

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 083**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 241/24 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2008 E 08865783 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2234978**

54 Título: **Compuestos de carbamoilo como inhibidores 190 de DGAT1**

30 Prioridad:

20.12.2007 US 15397 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.05.2015

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BAUER, UDO ANDREAS;
BIRCH, ALAN MARTIN;
BUTLIN, ROGER JOHN;
GREEN, CLIVE;
BARLIND, JONAS GUNNAR;
HOVLAND, RAGNAR;
JOHANNESSON, PETRA;
JOHANSSON, JAN MAGNUS;
LEACH, ANDREW;
NOESKE, ALEXANDER TOBIAS y
PETERSSON, ANNIKA ULRIKA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 535 083 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de carbamoilo como inhibidores 190 de DGAT1

La presente invención se relaciona con compuestos que inhiben la actividad de la acetil CoA (acetil coenzima A): diacilglicerol aciltransferasa (DGAT1), procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, como ingrediente activo, los cuales pueden ser utilizados en método para el tratamiento de estados de enfermedad asociados con la actividad de DGAT1, y su uso en la manufactura de medicamentos para uso en la inhibición de DGAT1 en animales de sangre caliente tales como humanos. En particular esta invención se relaciona con compuestos útiles para el tratamiento de diabetes tipo II, resistencia a la insulina, tolerancia disminuida a la glucosa y obesidad en animales de sangre caliente tales como humanos, más particularmente para el uso de estos compuestos en la manufactura de medicamentos para el uso en el tratamiento de diabetes tipo II, resistencia a la insulina, tolerancia impedida a la glucosa y obesidad en animales de sangre caliente tales como humanos.

La acil CoA: diacilglicerol aciltransferasa (DGAT) se encuentra en la fracción microsómica de las células. Cataliza la reacción final de la ruta del fosfato de glicerol, considerada como la ruta principal de síntesis de triglicéridos en células facilitando la unión del diacilglicerol con una acil CoA grasa, dando como resultado la formación de triglicéridos. Aunque no está claro si la DGAT es limitante de la ruta para la síntesis de triglicéridos, cataliza la única etapa en la ruta que está comprometida a producir este tipo de moléculas [Lenher & Kuksis (1996) Biosynthesis of triacylglycerols. Prog. Lipid Res. 35: 169-201].

Se han clonado y caracterizado dos genes de DGAT. Ambas proteínas codificadas catalizan la misma reacción aunque no comparten homología de secuencia. El gen de DGAT1 fue identificado a partir de búsquedas en las bases de datos de secuencias debido a su similitud con los genes de acil CoA: colesterol aciltransferasa (ACAT). [Cases et al (1998) Identification of a gene encoding an acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase, a key enzyme in triacylglycerol synthesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 13018-13023]. La actividad de DGAT1 ha sido encontrada en muchos tejidos de mamíferos, incluyendo adipocitos.

Debido a esta carencia previa de sondas moleculares, se sabe poco acerca de la regulación de DGAT1. Se sabe que la DGAT1 es sobrerregulada significativamente durante la diferenciación de adipocitos.

Los estudios en ratones con genes anulados han indicado que los moduladores de la actividad de DGAT1 serían de valor en el tratamiento de diabetes tipo II y obesidad. Ratones con anulación de DGAT1 ($Dgat1^{-/-}$), son viables y capaces de sintetizar triglicéridos, como es evidenciado por niveles de triglicéridos en suero normales durante el ayuno y composición de los tejidos adiposos normal. Los ratones $Dgat1^{-/-}$ pueden tener menos tejido adiposo que los ratones tipo silvestre en la línea base y son resistentes a la obesidad inducida por la dieta. La rata metabólica es ~20% más alta en ratones $Dgat1^{-/-}$ que en ratones tipo silvestre en dietas tanto regulares como altas en grasa [Smith et al (2000) Obesity resistance and multiple mechanisms of triglyceride synthesis in mice lacking DGAT. Nature Genetics 25: 87-90]. La actividad física incrementada en ratones $Dgat1^{-/-}$ influye parcialmente en su gasto de energía incrementado. Los ratones $Dgat1^{-/-}$ también exhiben sensibilidad incrementada a la insulina y un incremento del 20% en la rata de disposición de glucosa. Los niveles de leptina disminuyen en 50% en los ratones $Dgat1^{-/-}$ en línea con el descenso en 50% en la masa grasa.

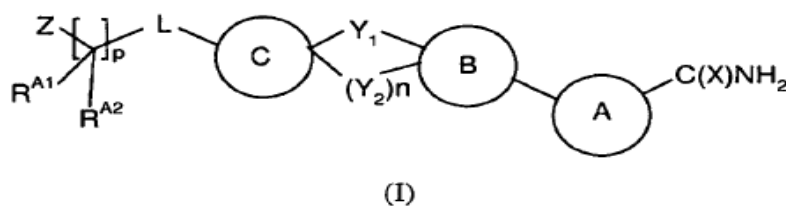
Cuando los ratones $Dgat1^{-/-}$ son cruzados con ratones ob/ob, estos ratones exhiben el fenotipo ob/ob [Chen et al (2002) Increased insulin and leptin sensitivity in mice lacking acyl CoA: diacylglycerol acyltransferase J. Clin. Invest. 109:1049-1055] indicando que el fenotipo $Dgat1^{-/-}$ requiere una ruta de lectina intacta. Cuando los ratones $Dgat1^{-/-}$ son cruzados con ratones Agouti se observa un descenso en el peso corporal con niveles normales de glucosa y niveles de insulina reducidos en un 70% en comparación con ratones tipo silvestre, agouti o ob/ob/ $Dgat1^{-/-}$.

El trasplante de tejido adiposo de ratones $Dgat1^{-/-}$ a ratones tipo silvestre confiere resistencia a la obesidad inducida por la dieta y mejora el metabolismo de la glucosa en estos ratones [Chen et al (2003) Obesity resistance and enhanced glucose metabolism in mice transplanted with white adipose tissue lacking acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase J. Clin. Invest. 111: 1715-1722].

La Publicación de Solicitud Internacional No. WO2007126957 divulga compuestos de ácido piridinilfenil ciclohexil acético y su uso como inhibidores de DGAT.

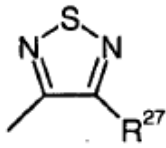
La Solicitud Internacional WO 2006/064189 describe ciertos compuestos de oxadiazol que inhiben la DGAT-1. Sin embargo, persiste una necesidad por inhibidores de DGAT-1 adicionales que posean propiedades deseables, tales como, por ejemplo, perfiles farmacocinéticos/dinámicos y/o fisicoquímicos y/o toxicológicos.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o profármaco del mismo,

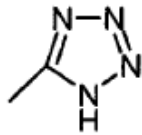


en donde

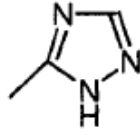
- 5 El Anillo A es 2,6-pirazindiilo sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-3C)alquilo, (2-3C)alquenilo, (2-3C)alquinilo, (1-2C)alcoxi, metoximetilo, amino y ciano lineales; X es =O o =S;
- 10 El Anillo B es 1,4-fenileno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, amino, ciano, (1-4C)alquilo, (2-3C)alquenilo, (2-3C)alquinilo, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo;
- 10 Y_1 es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C o Y_1 es -O-, -S- o -NRa- en donde Ra es hidrógeno o (1-4C)alquilo;
- Y_2 es $-(CH_2)_r-$ en donde r es 2 o 3, e Y_2 está enlazado al mismo átomo de carbono que Y_1 en el Anillo C e Y_2 está enlazado a un átomo de carbono adyacente a Y_1 en el Anillo B;
- 15 n es 0 o n es 1 cuando Y_1 es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C y cuando el Anillo B es 1,4-fenileno y el Anillo C es (4-6C)cicloalcano, de manera que se forma un sistema de anillo espiro de 5 o 6 miembros y el Anillo C es trienlazado;
- 20 El Anillo C es un anillo o sistema de anillo dienlazado (excluyendo enlaces a través de los mismos átomos o adyacentes) escogido de entre (4-6C)cicloalcano, (7-10C)bicicloalcano y (8-12C)tricicloalcano cada uno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible, incluyendo el átomo de carbono de anillo que porta el grupo que contiene Z, por un sustituyente seleccionado de entre, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo;
- 20 o el Anillo C es un anillo o sistema de anillo dienlazado (excluyendo enlaces a través de los mismos enlaces o adyacentes) seleccionado de entre fenileno, pirindindiilo, piperidinadiilo enlazado en N a Y_1 , piperazinediilo, furandiilo, tiofendiilo, pirroldiilo, oxazoldiilo, tiazoldiilo, imidazoldiilo, isoxazoldiilo, isotiazoldiilo, pirazoldiilo y azabiciclo[3.1.0]hexanodiilo;
- 25 cada uno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de entre fluoro, cloro, bromo, ciano, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo;
- L es un enlace directo al Anillo C, -O-, -S- o -NH-;
- p es 0 (cuando L es un enlace directo), 1 o 2 y cuando p es 1 o 2 R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente hidrógeno o (1-4C)alquil o R^{A1} y R^{A2} están enlazados entre sí para formar un anillo (3-6C)espiroalquilo;
- 30 Z es carboxi o un imitador o bioisótero del mismo, hidroxilo o -CONRbRc en donde Rb y Rc son seleccionados independientemente de entre hidrógeno y (1-4C)alquilo, grupo alquilo (1-4C) que puede ser sustituido opcionalmente por carboxi o un imitador o bioisótero del mismo; y en donde cualquier átomo de carbono en un grupo que contiene (1-3C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-4C)alquil o (1-4C)alcoxi lineales definidos más arriba puede ser sustituido opcionalmente por hasta 3 átomos de flúor;
- 35 en donde un imitador o un bioisótero de un grupo carboxi es seleccionado de entre $-SO_3H$, $-S(O)_2NHR^{13}$, $S(O)_2NHC(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{13}$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NHCN$, $-CH(CF_3)OH$, $C(CF_3)_2OH$, $-P(O)(OH)_2$ y grupos de las subfórmulas (a)-(i') más abajo



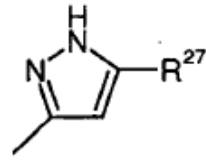
(a)



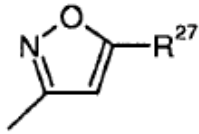
(b)



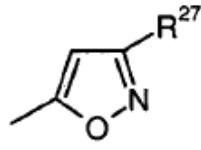
(c)



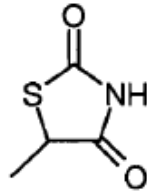
(d)



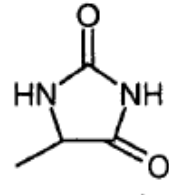
(e)



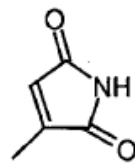
(f)



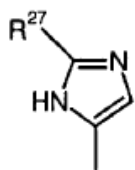
(g)



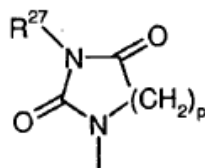
(h)



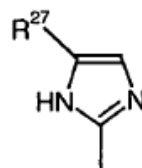
(i)



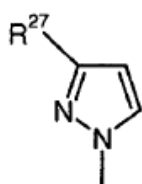
(j)



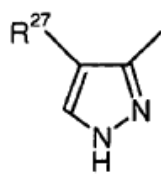
(k)



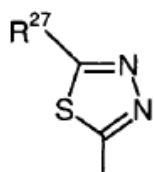
(l)



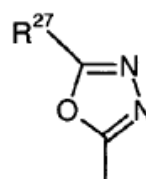
(m)



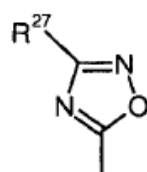
(n)



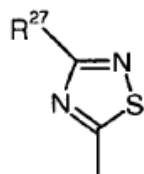
(o)



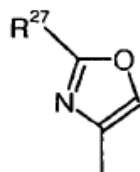
(p)



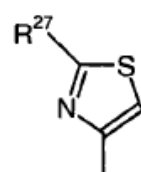
(q)



