $C_{1-9}$ , alcoxi  $C_{1-9}$ , cicloalquilo, dicho cicloalquilo está sin sustituir o mono- o di-sustituido con independencia por halógeno o alquilo  $C_{1-9}$ , heterociclilo y arilo, dicho arilo está sin sustituir o mono- o di-sustituido con independencia por halógeno; y

15  $R_3$  es un heteroarilo sin sustituir o sustituido unido mediante un átomo de carbono de anillo al grupo amina representado, un heteroátomo es nitrógeno que es adyacente al átomo de carbono que realiza la unión anterior, dicho heteroarilo está sustituido en una posición diferente a la adyacente a dicho átomo de carbono que realiza la unión anterior por un resto elegido con independencia entre el grupo formado por:  
 20 alquilo  $C_{1-9}$ , halógeno, (alcoxi  $C_{1-9}$ )-carbonilo, ciano, carboxilo, cicloalquilo, arilo, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilo,  $-N$ (alquilo  $C_{1-9}$ )<sub>2</sub>, 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo,  $-CH_2$ -dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silaniloxi-etilo,  $-CH_2$ -arilo sin sustituir,  $-CH_2$ -arilo sustituido por ciano o alcoxi, heterociclilo,  $-CH_2$ -heterociclilo,  $-6-(CH_2)-2,2$ -dimetil-[1,3]dioxan-4-il-acetato de tert-butilo, y alquilo  $C_{1-9}$  mono-, bi- o tri-sustituido con independencia por hidroxilo, halógeno, alcoxi,  $-N$ (alquilo  $C_{1-9}$ )<sub>2</sub>,  $-NH_2$ , alcanóilo  $C_{1-9}$ , (alcoxi  $C_{1-9}$ )-carbonilo, (alquenoilo  $C_{1-9}$ )-carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo o (alcoxi  $C_{1-9}$ )-carbonilamino,

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, que tienen la fórmula (Ib):



(Ib),

en la que:

30  $Z_1, Z_2, Z_3$  con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo  $C_{1-9}$ , alquenoilo  $C_{2-9}$ , hidroxilo,  $-NH_2$ , halógeno, alcoxi inferior,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-S(CH_3)$ ,  $-S(O_2)CH_3$ ,  $-CH_2$ -arilo, heteroarilo, ciano, alcanóilo  $C_{1-9}$ ,  $-O$ -arilo,  $-O-CH_2$ -arilo,  $-N(CH_3)_2$ , cicloalquilo, heterociclilo,  $-C(O)$ -heterociclilo o alquilo inferior mono- o di-sustituido por hidroxilo;

35  $R_2$  se elige entre el grupo formado por alquilo  $C_{1-9}$ , alquilo  $C_{1-9}$  mono- o di-sustituido por hidroxilo, halogeno-alquilo  $C_{1-9}$ , alcoxi  $C_{1-9}$ -alquilo  $C_{1-9}$ , alquilsulfanilalquilo  $C_{1-9}$ , alcoxi  $C_{1-9}$ , cicloalquilo, dicho cicloalquilo está sin sustituir o mono- o di-sustituido con independencia por halógeno o alquilo  $C_{1-9}$ , heterociclilo y arilo, dicho arilo está sin sustituir o mono- o di-sustituido con independencia por halógeno; y

40  $R_4$  se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo  $C_{1-9}$ , halógeno, (alcoxi  $C_{1-9}$ )-carbonilo, ciano, carboxilo, cicloalquilo, arilo, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilo,