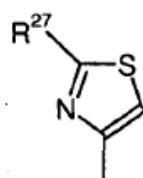
(r)



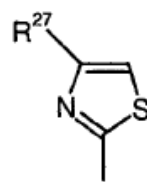
(s)



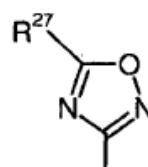
(t)



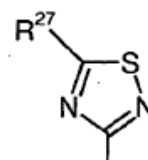
(u)



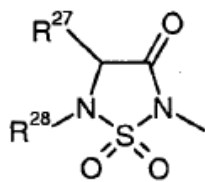
(v)



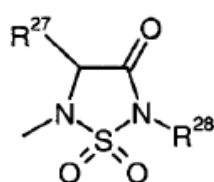
(w)



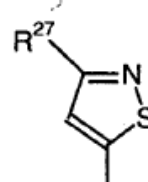
(x)



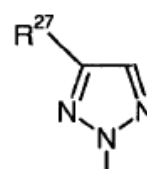
(y)



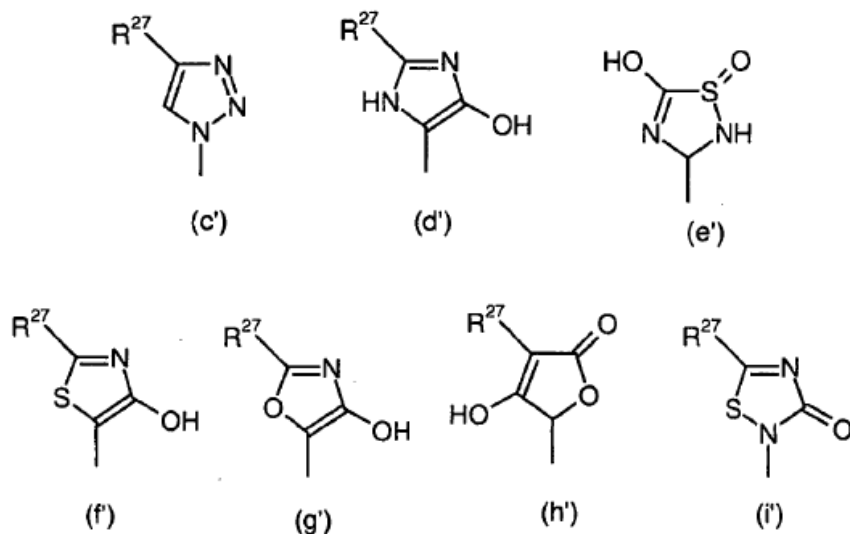
(z)



(a')

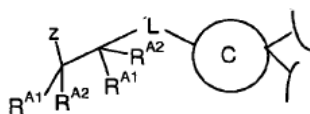


(b')

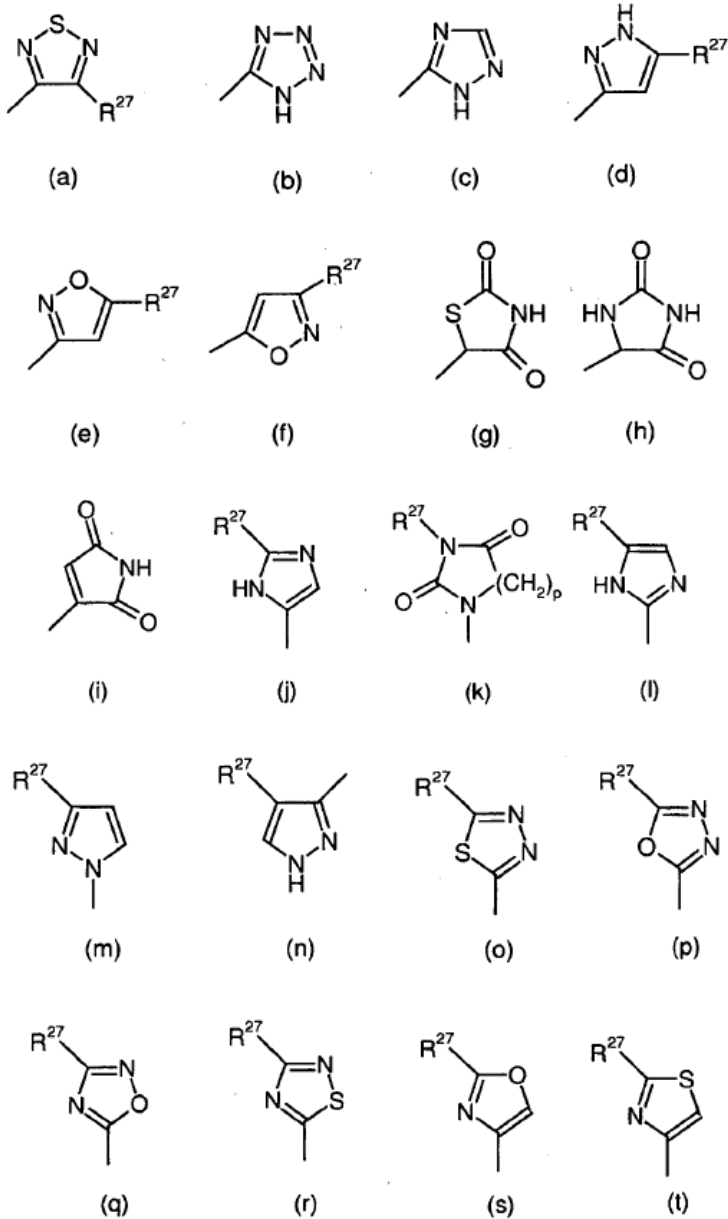


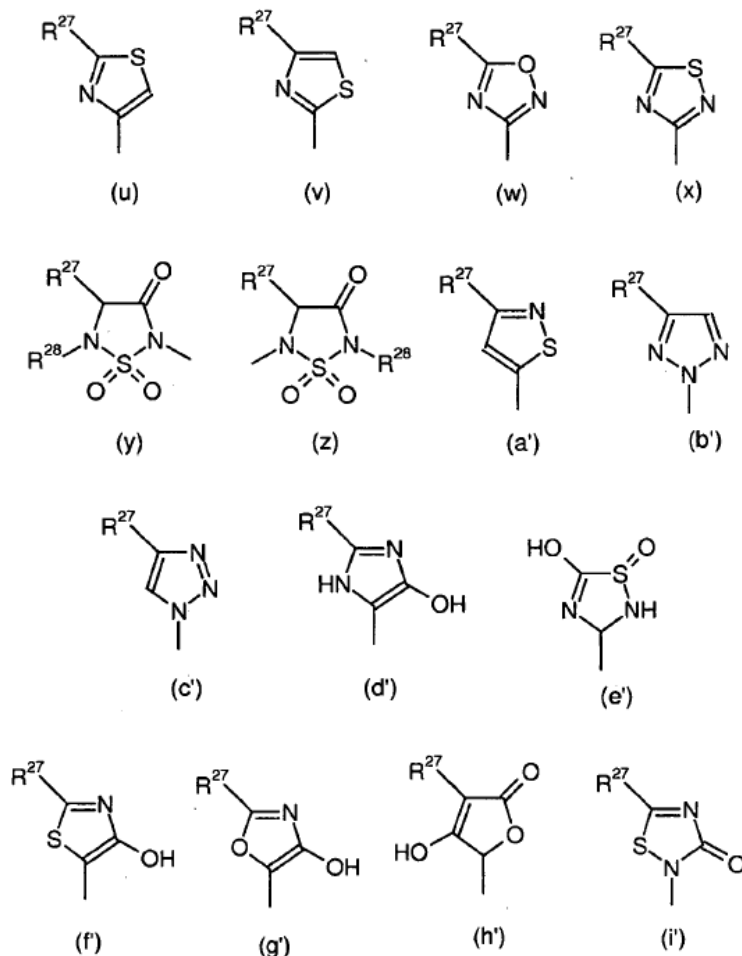
- 5 en donde cuando p en la subfórmula (k) es 1 o 2, R^{27} y R^{28} son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, (1-6C)alcoxi, tiol, (1-6C)alquiltio, $-C(O)R^{29}$, $-S(O)R^{30}$, $-SO_2R^{31}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NHCN$, halógeno y trihalometilo, donde R^{29} , R^{30} y R^{31} son $-OR^{34}$, (1-6C)alquilo, $-NR^{32}R^{33}$ o trihalometilo, R^{32} y R^{33} son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, (1-6C)alquilo, $-SO_2R^{34}$ y $-COR^{35}$, donde R^{35} es (1-6C)alquil o trihalometilo, y R^{34} es hidrógeno, (1-6C)alquil o trihalometil y R^{13} es seleccionado de entre hidrógeno, (1-6C)alquilo, hidroxilo, halo, amino, ciano, ((1-3C)alquil)CONH-, carboxi, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alcoxycarbonilo, carbamoilo, N-((1-6C)alquil)carbamoilo, halo((1-6C)alquil) (tal como trifluorometil), (1-6C)alquilsulfonyl o (1-6C)alquilsulfinilo;
- 10 y en donde un profármaco del mismo es un éster de un grupo carboxi seleccionado de entre un (1-6C)alquiléster, un (1-6C)alcoximetiléster, un (1-6C)alcanoiloximetiléster, un ftalidiléster, un (3-8C)cicloalcoxycarbonilo(1-6C)alquiléster, un 1,3-dioxolan-2-ilmetiléster, un (1-6C)alcoxycarboniloxietiléster, un aminocarbonilmetiléster y una versión mono- o di-N-((1-6C)alquil) de un aminocarbonilmetil éster.
- 15 Una característica adicional es la reivindicación anterior con la condición de que se renuncia individualmente a cualquiera de los Ejemplos específicos aquí. Por ejemplo, una característica adicional es la realización anterior con la condición de que renuncia individualmente a cualquiera de los compuestos seleccionado de entre los siguientes,
- ácido {trans-4-[4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil}acético;
- 3,5-Dimetil-6-[4-(trans-4-{2-[(metilsulfonyl)amino]-2-oxoetil}ciclohexil)-fenil]pirazin-2-carboxamida;
- 6-{4-[trans-4-(2-Amino-2-oxoetil)ciclohexil]fenil}-3,5-dimetilpirazin-2-carboxamida;
- 20 N-({trans-4-[4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil] ciclohexil}acetil)-2-metilalanina;
- 6-{4-[trans-4-(2-Hidroxietil)ciclohexil]fenil}-3,5-dimetil pirazin-2-carboxamida;
- ácido (trans-4-[4-[6-Carbamoil-5-(difluorometil)-3-metilpirazin-2-il]fenil]ciclohexil)acético;
- ácido {trans-4-[4-(6-Carbamoil-3-etil-5-metilpirazin-2-il)fenil] ciclohexil}acético;
- ácido {trans-4-[4-(6-Carbamoil-5-etil-3-metilpirazin-2-il)fenil] ciclohexil} acético y
- 25 ácido {trans-4-[4-(6-Carbamoil-3-metilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil}acético; o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos.
- Se entenderá que el Anillo B y el Anillo C como un anillo o sistema de Anillo dienlazado excluye enlaces a Y1 y L a través del mismo átomo o adyacentes (i.e. se excluyen los enlaces -1,1- y -1,2-).
- 30 Se entenderá que El Anillo B es numerado en el sentido horario hacia el Anillo C desde el heteroátomo dominante en el Anillo B.

Quando p es 0 el grupo Z es conectado directamente al enlace directo L (i.e. Z es conectado directamente al Anillo C y L no es -O-, -S- o -NH-); cuando p es 2 el grupo Z es conectado como sigue a L;



5 Tal como se utiliza aquí, la referencia a imitadores de ácido carboxílico o grupos bioisómeros incluye grupos como los definidos en *The Practice of Medicinal Chemistry*, Wermuth C.G. Ed.: Academic Press: New York, 1996, p203. Ejemplos particulares de tales ejemplos incluyen $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCN}$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$, $\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ y grupos de la subfórmula (a)-(t) más abajo





5 cuando p en la subfórmula (k) es 1 o 2, R²⁷ y R²⁸ son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, (1-6C)alcoxi, tiol, (1-6C)alquiltio, -C(O)R²⁹, -S(O)R³⁰, -SO₂R³¹, -NR³²R³³, -NHCN, halógeno y trihalometilo, donde R²⁹, R³⁰ y R³¹ son -OR³⁴, (1-6C)alquilo, -NR³²R³³ o trihalometilo, R³² y R³³ son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, (1-6C)alquilo, -SO₂R³⁴ y -COR³⁵, donde R³⁵ es (1-6C)alquil o trihalometilo, y R³⁴ es hidrógeno, (1-6C)alquil o trihalometil y R¹³ es seleccionado de entre hidrógeno, (1-6C)alquilo, hidroxilo, halo, amino, ciano, ((1-3C)alquil)CONH-, carboxi, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alcoxicarbonilo, carbamoilo, N-((1-6C)alquil)carbamoilo, halo((1-6C)alquil) (tal como trifluorometil), (1-6C)alquilsulfonyl o (1-6C)alquilsulfinil. Ejemplos particulares de R²⁷ o R²⁸ son hidroxilo.

10 Ácidos carboxílicos imitadores o bioisómeros particulares son un grupo tetrazol de fórmula (b) y -C(O)NHS(O)₂Me.

15 En esta especificación el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena recta y ramificada, a menos que se establezca otra cosa, y referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicos para la versión de cadena recta solamente. Una conversión análoga se aplica a otros términos genéricos. Al menos que se establezca otra cosa. El término "alquilo" se refiere ventajosamente a cadenas con 1-10 átomos de carbono, de forma adecuada de 1-6 átomos de carbono, preferiblemente de 1-4 átomos de carbono.

En esta especificación el término "alcoxi" significa un grupo a alquilo como se define aquí enlazado a un átomo de oxígeno.

20 Valores particulares incluyen (1-3C)alquilo, metilo, etil y propilo; para (1-4C)alquilo, metilo, etilo, propilo y butilo; para (2-3C)alqueno, etenilo; para (2-3C)alquino, etinilo; para (1-2C)alcoxi, metoxi y etoxi; para (1-4C)alcoxi, metoxi, etoxi y propoxi; para -CONR^bR^c, -CONH₂ y -CONHMe lineales.

Valores particulares incluyen cualquier átomo de carbono en un grupo lineal (1-3C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-4C)alquil o (1-4C)alcoxi que pueden ser sustituidas opcionalmente hasta por 3 átomos de flúor, un grupo tal como por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi.

Cuando p en la fórmula (I) es 1 y R^{A1} y R^{A2} están enlazados entre sí para formar un anillo (3-6C)espiroalquilo, tal anillo puede ser, por ejemplo un ciclopropilo o ciclobutilo enlazado a espiro.

Cuando p en la fórmula (I) es 2 y R^{A1} y R^{A2} están enlazados entre sí para formar un anillo (3-6C)espiroalquilo, tal anillo puede ser, por ejemplo, un ciclopropilo o ciclobutilo enlazado a espiro.

- 5 Cuando el Anillo C es un anillo (4-6C)cicloalcano dienlazado (excluyendo enlaces a través de los mismos enlaces o adyacentes) esto incluye 1,4-ciclohexano, 1,3-ciclopentano y 1,3-ciclobutano.

Cuando el Anillo C es (7-10C)bicicloalcanodiilo esto incluye biciclo[2.2.1]heptanediilo, 1,4-biciclo[2.2.2]octanodiilo, 1,5-biciclo[3.2.1]octanodiilo, 1,5-biciclo[3.2.2]nonanodiilo y 1,5-biciclo[3.3.2]decanodiilo.

Cuando el Anillo C es (8-12C)tricycloalcanodiilo esto incluye adamantanodiilo.

- 10 Para evitar dudas debe entenderse que cuando en esta especificación un grupo es calificado por "como se definió aquí anteriormente" o "como se define aquí anteriormente" el dicho grupo abarca la definición primera y más amplia así como cada una y todas las definiciones particulares para ese grupo.

Si no se establece en otro lugar, los sustituyentes adecuados opcionales para un grupo particular son los que se establecen para grupos similares aquí.

- 15 Un compuesto de la fórmula (I) puede formar sales ácidas o básicas estables, y en tales casos la administración de un compuesto o como sal puede ser apropiada, y las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser hechas por métodos convencionales tales como los que se describen a continuación.

Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición ácida tales como metanosulfonato, tosilato, α-glicerofosfato, fumarato, clorhidrato, citrato, maleato, tartrato y (menos preferiblemente) bromhidrato.

- 20 También las sales adecuadas son formadas con ácido fosfórico y ácido sulfúrico. En otro aspecto, las sales adecuadas son sales básicas, tales como sales del Grupo (I) (metales alcalinos), sales metálicas del Grupo (II) (alcalinotérreos), una sal de amina orgánica por ejemplo trietilamina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, procaina, dibencilamina, N,N-dibenciletilamina, tris-(2-hidroxiethyl)amina, N-metil d-glucamina y aminoácidos tales como lisina. Puede haber más de un catión o anión dependiendo del número de funciones cargadas y la valencia de los cationes o aniones.

Otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se mencionan en, por ejemplo, Berge et al. (J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19) and/or Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use by Stahl and Wermuth (Wiley VCH, 2002).

- 30 Una característica de la invención se relaciona con un compuesto de la invención, tal como cualquiera de los ejemplos, en la forma de ácido libre o base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. Tales formas pueden ser preparadas por técnicas estándar.

Sin embargo, para facilitar el aislamiento de la sal durante la preparación, las sales que son menos solubles en el solvente escogido pueden ser preferidas sean farmacéuticamente aceptables o no.

- 35 Dentro de la presente invención se debe entender que un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo puede exhibir el fenómeno de tautomerismo y que los dibujos de las fórmulas dentro de esta especificación pueden representar solamente una de las posibles formas tautoméricas. Debe entenderse que la invención abarca cualquier forma tautomérica que inhiba la actividad de DGAT1 y no está limitada solamente a cualquier forma tautomérica utilizada dentro de los dibujos de las fórmulas.

- 40 Los profármacos de los compuestos de la fórmula (I), y sales de los mismos, también están dentro del alcance de la invención.

En la técnica se conocen diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véase:

- a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- 45 b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); y

e) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

Ejemplos de tales profármacos son ésteres escindibles *in vivo* de un compuesto de la invención. Un éster escindible *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxi, es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que es escindido en el cuerpo humano o animal para producir el ácido progenitor. Ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen ésteres de (1-6C) alquilo, por ejemplo, metilo o etilo; (1-6C)alcoximetil ésteres, por ejemplo metoximetilo; (1-6C)alcanoiloximetil ésteres, por ejemplo pivaloiloximetilo; ftalidil ésteres; (3-8C)cicloalcoxicarboniloxi(1-6C)alquil ésteres, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxi etilo; 1,3-dioxolan-2-ilmetil ésteres, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolan-2-ilmetilo; (1-6C)alcoxicarboniloxi etil ésteres, por ejemplo 1-metoxicarboniloxi etilo; aminocarbonilmetil ésteres y versiones mono- o di- N-((1-6C)alquil) de los mismos, por ejemplo N,N-dimetilaminocarbonilmetil ésteres y N-etilaminocarbonilmetil ésteres; y pueden ser formados en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención. Un éster escindible *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo hidroxil es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que es escindido en el cuerpo humano o animal para producir el grupo hidroxil progenitor. Ésteres adecuados farmacéuticamente aceptables para hidroxil incluyen ésteres de (1-6C) alcanilo, por ejemplo, ésteres de acetilo; y ésteres de benzoilo en donde el grupo fenilo puede estar sustituido con aminometilo o mono- o di- (1-6C) alquiloaminoetilo sustituido en N, por ejemplo, ésteres de 4-aminometilbenzoilo y ésteres de 4-N,N-dimetilaminometilbenzoilo.

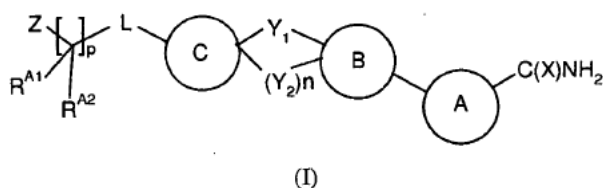
Profármacos particulares son ésteres de (1-4C) alquilo del ácido carboxílico en los compuestos de la fórmula (I), (IA) y/o (IB).

Será evidente para los experimentados en la técnica que ciertos compuestos de la fórmula (I) contienen átomos de carbono y/o azufre sustituidos asimétricamente, y de acuerdo con lo anterior pueden existir, y ser aislados, formas activas ópticamente y racémicas. Algunos compuestos de la fórmula (I) pueden exhibir polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisomérica, o mezclas de las mismas, formas que poseen propiedades útiles en la inhibición de la actividad de DGAT1, siendo bien conocida en la técnica como preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica por técnicas de recristalización, por síntesis a partir de materiales ópticamente activos, por síntesis quiral, por resolución enzimática, por biotransformación, o por separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quiral) y como determinar la eficacia para la inhibición de la actividad de DGAT1 por pruebas estándar descritas aquí más adelante.

También debe entenderse que ciertos compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas las tales formas solvatadas que inhiben la actividad de DGAT1.

0040 Como se estableció anteriormente, se provee un rango de compuestos que tienen buena actividad inhibidora de DGAT1. Tienen buenas propiedades físicas y/o farmacocinéticas en general.

Así, en una realización, se provee un compuesto de la fórmula (I) o, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde

El Anillo A es 2,6-pirazindiilo sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-3C)alquilo, (2-3C)alquenoilo, (2-3C)alquinilo, (1-2C)alcoxi, metoximetilo, amino y ciano lineales ;

X es =O o =S;

El Anillo B es 1,4-fenileno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, amino, ciano, (1-4C)alquilo, (2-3C)alquenoilo, (2-3C)alquinilo, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo;

Y₁ es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C o Y₁ es -O-, -S- o -NRa- en donde Ra es hidrógeno o (1-4C)alquilo;

Y_2 es $-(CH_2)_r-$ en donde r es 2 o 3, e Y_2 está enlazado al mismo átomo de carbono que Y_1 en el Anillo C e Y_2 está enlazado a un átomo de carbono adyacente a Y_1 en el Anillo B;

5 n es 0 o n es 1 cuando Y_1 es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C y cuando el Anillo B es 1,4-fenileno y el Anillo C es (4-6C)cicloalcano, de manera que se forma un sistema de anillo espiro de 5 o 6 miembros y el Anillo C es trienlazado;

El Anillo C es un anillo o sistema de anillo dienlazado (excluyendo enlaces a través de los mismos átomos o adyacentes) escogido de entre (4-6C)cicloalcano, (7-10C)bicicloalcano y (8-12C)tricicloalcano cada uno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible, incluyendo el átomo de carbono de anillo que porta el grupo que contiene Z, por un sustituyente seleccionado de entre, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo;

10 o el Anillo C es un anillo o sistema de anillo dienlazado (excluyendo enlaces a través de los mismos enlaces o adyacentes) ring seleccionado de entre fenileno, piriidindiilo, piperidinadiilo Enlazado en N a Y_1 , piperazinediilo, furandiilo, tiofendiilo, pirroldiilo, oxazoldiilo, tiazoldiilo, imidazoldiilo, isoxazoldiilo, isotiazoldiilo, pirazoldiilo y azabicyclo[3.1.0]hexanodiilo;

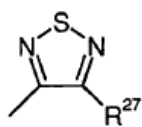
15 cada uno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de entre fluoro, cloro, bromo, ciano, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo;

L es un enlace directo al Anillo C, -O-, -S- o -NH-;

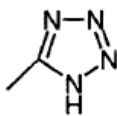
p es 0, 1 o 2 y cuando p es 1 R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente hidrógeno o (1-4C)alquil o R^{A1} y R^{A2} están enlazados entre sí para formar un anillo (3-6C) es un anillo espiroalquilo;

20 Z es carboxi o un imitador o bioisótero del mismo, hidroxilo o -CONR_bR_c en donde R_b y R_c son seleccionados independientemente de entre hidrógeno y (1-4C)alquilo, grupo alquilo (1-4C) que puede ser sustituido opcionalmente por carboxi o un imitador o bioisótero del mismo;