- 5 -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, 2,2,-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilo, -CH<sub>2</sub>-dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silaniloxi-etilo, -CH<sub>2</sub>-arilo sin sustituir, -CH<sub>2</sub>-arilo sustituido por ciano o alcoxi, heterociclilo, -CH<sub>2</sub>-heterociclilo, -6-(CH<sub>2</sub>)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il-acetato de tert-butilo, y alquilo C<sub>1-9</sub> mono-, bi- o tri-sustituido con independencia por hidroxilo, halógeno, alcoxi C<sub>1-9</sub>, -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, alcanóilo C<sub>1-9</sub>, (alcoxi C<sub>1-9</sub>)-carbonilo, (alqueniloxi C<sub>1-9</sub>)-carbonilo, carboxilo, aminocarbonilo o (alcoxi C<sub>1-9</sub>)-carbonilamino,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 13. Compuestos de la fórmula I que tienen la fórmula Ib según la reivindicación 12, en la que Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> y Z<sub>3</sub>, con independencia entre sí son hidrógeno, trifluorometilo, cloro, flúor, bromo, alcanóilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, ciclopentilo, etoxi, metoxi o metilo.
- 15 14. Compuestos de la fórmula I que tienen la fórmula Ib según la reivindicación 12, en la que R<sub>4</sub> se elige entre el grupo formado por 1-(S)-2,3-dihidroxi-propilo, 1-(R)-2,3-dihidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 2-hidroxi-etilo y 2-metoxi-etilo.
- 15 15. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en la que R<sub>2</sub> se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrofurano.
- 20 16. El compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto se elige entre el grupo formado por:
- (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,  
 (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,  
 (S)-N-benzotiazol-2-il-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,  
 ((S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-propionamida,  
 25 (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,  
 (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida,  
 (2-{3-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-pirazol-1-il}-etil)-carbamato de tert-butilo,  
 (S)-3-ciclopentil-N-(5-fluor-tiazol-2-il)-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,  
 30 (S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,  
 6-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo,  
 ácido 6-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-nicotínico,  
 (S)-N-[1-(3-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-3-ciclopentil-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,  
 35 (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 (S)-2-(4-benciloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,  
 40 (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentiloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,  
 (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclohexiloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,  
 (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 45 (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclobutoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,  
 (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-isopropoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentiloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida.  
 (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentiloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,  
 50 (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,  
 (S)-3-ciclopentil-N-(pirazin-2-il)-2-(4-isopropoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,  
 (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-propoxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,  
 55 (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,  
 (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-tiazol-2-il-propionamida,  
 (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 60 (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 (S)-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 (S)-3-ciclohexil-N-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 65 (S)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidrofurano-2-il)-propionamida,

- (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 5 N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida,  
 3-tert-butoxi-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 10 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 15 6-((S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionilamino)-nicotinato de metilo,  
 6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo,  
 (S)-6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo,  
 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,  
 20 (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,  
 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,  
 25 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 6-((S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-nicotinato de metilo,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 30 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,  
 35 (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,  
 (R)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,  
 40 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,  
 (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 45 (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,  
 (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 1-{2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionil}-3-metil-urea,  
 50 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluor-fenil)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 55 ((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 60 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido ((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 65



- (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida,
- 6-{{(S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotinato de metilo,
- 5 ácido 6-{{(S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotínico,
- (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-pirazin-2-il-propionamida, clorhidrato,
- (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- 6-{{(S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotinato de metilo,
- 10 ácido 6-{{(S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotínico,
- (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida, clorhidrato,
- (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida, clorhidrato,
- 15 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato,
- (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato,
- [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 20 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato,
- [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato,
- 25 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato,
- [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato,
- 30 [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato,
- (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- 35 (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- 40 (S)-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-oxo-4-(2-trifluormetil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida, clorhidrato,
- (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-trifluormetil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida, clorhidrato,
- 45 (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidropiran-2-il)-propionamida,
- (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidropiran-2-il)-propionamida,
- [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4R)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-etoxi-pentanoico,
- 50 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-etoxi-pentanoico,
- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(3-trifluormetil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico,
- 55 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico,
- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(4-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 60 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[4-(naftalen-1-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico,
- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 65 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-5-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

- [3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 (3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 5 [3-(3,3,3-trifluor-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 (3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 (3-dimetilamino-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 10 [3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 (5-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-acetato de alilo,  
 15 (3-metoximetil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [3-(2-oxo-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 20 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 25 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 30 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico,  
 {1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico,  
 [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico,  
 35 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico,  
 40 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanoico,  
 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-hidroxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-hidroxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 45 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 50 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 {1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-metil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 55 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 60 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 65 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-ciano-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

- [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico, clorhidrato,  
 5 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-pirrolidin-1-il-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-pirrolidin-1-il-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-[2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-  
 10 4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 15 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 (3-((S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-il)-acetato de  
 20 etilo,  
 ácido (3-((S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-il)-acético,  
 [5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 25 [5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-  
 30 4-metil-pentanoico,  
 pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-[3-(1,2-dihidroxi-etil)-2-fluor-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 (1-carbamoilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-  
 35 metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-  
 pentanoico,  
 (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-  
 40 butiramida,  
 2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(1-fluor-ciclopentil)-propionamida,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-  
 metil-pentanoico,  
 45 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-  
 metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-  
 metil-pentanoico,  
 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-  
 50 metil-pentanoico,  
 (S)-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-  
 propionamida,  
 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-  
 metil-pentanoico,  
 55 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-  
 metil-pentanoico,  
 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-  
 metil-pentanoico,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-  
 metil-pentanoico,  
 60 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-pro-  
 pionamida,  
 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-3-metoxifenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-  
 4-fluor-4-metil-pentanoico,  
 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-  
 65 4-fluor-4-metil-pentanoico,