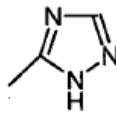
25 y en donde cualquier átomo de carbono en un grupo que contiene(1-3C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-4C)alquil o (1-4C)alcoxi lineales definidos más arriba puede ser sustituido opcionalmente por hasta 3 átomos de flúor; en donde un imitador o un bioisótero de un grupo carboxi es seleccionado de entre -SO₃H, -S(O)₂NHR¹³, S(O)₂NHC(O)R¹³, -CH₂S(O)₂R¹³, -C(O)NHS(O)₂R¹³, -C(O)NHOH, -C(O)NH₂CN, -CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -P(O)(OH)₂ y grupos de la subfórmula (a)-(i') más abajo



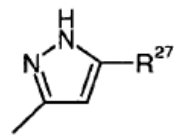
(a)



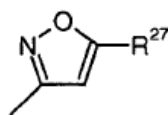
(b)



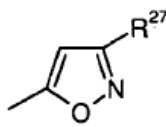
(c)



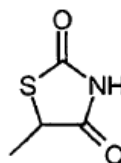
(d)



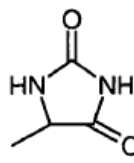
(e)



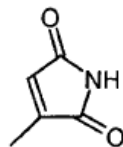
(f)



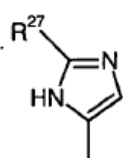
(g)



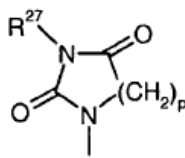
(h)



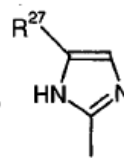
(i)



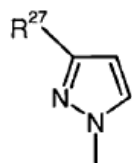
(j)



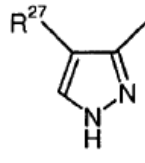
(k)



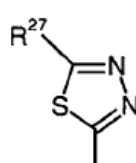
(l)



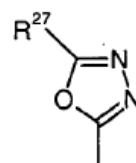
(m)



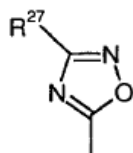
(n)



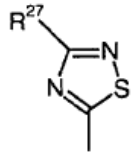
(o)



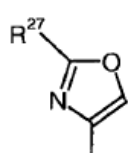
(p)



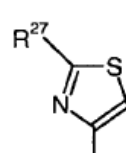
(q)



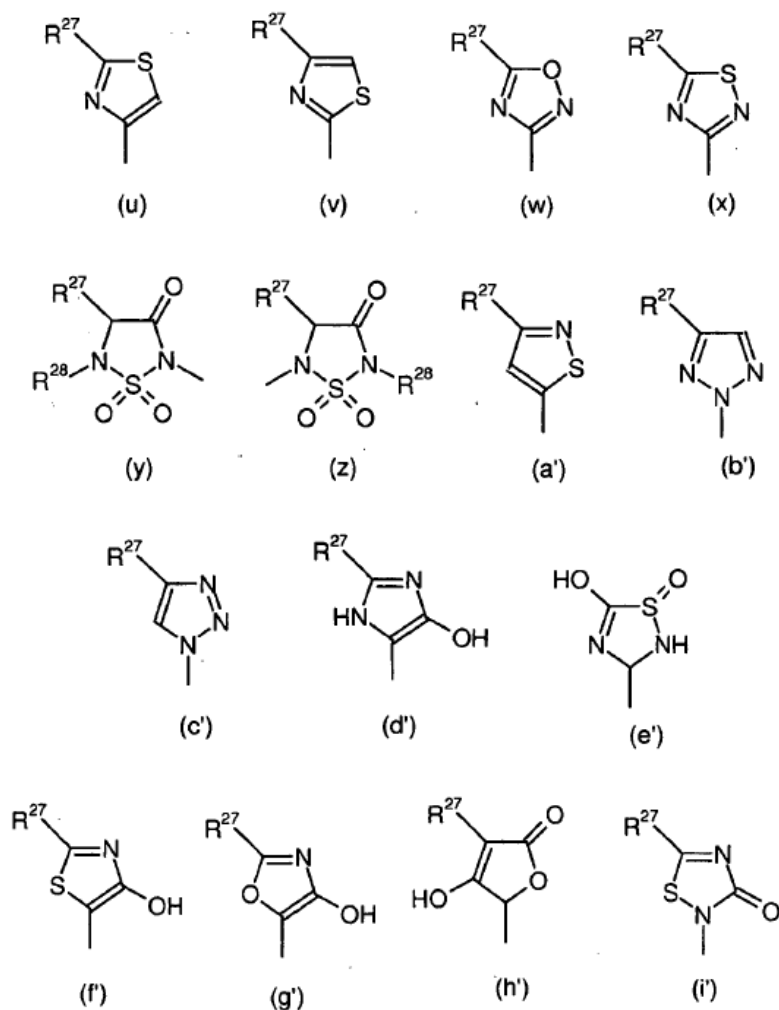
(r)



(s)



(t)



5 en donde cuando p en la subfórmula (k) es 1 o 2, R^{27} y R^{28} son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, (1-6C)alcoxi, tiol, (1-6C)alquiltio, $-C(O)R^{29}$, $-S(O)R^{30}$, $-SO_2R^{31}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NHCN$, halógeno y trihalometilo, donde R^{29} , R^{30} y R^{31} son $-OR^{34}$, (1-6C)alquilo, $-NR^{32}R^{33}$ o trihalometilo, R^{32} y R^{33} son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, (1-6C)alquilo, $-SO_2R^{34}$ y $-COR^{35}$, donde R^{35} es (1-6C)alquilo o trihalometilo, y R^{34} es hidrógeno, (1-6C)alquilo o trihalometilo y R^{13} es seleccionado de entre hidrógeno, (1-6C)alquilo, hidroxilo, halo, amino, ciano, ((1-3C)alquil)CONH-, carboxilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alcoxycarbonilo, carbamoilo, N-((1-6C)alquil)carbamoilo, halo((1-6C)alquil) (tal como trifluorometilo), (1-6C)alquilsulfonyl o (1-6C)alquilsulfinilo;

10 y en donde un profármaco del mismo es un éster de un grupo carboxi seleccionado de entre un (1-6C)alquilester, un (1-6C)alcoximetilester, un (1-6C)alcanoiloximetilester, un ftalidilester, un (3-8C)cicloalcoxycarbonilo(1-6C)alquilester, un 1,3-dioxolan-2-ilmetilester, un (1-6C)alcoxycarboniloxietilester, un aminocarbonilmetilester y una versión mono- o di-N-((1-6C)alquil) de un aminocarbonilmetilester.

15 En otra realización se provee un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde

El Anillo A es 2,6-pirazindilo sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-3C)alquilo, (2-3C)alqueno, (2-3C)alquino, (1-2C)alcoxi, metoximetilo, amino y ciano lineales;

X es =O o =S;

20 El Anillo B es 1,4-fenileno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, amino, ciano, (1-4C)alquilo, (2-3C)alqueno, (2-3C)alquino, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo;

Y_1 es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C o Y_1 es -O-, -S- o -NRa- en donde Ra es hidrógeno o (1-4C)alquilo;

Y_2 es -(CH₂)_r- en donde r es 2 o 3, e Y_2 está enlazado al mismo átomo de carbono que Y_1 en el Anillo C e Y_2 está enlazado a un átomo de carbono adyacente a Y_1 en el Anillo B;

- 5 n es 0 o n es 1 cuando Y_1 es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C y cuando el Anillo B es 1,4-fenileno y el Anillo C es (4-6C)cicloalcano, de manera que se forma un sistema de anillo espiro de 5 o 6 miembros;

10 El Anillo C es un anillo o sistema de anillo dienlazado (excluyendo enlaces a través de los mismos átomos o adyacentes) escogido de entre (4-6C)cicloalcano, (7-10C)bicicloalcano y (8-12C)tricicloalcano cada uno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible, incluyendo el átomo de carbono de anillo que porta el grupo que contiene Z, por un sustituyente seleccionado de entre, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo;

o el Anillo C es un anillo o sistema de anillo dienlazado (excluyendo enlaces a través de los mismos enlaces o adyacentes) el anillo es seleccionado de entre fenileno, piriindio, piperidindio Enlazado en N a Y_1 , furandiolo, tiofendiolo, pirroldiolo, oxazoldiolo, tiazoldiolo, imidazoldiolo, isoxazoldiolo, isotiazoldiolo y pirazoldiolo;

15 cada uno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de entre fluoro, cloro, bromo, ciano, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo;

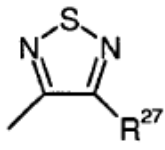
L es un enlace directo al Anillo C, -O-, -S- o -NH-;

p es 0, 1 o 2 y cuando p es 1 R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente hidrógeno o (1-4C)alquil o R^{A1} y R^{A2} están enlazados entre sí para formar un anillo (3-6C)espiroalquilo;

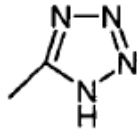
- 20 Z es carboxi o un imitador o bioisótero del mismo, hidroxilo o -CONR_bR_c en donde R_b y R_c son seleccionados independientemente de entre hidrógeno y (1-4C)alquilo, grupo alquilo (1-4C) que puede ser sustituido opcionalmente por carboxi o un imitador o bioisótero del mismo;

y en donde cualquier átomo de carbono en un grupo que contiene(1-3C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-4C)alquil o (1-4C)alcoxi lineales definidos más arriba puede ser sustituido opcionalmente por hasta 3 átomos de flúor;

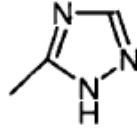
- 25 en donde un imitador o un bioisótero de un grupo carboxi es seleccionado de entre -SO₃H, -S(O)₂NHR¹³, S(O)₂NHC(O)R¹³, -CH₂S(O)₂R¹³, -C(O)NHS(O)₂R¹³, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -P(O)(OH)₂ y grupos de las subfórmulas (a)-(i') más abajo



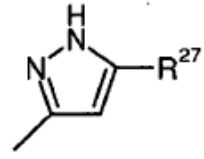
(a)



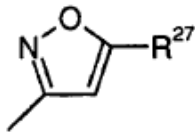
(b)



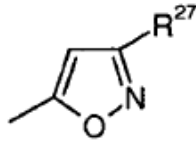
(c)



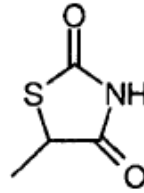
(d)



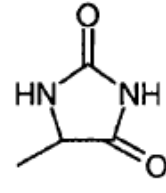
(e)



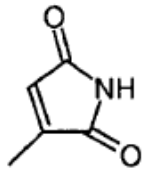
(f)



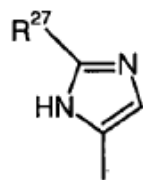
(g)



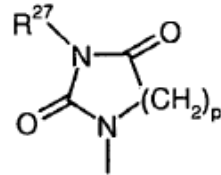
(h)



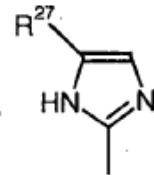
(i)



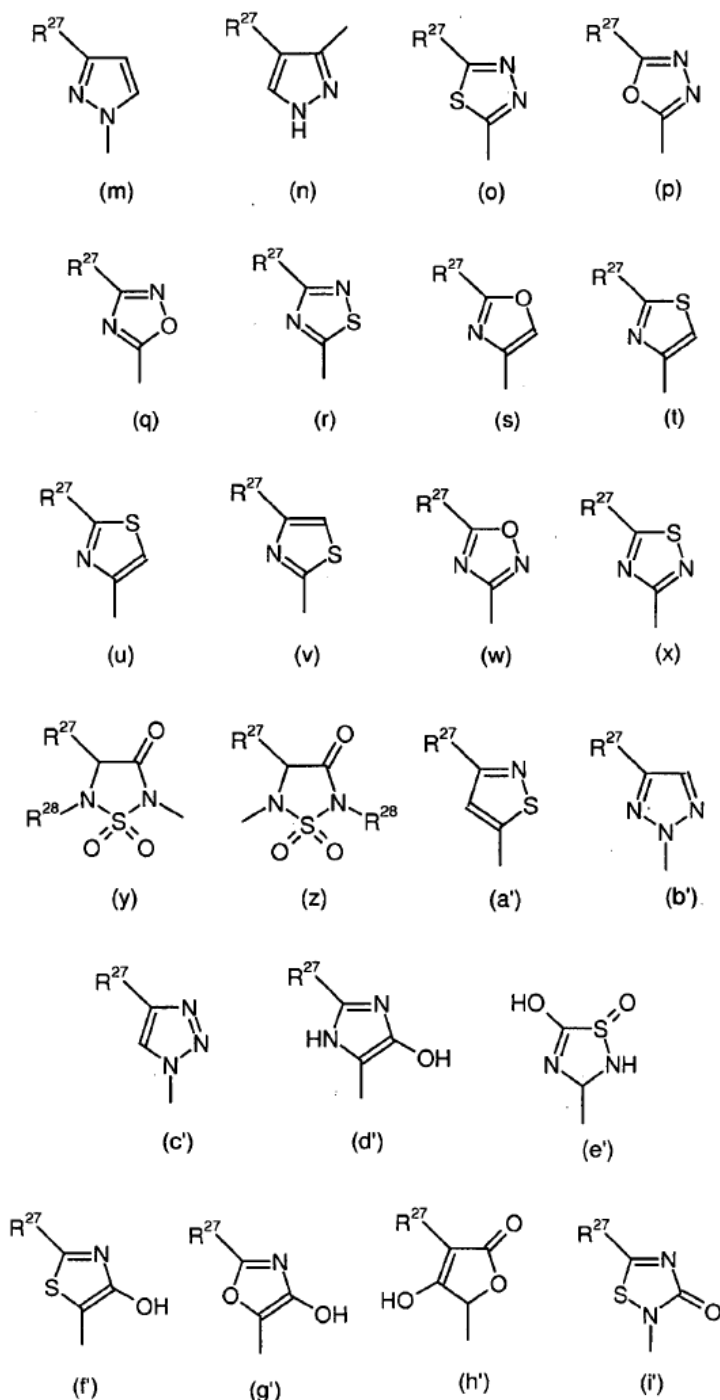
(j)



(k)



(l)

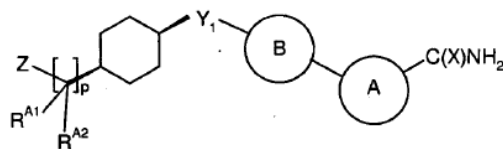


5 en donde cuando p en la subfórmula (k) es 1 o 2, R^{27} y R^{28} son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, (1-6C)alcoxi, tiol, (1-6C)alquiltio, $-C(O)R^{29}$, $-S(O)R^{30}$, $-SO_2R^{31}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NHCN$, halógeno y trihalometilo, donde R^{29} , R^{30} y R^{31} son $-OR^{34}$, (1-6C)alquilo, $-NR^{32}R^{33}$ o trihalometilo, R^{32} y R^{33} son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, (1-6C)alquilo, $-SO_2R^{34}$ y $-COR^{35}$, donde R^{35} es (1-6C)alquil o trihalometilo, y R^{34} es hidrógeno, (1-6C)alquil o trihalometil y R^{13} es seleccionado de entre hidrógeno, (1-6C)alquilo, hidroxilo, halo, amino, ciano, ((1-3C)alquil)CONH-, carboxilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alcoxycarbonilo, carbamoilo, N-((1-6C)alquil)carbamoilo, halo((1-6C)alquil) (tal como trifluorometil), (1-6C)alquilsulfonil o (1-6C)alquilsulfino;

10 y en donde un profármaco del mismo es un éster de un grupo carboxi seleccionado de entre un (1-6C)alquiléster, un (1-6C)alcoximetiléster, un (1-6C)alcanoiloximetiléster, un ftalidiléster, un (3-8C)cicloalcoxycarbonilo(1-

6C)alquiléster, un 1,3-dioxolan-2-ilmetiléster, un (1-6C)alcoxicarboniloxietiléster, un aminocarbonilmetiléster y una versión mono- o di-N-((1-6C)alquil) de un aminocarbonilmetil éster.

En otra realización se provee un compuesto de la fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo,



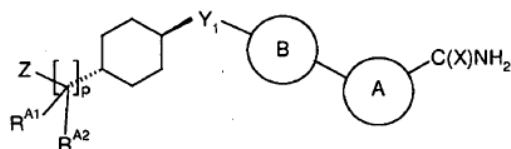
(IA)

5

en donde

X, El Anillo A, El Anillo B, Y_1 , p, R^{A1} , R^{A2} , Z y el profármaco son como se define en la reivindicación 1 o 2.

En otra realización se probó un compuesto de la fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo,



(IB)

10

en donde

X, El Anillo A, El Anillo B, Y_1 , p, R^{A1} , R^{A2} , Z y el profármaco son como se define en la reivindicación 1 o 2.

En otra realización se provee un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo, en donde X es = O;

15 El Anillo A es un 2,6-pirazindiilo sustituido opcionalmente sobre el átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-3C)alquilo, (2-3C)alquenilo, (2-3C)alquinilo, (1-2C)alcoxi, metoximetilo, amino y ciano;

20 El Anillo B es 1,4-fenileno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, amino, ciano, (1-4C)alquilo, (2-3C)alquenilo, (2-3C)alquinilo, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo;

El Anillo C es 1,4-ciclohexano;

n es 0 e Y_1 es un enlace directo o Y_1 es -O-;

L es un enlace directo;

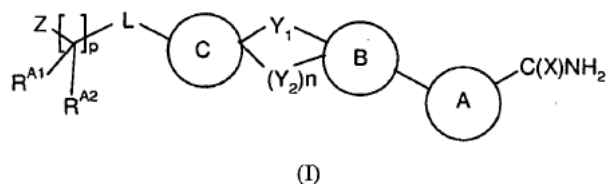
p es 1 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno hidrógeno;

25 Z es carboxi, un grupo tetrazol, -C(O)NHS(O)₂Me, hidroxilo o -CONR^bR^c en donde R^b y R^c son seleccionados independientemente de entre hidrógeno y (1-4C)alquilo, grupo alquilo (1-4C) que puede ser sustituido opcionalmente por carboxi; y en donde cualquier átomo de carbono en un grupo que contiene(1-3C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-4C)alquil o (1-4C)alcoxi lineales definidos más arriba puede ser sustituido opcionalmente por hasta 3 átomos de flúor.

30 En otra realización se provee un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo, en donde el Anillo A es un 2,6-pirazindiilo sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes (1-3C) alquilo lineales.

Los siguientes compuestos poseen propiedades particulares, farmacéuticas y/o físicas y/o farmacocinéticas/dinámicas y/o toxicológicas particulares y/o actividades selectivas para DGAT1.

Un compuesto de fórmula (I) o una sal, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde

5 El Anillo A es 2,6-pirazindiilo, 3,5-piridindiilo o 2,6-piridindiilo, cada uno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-3C)alquilo, (2-3C)alquenoilo, (2-3C)alquinilo, (1-2C)alcoxi, metoximetilo, amino y ciano lineales; X es =O o =S;

10 El Anillo B es 1,4-fenileno o el Anillo B es un anillo piridindiilo dienlazado (excluyendo enlaces a través de los mismos enlaces o adyacentes); cada uno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, amino, ciano, (1-4C)alquilo, (2-3C)alquenoilo, (2-3C)alquinilo, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo;

Y₁ es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C o Y₁ es -O-, -S- o -NRa- en donde Ra es hidrógeno o (1-4C)alquilo;

n es 0;

15 El Anillo C es un anillo o sistema de anillo dienlazado (excluyendo enlaces a través de los mismos enlaces o adyacentes) (4-6C)cicloalcano ring, sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible, incluyendo el átomo de carbono de anillo que porta el grupo que contiene Z, por un sustituyente seleccionado de entre, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo;

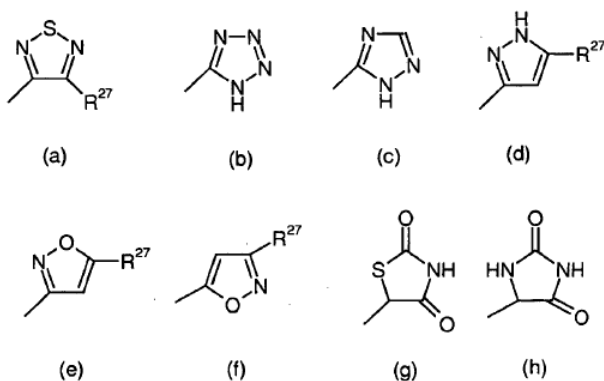
L es un enlace directo al Anillo C u -O-;

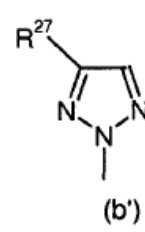
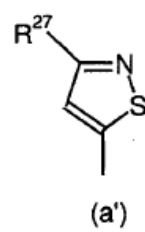
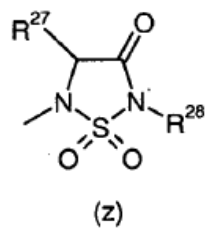
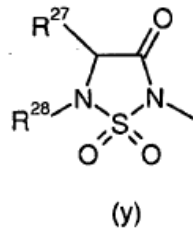
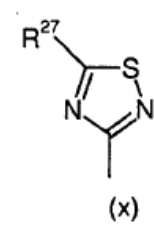
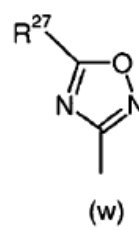
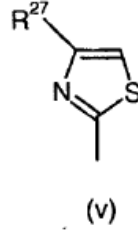
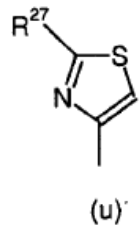
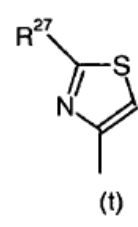
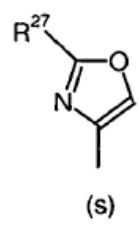
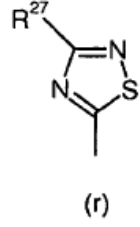
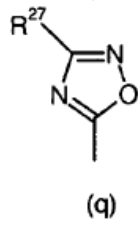
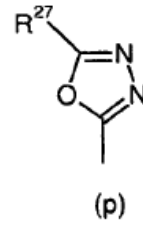
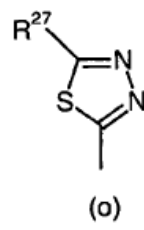
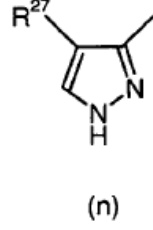
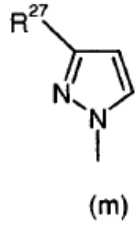
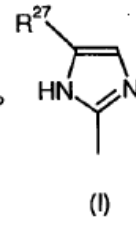
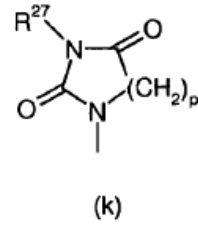
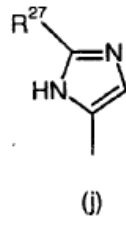
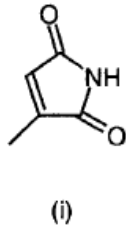
p es 0, 1 o 2 y cuando p es 1 R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente hidrógeno o (1-4C)alquilo;

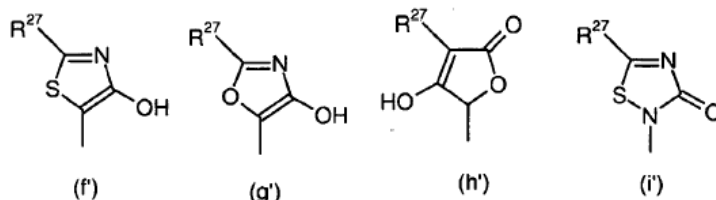
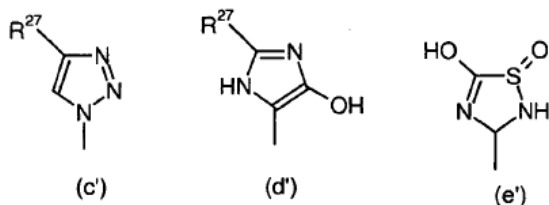
20 Z es carboxi o un imitador o bioisómero del mismo, hidroxilo o -CONR^bR^c en donde R^b y R^c son seleccionados independientemente de entre hidrógeno y (1-4C)alquilo, grupo alquilo (1-4C) que puede ser sustituido opcionalmente por carboxi o un imitador o bioisómero del mismo;

y en donde cualquier átomo de carbono en un grupo que contiene(1-3C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-4C)alquil o (1-4C)alcoxi lineales definidos más arriba puede ser sustituido opcionalmente por hasta 3 átomos de flúor;