- [1-((S)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((S)-3-dietilamino-2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 5 [1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 [1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 10 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 15 (R)-6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo,  
 (S)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propionamida,  
 (S)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propionamida,  
 20 [1-((R)-2-amino-3-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-fenil-propionamida,  
 25 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-fluor-fenil)-propionamida,  
 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-fluorfenil)-propionamida,  
 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-fluor-fenil)-propionamida,  
 30 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2,6-difluorfenil)-propionamida,  
 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(4-fluor-fenil)-propionamida,  
 35 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(4-fluorfenil)-propionamida,  
 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-clorofenil)-propionamida,  
 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-clorofenil)-propionamida,  
 40 (5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 (5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
 ([6-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-[4R,6S]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-acetato de tert-butilo,  
 45 (3R,5S)-6-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-il)-3,5-dihidroxi-hexanoato de tert-butilo,  
 ácido (3R,5S)-6-(3-((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino)-pirazol-1-il)-3,5-dihidroxi-hexanoico,  
 (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-isopropoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 50 (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metilsulfanil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 (S)-2-[4-(2-tert-butil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-propil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,  
 55 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 60 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,  
 65 (S)-2-[4-(2-benciloxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

- (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- (S)-2-[4-(3-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- 5 (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- (S)-2-[4-(3-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- 10 (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-m-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,
- 15 (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-fenoxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,
- 20 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida,
- (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida,
- (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida,
- 25 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-propionamida,
- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluor-pentanoico,
- 30 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-4-trifluorometil-pentanoico,
- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-pentanoico,
- 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4,4-difluor-butiramida,
- 35 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-hidroxi-butiramida,
- (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-metilsulfanil-butiramida,
- 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4,4,4-trifluor-butiramida,
- 40 3-(2,6-dicloro-fenil)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluor-4-metil-pentanoico,
- 45 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il] amida del ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5-dimetil-hexanoico,
- 3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- 3-biciclo[2.2.1]hept-7-il-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- 50 (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-metoxi-butiramida,
- (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3,4-dicloro-fenilamino)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- 55 (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropilamino-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-[4-(etil-metil-amino)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,
- (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropilamino-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida
- 60 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 65 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido (S)-2-[4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 5 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[4-(1-metil-1H-indazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico,  
[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-amino-3-hidroxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 10 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(benzooxazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-4-metil-2-[4-(2-metil-benzooxazol-4-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico,  
pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 15 pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,  
pirazin-2-ilamida del ácido (S)-2-[4-[2-fluor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 20 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,  
[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,
- 25 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,4S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,  
[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,  
[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,
- 30 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,  
[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,4R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,
- 35 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4R)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,  
2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,  
(S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
- 40 (R)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida o  
[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,4S)-4-etoxi-2-[4-(3-etoxi-2-fluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanoico,  
[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,
- 45 2-[4-(2-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,  
(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(S)-tetrahidro-piran-2-il-propionamida,
- 50 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-ciclopentil)-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 55 17. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, que es la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 60 18. Una composición farmacéutica, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

19. Los compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

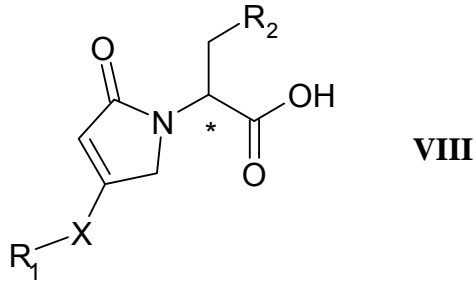
65

20. Los compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para el uso en el tratamiento de la diabetes mellitus.

5 21. El uso de los compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la diabetes mellitus.

22. Un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, cuyo proceso comprende:

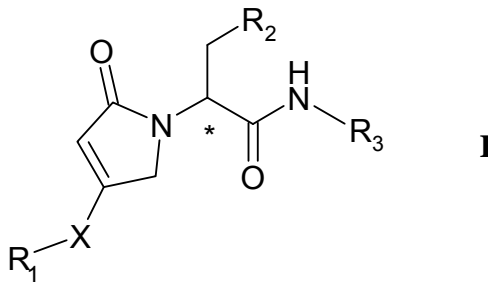
10 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII)



en la que X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula (IX)

15 R<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub> (IX),

en la que R<sub>3</sub> tiene el significado definido en la reivindicación 1, en presencia de un reactivo de formación de amida y una base, para obtener un compuesto de la fórmula I



20 y, si se desea, convertir el compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.