25 en donde un imitador o un bioisómero de un grupo carboxi es seleccionado de entre -SO₃H, -S(O)₂NHR¹³, S(O)₂NHC(O)R¹³, -CH₂S(O)₂R¹³, -C(O)NHS(O)₂R¹³, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -P(O)(OH)₂ y grupos de las subfórmulas (a)-(i') más abajo





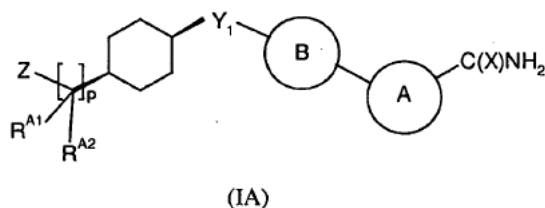


5 en donde cuando p en la subfórmula (k) es 1 o 2, R^{27} y R^{28} son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, (1-6C)alcoxi, tior, (1-6C)alquiltio, $-C(O)R^{29}$, $-S(O)R^{30}$, $-SO_2R^{31}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NHCN$, halógeno y trihalometilo, donde R^{29} , R^{30} y R^{31} son $-OR^{34}$, (1-6C)alquilo, $-NR^{32}R^{33}$ o trihalometilo, R^{32} y R^{33} son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, (1-6C)alquilo, $-SO_2R^{34}$ y $-COR^{35}$, donde R^{35} es (1-6C)alquilo o trihalometilo, y R^{34} es hidrógeno, (1-6C)alquilo o trihalometilo y R^{33} es seleccionado de entre hidrógeno, (1-6C)alquilo, hidroxilo, halo, amino, ciano, ((1-3C)alquil)CONH-, carboxi, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alcoxycarbonilo, carbamoilo, N-((1-6C)alquil)carbamoilo, halo((1-6C)alquil) (tal como trifluorometil), (1-6C)alquilsulfonil o (1-6C)alquilsulfinito;

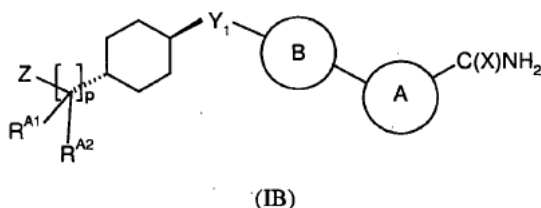
10 y en donde un profármaco del mismo es un éster de un grupo carboxi seleccionado de entre un (1-6C)alquiléster, un (1-6C)alcoximetiléster, un (1-6C)alcanoiloximetiléster, un ftalidiléster, un (3-8C)cicloalcoxycarbonilo(1-6C)alquiléster, un 1,3-dioxolan-2-ilmetiléster, un (1-6C)alcoxycarboniloxietiléster, un aminocarbonilmetiléster y una versión mono- o di-N-((1-6C)alquil) de un aminocarbonilmetil éster.

15 En un aspecto, será evidente que ciertos compuestos de la fórmula (I) el sustituyente Anillo C que porta el grupo Z (o un reemplazo adecuado del mismo) y el enlace $-Y_1-$ son una disposición bien sea cis- o trans- a través del anillo en relación uno con otro. Cuando sea apropiado la invención abarca dos isómeros tanto cis- como trans-. Las técnicas para separación de tales isómeros son bien conocidas en el arte.

20 Así, en un aspecto, cuando el Anillo C es ciclohexilo el grupo que contiene Z y el enlace $-Y_1-$ están en una configuración cis- a través del anillo de ciclohexilo, para dar un compuesto de la fórmula (IA), en donde las variables son como se define aquí anteriormente o aquí más adelante:



Así, en un aspecto, cuando el Anillo C es ciclohexilo el grupo que contiene Z y el enlace $-Y_1-$ están en la configuración trans- a través del anillo de ciclohexilo, para dar un compuesto de la fórmula (IB), en donde las variables son como se define aquí anteriormente o aquí más adelante:



Las referencias aquí anteriormente o aquí más adelante a un compuesto de la fórmula (I) son tomadas para aplicarse también a compuestos de la fórmulas (IA) y (IB).

5 En una realización de la invención se proveen compuestos de las fórmulas (I), (IA) y (IB), en una realización alternativa se proveen sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas (I), (IA) y (IB). En una realización adicional, se proveen profármacos, particularmente ésteres escindible *in vivo*, de compuestos de las fórmulas (I), (IA) y (IB). En una realización adicional, se proveen sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de profármacos de compuestos de la fórmula (I), (IA) y (IB).

10 Valores particulares de sustituyentes en compuestos de la fórmula (I), (IA) y (IB) son como siguen (tales valores pueden ser utilizados cuando sea apropiado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas aquí anteriormente o aquí más adelante)...

1) X es =O;

2) X es =S;

3) El Anillo A es 2,6-pirazindiilo;

4) El Anillo A es 2,6-pirazindiilo sustituido con cualquiera de los sustituyentes en los ejemplos;

15 5) El Anillo A es 2,6-pirazindiilo sustituido con uno o dos (1-3C) alquilo;

6) El Anillo B es 1,4-fenileno;

7) El Anillo B está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes halo;

8) El Anillo C es 1,4-ciclohexano (esto es, 1,4-ciclohexilo);

9) n es 0 e Y_1 es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C o Y_1 es -O-;

20 10) El Anillo C es particularmente 2,4- o 2,5-furandiilo, 2,4- o 2,5-tiofendiilo, 2,4- o 2,5-pirroldiilo, 2,4- o 2,5-oxazoldiilo, 2,4- o 2,5-tiazoldiilo, 2,4- o 2,5-imidazoldiilo, 3,4- o 3,5-isoxazoldiilo, 3,4- o 3,5-isotiazoldiilo, 3,4- o 3,5-pirazoldiilo;

11) L es un enlace directo;

12) p es 0;

25 13) p es 1 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno hidrógeno;

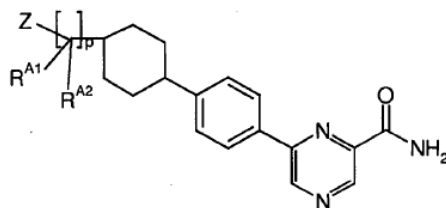
14) p es 2 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno hidrógeno;

15) Z es carboxi, -CONRbRc (donde Rb y Rc son seleccionados independientemente de cada hidrógeno y (1-4C) alquilo (el grupo (1-4C) alquilo el cual puede ser sustituido opcionalmente por carboxi), un grupo tetrasol o -C(O)NHS(O)₂Me;

30 16) Z es carboxi;

17) Un profármaco para Z como carboxi es un (1-6C) alquil éster.

35 Así, por ejemplo, en una realización se provee un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X=O; el Anillo A es 2,6-pirazindiilo sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-3C)alquilo, (2-3C)alqueno, (2-3C)alquino, (1-2C)alcoxi, metoximetilo, amino y ciano lineales; el Anillo B es 1,4-fenileno (sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes halo); n es 0 e Y_1 es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C; p es 0 o p es 1 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno hidrógeno; L es un enlace directo y Z es carboxi, -CONRbRc (en donde Rb y Rc son seleccionados independientemente de entre hidrógeno y (1-4C)alquil (grupo alquilo (1-4C) que puede ser sustituido opcionalmente por carboxi), un grupo tetrazol o -C(O)NHS(O)₂Me; i.e. 40 un compuesto de fórmula (IC), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo 2,6-pirazindiilo está sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-3C)alquilo, (2-3C)alqueno, (2-3C)alquino, (1-2C)alcoxi, metoximetilo, amino y ciano lineales y otros valores son como se definió inmediatamente más arriba.



(IC)

5 En otra realización se provee un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $X=O$; el Anillo A es 2,6-pirazindiilo sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-3C)alquilo, (2-3C)alqueno, (2-3C)alquino, (1-2C)alcoxi, metoximetilo, amino y ciano lineales; el Anillo B es 1,4-fenileno (sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes halo); n es 0 e Y_1 es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C; p es 1 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno hidrógeno; L es un enlace directo y Z es carboxi o un grupo tetrazol.

10 En otra realización se provee un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $X=O$; el Anillo A es 2,6-pirazindiilo sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-3C)alquilo lineal; el Anillo B es 1,4-fenileno (sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes fluoro); n es 0 e Y_1 es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C; p es 1 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno hidrógeno; L es un enlace directo y Z es carboxi o un grupo tetrazol.

15 En otra realización se provee un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $X=O$; el Anillo A es 2,6-pirazindiilo sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes metilo; el Anillo B es 1,4-fenileno (sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes fluoro); n es 0 e Y_1 es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C; p es 1 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno hidrógeno; L es un enlace directo y Z es carboxi o un grupo tetrazol.

20 En otra realización se provee un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $X=O$; el Anillo A es 2,6-pirazindiilo sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes metilo; el Anillo B es 1,4-fenileno; n es 0 e Y_1 es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C; p es 1 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno hidrógeno; L es un enlace directo y Z es carboxi o un grupo tetrazol.

25 En otra realización se provee un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $X=O$; el Anillo A es 2,6-pirazindiilo sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes metilo; el Anillo B es 1,4-fenileno; n es 0 e Y_1 es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C; p es 1 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno hidrógeno; L es un enlace directo y Z es carboxi.

30 En otra realización se provee un compuesto de fórmula (I), en donde $X=O$; el Anillo A es 2,6-pirazindiilo sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes metilo; el Anillo B es 1,4-fenileno; n es 0 e Y_1 es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C; p es 1 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno hidrógeno; L es un enlace directo y Z es carboxi.

En otra realización se provee un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las siete realizaciones inmediatamente anteriores, en donde el grupo que contiene Z y el enlace $-Y_1-$ están en una disposición cis- o una trans- a través del anillo, en relación uno con otro.

35 En otra realización se provee un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las ocho realizaciones inmediatamente anteriores en donde un profármaco para Z como carboxi es un (1-6C)alquil éster.

Una característica adicional es cualquiera de los alcances definidos aquí con la condición de que los Ejemplos específicos, tales como el Ejemplo 1, 2, 3, 4, etc., sean desconocidos individualmente

40 Compuestos particulares adicionales de la invención son cada uno de los Ejemplos, cada uno de los cuales provee un aspecto adicional independiente de la invención. En aspectos adicionales, la presente invención también abarca cualquier compuesto particular de los Ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (tales como, por ejemplo, una sal de sodio, magnesio, tert-butilamonio, tris(hidroximetil)metilamonio, trietanolamonio, dietanolamonio, etanolamonio, metiletanolamonio, dietilamonio o nicotinamida).

45 Por ejemplo, una característica adicional es cualquiera de los compuestos particulares de los Ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como cualquier compuesto seleccionado de ácido {trans-4-[4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil] ciclohexil}acético;

- 3,5-Dimetil-6-[4-(trans-4-{2-[(metilsulfonyl)amino]-2-oxoetil}ciclohexil)-fenil]pirazin-2-carboxamida;
- 6-{4-[trans-4-(2-Amino-2-oxoetil)ciclohexil]fenil}-3,5-dimetilpirazin-2-carboxamida;
- N-({trans-4-[4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil] ciclohexil}acetil)-2-metilalanina;
- 6-{4-[trans-4-(2-Hidroxietil)ciclohexil]fenil}-3,5-dimetil pirazin-2-carboxamida;
- 5 ácido (trans-4-[4-[6-Carbamoil-5-(difluorometil)-3-metilpirazin-2-il]fenil]ciclohexil)acético;
- ácido (trans-4-[4-(6-Carbamoil-3-etil-5-metilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil)acético;
- ácido (trans-4-[4-(6-Carbamoil-5-etil-3-metilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil)acético;
- ácido (trans-4-[4-(6-Carbamoil-3-metilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil) acético;
- ácido 2-((1r,4s)-5'-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-il)acético;
- 10 ácido (1r,4s)-5'-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-carboxílico;
- ácido 2-((1r,4r)-4-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)ciclohexil)-2-metilpropanoico
- ácido 2-(1-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)pirrolidin-3-il)acético;
- ácido (1R,5S,6r)-3-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;
- 6-(4-((1r,4r)-4-((1H-Tetrazol-5-il)metil)ciclohexil)fenil)-3,5-dimetilpirazin-2-carboxamida;
- 15 ácido 4'-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)bifenil-4-carboxílico;
- Metil trans-4-[4-[6-(aminocarbonil)-3-metilpirazin-2-il]fenil]-ciclohexanocarboxilato;
- ácido trans-4-[4-[6-(Aminocarbonil)-3-metilpirazin-2-il]fenil]ciclohexanocarboxílico;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos.
- En un aspecto adicional, la presente invención también abarca cualquier isómero particular de los compuestos de los Ejemplos, tales como el isómero cis- de los compuestos tales como los Ejemplos 1 o 2, esto es ácido {cis-4-[4-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil}acético o 3,5-dimetil-6-[4-(cis-4-{2-[(metilsulfonyl)amino]-2-oxoetilciclohexil}fenil)-pirazin-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos; o compuestos tales como 6-[4-[cis-4-(2-Amino-2-oxoetil)ciclohexil]fenil]-3,5-dimetilpirazin-2-carboxamida;
- N-({cis-4-[4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil] ciclohexil}acetil)-2-metilalanina;
- 25 6-{4-[cis-4-(2-Hidroxietil)ciclohexil]fenil}-3,5-dimetil pirazin-2-carboxamida;
- ácido (cis-4-[4-[6-Carbamoil-5-(difluorometil)-3-metilpirazin-2-il]fenil]ciclohexil)acético;
- ácido {cis-4-[4-(6-Carbamoil-3-etil-5-metilpirazin-2-il)fenil] ciclohexil} acético;
- ácido {cis-4-[4-(6-Carbamoil-5-etil-3-metilpirazin-2-il)fenil] ciclohexil} acético;
- ácido {cis-4-[4-(6-Carbamoil-3-metilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil} acético;
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos.
- Un compuesto de la fórmula (I) y sus sales puede ser preparado por un proceso conocido por ser aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Tales procesos, cuando se utilizan para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proveen como una característica adicional de la invención.
- 35 En un aspecto adicional la presente invención también provee que los compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos, pueden ser preparados por los siguientes procesos, los procesos de los Ejemplos y procesos análogos (en donde todas las variables son como se definió aquí antes para un compuesto de la fórmula (I) a menos que se especifique otra cosa) y más adelante si es necesario cualquier grupo protector puede ser removido y/o puede

formarse una sal apropiada. Cualquier grupo ácido carboxílico definido puede ser reemplazado como apropiado por un imitador o bioisómero del mismo.

5 Las variables mostradas en los esquemas están definidas o pueden ser interpretadas en el contexto de las variantes descritas aquí para los compuestos de la invención. Puede utilizarse química análoga a la mostrada en los esquemas y Ejemplos para preparar otras variantes de anillo y opciones de grupos de enlazamiento dentro del alcance de la invención.

Proceso a)

10 Modificación de un sustituyente en, o introduciendo un sustituyente en otro compuesto de la fórmula (I). Métodos adecuados para convertir sustituyentes en otro sustituyente son conocidos en la técnica. Por ejemplo, un grupo ácido puede ser convertido en un grupo amida o reducido a un grupo alcohol.

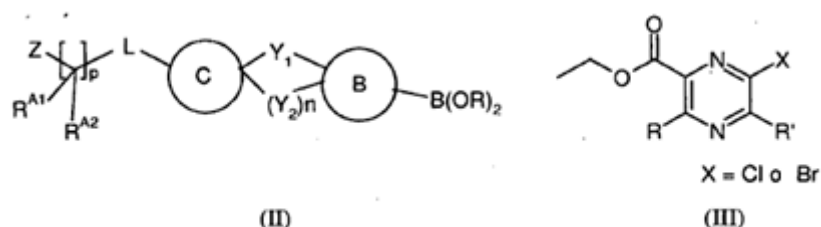
Una amida en el Anillo A puede ser convertida en una tioamida mediante el uso del reactivo de Lawesson o P_2S_5 .

15 Los compuestos de la fórmula (I) en donde, por ejemplo, Z es un grupo acilsulfonamida o Z es un tetrazol pueden ser preparados a partir del ácido carboxílico correspondiente. El tetrazol puede ser introducido tempranamente en la ruta sintética a través de una amida (la cual, para amidas primarias, puede ser convertida en nitrilo por métodos estándar) la cual a su vez es convertida en un tetrazol por reacción con azida. El tetrazol puede ser llevado a través del resto de la síntesis en forma protegida, por ejemplo, N-bencilado o N-(2-cianoetil)ado.

Proceso b)

20 Acoplamiento según Suzuki de un derivado del Anillo A sustituido con yodo, bromo o cloro (por ejemplo éster de pirazina (III)) con un compuesto boronato intermediario adecuadamente sustituido de la fórmula (II) seguido por conversión del grupo éster del anillo A en el correspondiente ácido por hidrólisis básica y luego a la correspondiente carboxamida primaria por reacción con amoníaco en la presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo PyBOP.

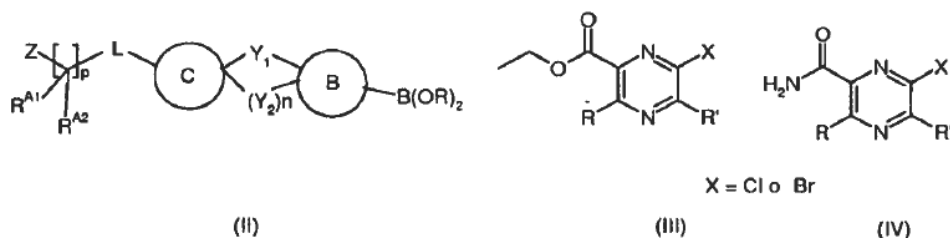
Un grupo protector puede ser removido, por ejemplo, por hidrólisis catalizada con ácido de un éster de tert-butilo para dar un compuesto de la fórmula (I) en donde Z = CO_2H .



25

R y R' pueden representar cualquiera de las variables definidas aquí en tales posiciones.

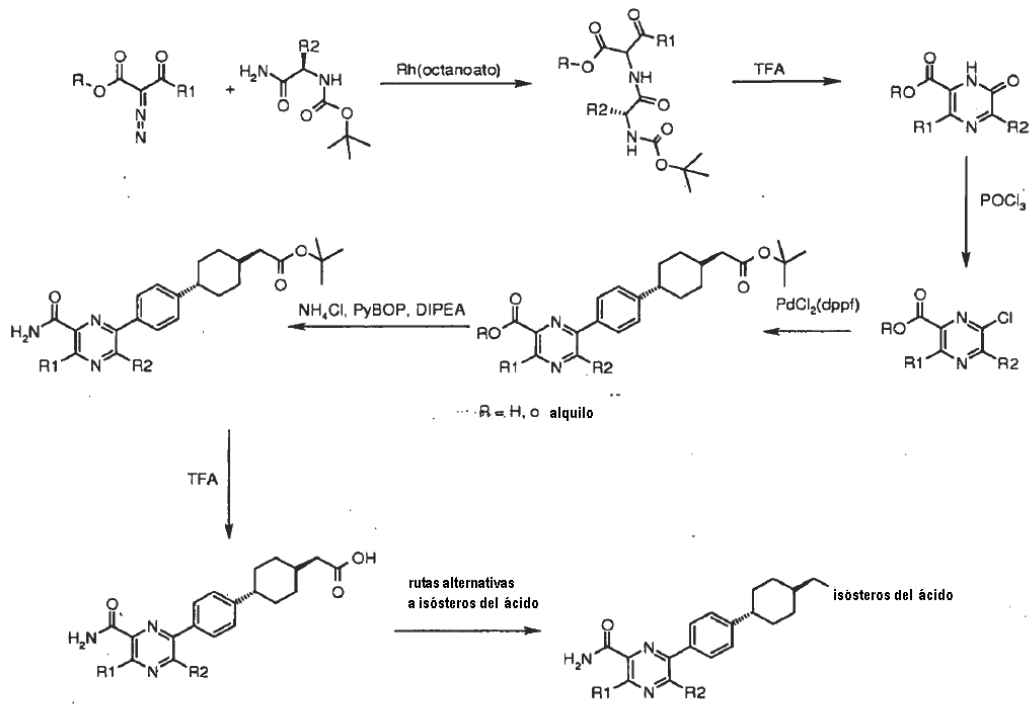
Alternativamente un acoplamiento según Suzuki de una yodo, bromo, o cloropirazina amida (IV), particularmente bromo o cloropirazina amida (IV), puede ser utilizado seguido por la remoción del grupo protector por hidrólisis básica de un éster de metilo o etilo.



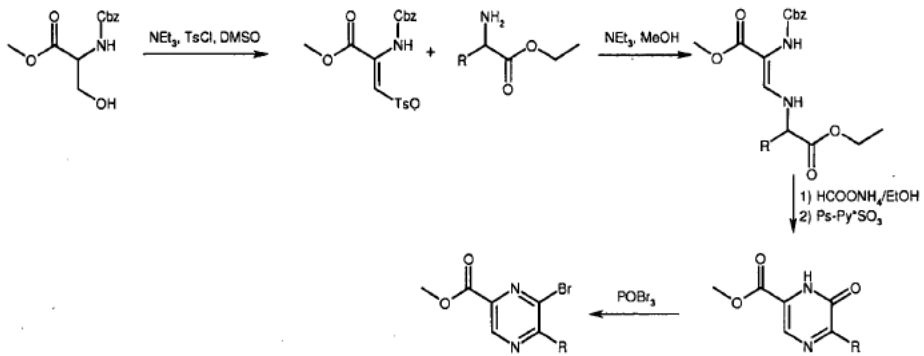
30

Preparación de los tipo de compuestos de la fórmula (III) (Anillo A)

35 Los siguientes esquemas ilustran como pueden prepararse ciertas variantes del Anillo A. Las variables mostradas en los esquemas están definidas o pueden ser interpretadas en el contexto de las variantes descritas aquí para los compuestos de la invención. Puede utilizarse química análoga a la mostrada en los esquemas y Ejemplos para preparar otras variantes de Anillo y opciones de grupos de enlazamiento dentro del alcance de la invención.

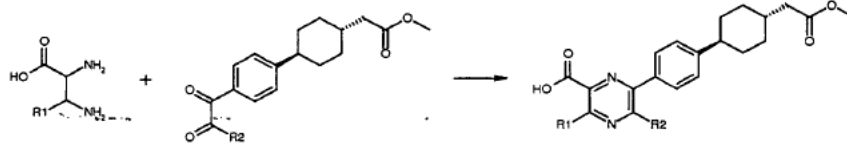


Esquema A1: Esquema de reacción para dimetilpirazina y derivados



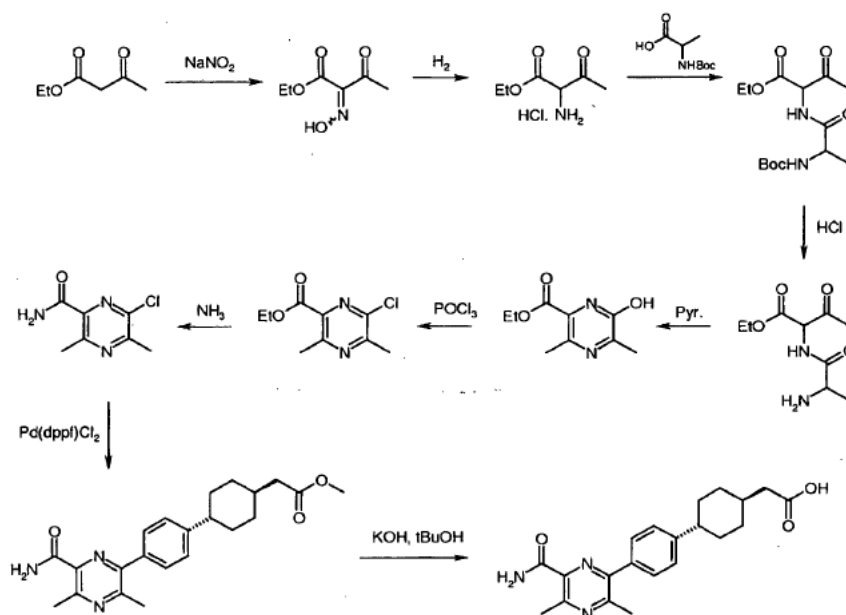
5

Esquema A2: Esquema de reacción para mono-metilpirazina y derivados



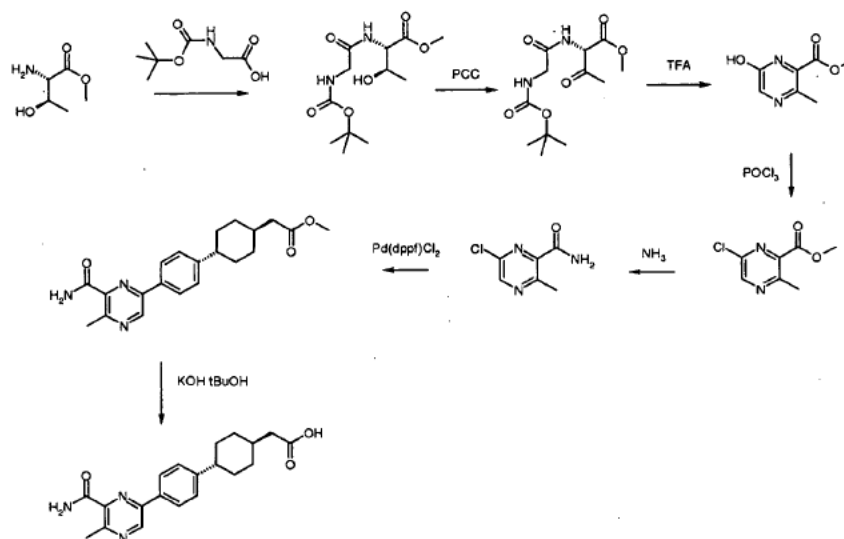
Esquema A3: Esquema de reacción para el procedimiento de condensación

Preparación de los tipos de compuesto de las fórmulas (III) y (IV) (Anillo A)



Esquema A4: Esquema de reacción para dimetilpirazina y derivados

- 5 Pueden prepararse análogos de pirazina utilizando el procedimiento descrito por C. Cristensen, C.W. Yornoe and M. Medal, QSAR & Combinatorial Science, 2004, 23, (2-3), 109-116, por ejemplo, 3-metilpirazina...



Esquema A5: Esquema de reacción para 3 mono-metilpirazina y derivados

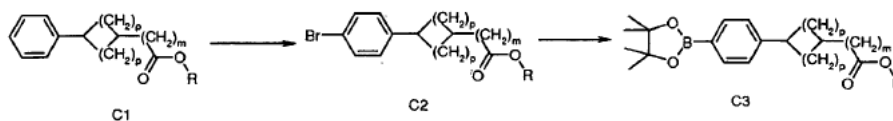
Preparación de tipos de compuesto de la fórmula (II) (Anillo C y Anillo B)

10

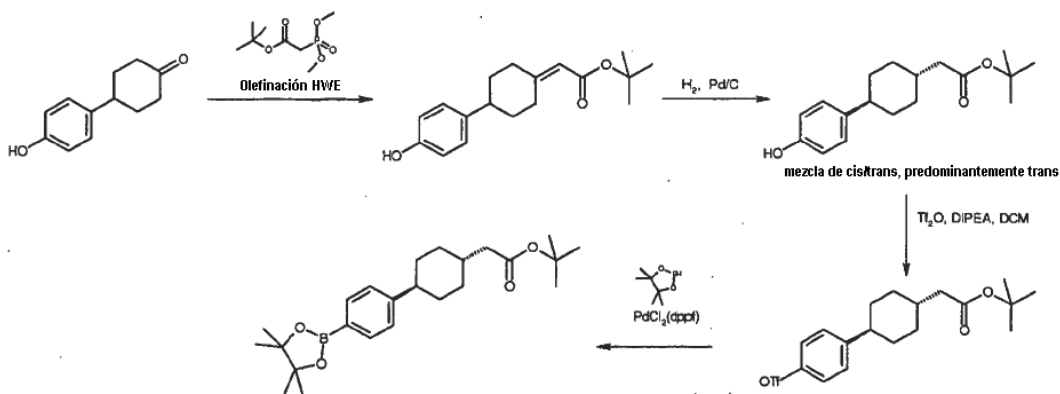
Los siguientes esquemas ilustran como pueden prepararse ciertas variantes de Anillo C y Anillo B. Las variables mostradas en los esquemas son definidas o pueden ser interpretadas en el contexto de las variantes descritas aquí para los compuestos de la invención. Puede utilizarse química análoga a la mostrada en los esquemas y Ejemplos para preparar otras variantes de anillo y opciones de grupos de enlazamiento dentro del alcance de la invención.

(i) Compuestos de la fórmula (II) en los cuales el Anillo C es ciclohexano (p es 2 en la estructura C1) y el Anillo B es fenilo se describen en la literatura o pueden hacerse por analogía. Estos pueden ser bromados a (C2) y luego

convertidos en los ésteres de boronato (C3) utilizando procedimientos estándar. Los grupos salientes alternativos en (C2) son yodo y triflato (véase esquema C1-B).



Esquema C1-A: Esquema de reacción para variantes de ciclohexano



5

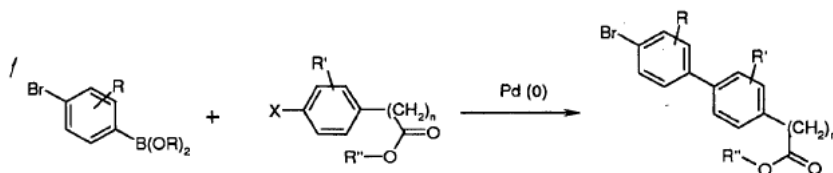
Esquema C1-B: Esquema de reacción para síntesis de intermediarios del éster de ácido borónico

El metil éster del esquema C1-B ha sido descrito en WO 2004/047755

10

Los compuestos en los cuales se requiere un compuesto bromo-heteroarilo pueden no ser obtenibles directamente a través del compuesto de heteroarilo no sustituido. El grupo bromo, u otras alternativas adecuadas, pueden ser introducidos en una etapa más temprana en la ruta sintética.

(ii) Los compuestos de la fórmula (II) en la cual el Anillo C es fenilo y el Anillo B es fenilo hay muchos intermediarios apropiados en la literatura, o pueden hacerse por analogía, y la introducción de diversos patrones de sustitución puede lograrse a través del acoplamiento de biarilo según Suzuki:



15

Esquema C2: Esquema de reacción para variantes biarilo

En el esquema C2, R y R' son cualquiera de los sustituyentes aromáticos reivindicados que son compatibles con las condiciones de reacción, X es un grupo saliente adecuado tal como bromo, yodo o triflato. El bromobiarilo es convertido entonces en el correspondiente derivado boronato por métodos estándar.

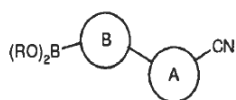
20

Para ambos esquemas C1 y C2, la introducción de grupos α-alkilo y dialkilo es posible en la etapa intermedia C1 o C2 a través de metodología de alquilación estándar, por ejemplo, por desprotonación de α al grupo éster utilizando una base de litio tal como LDA seguido por detención con un haluro de alquilo apropiado.

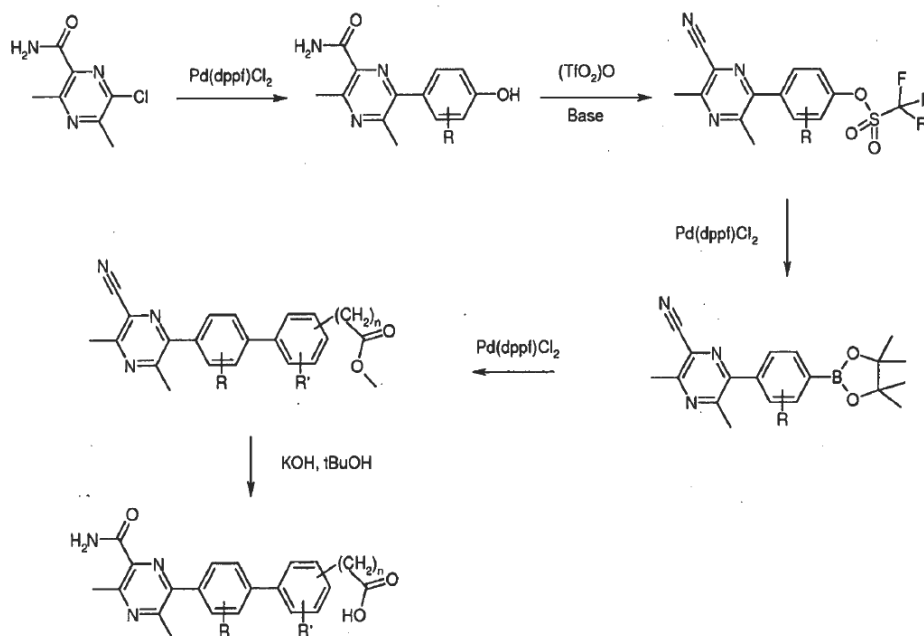
Preparación de los tipos de compuesto de la fórmula (V) (Anillo A y anillo B)

25

(i) En una secuencia alternativa de acoplamiento según Suzuki un éster cianoheterociclífenilborónico de tipo V se genera como un intermediario clave, según se ilustra con el esquema más abajo. Este intermediario se utiliza entonces en reacciones de acoplamiento adicionales para generar compuestos biarilo de la fórmula I.

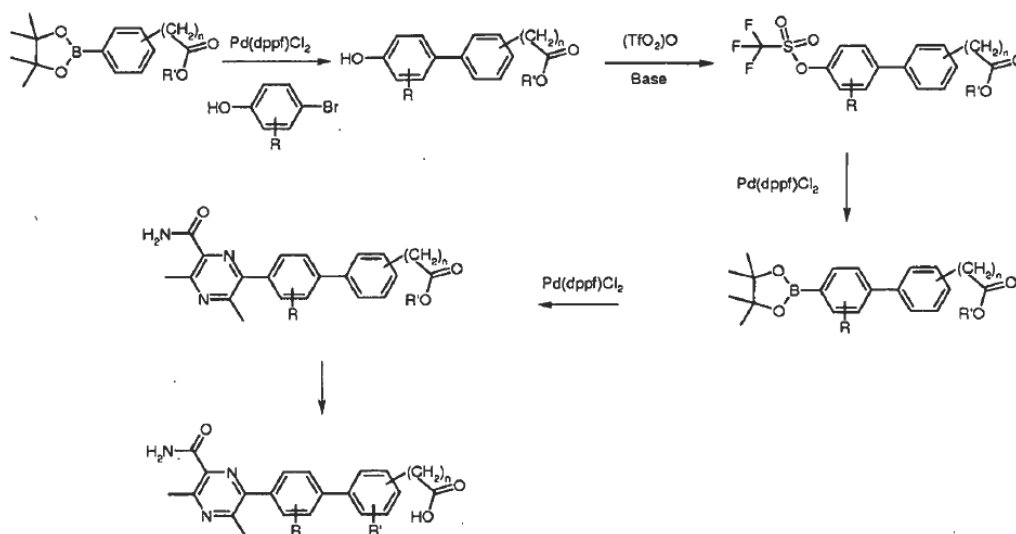


(V)



Esquema C2-A: Esquema de reacción para variantes biarilo

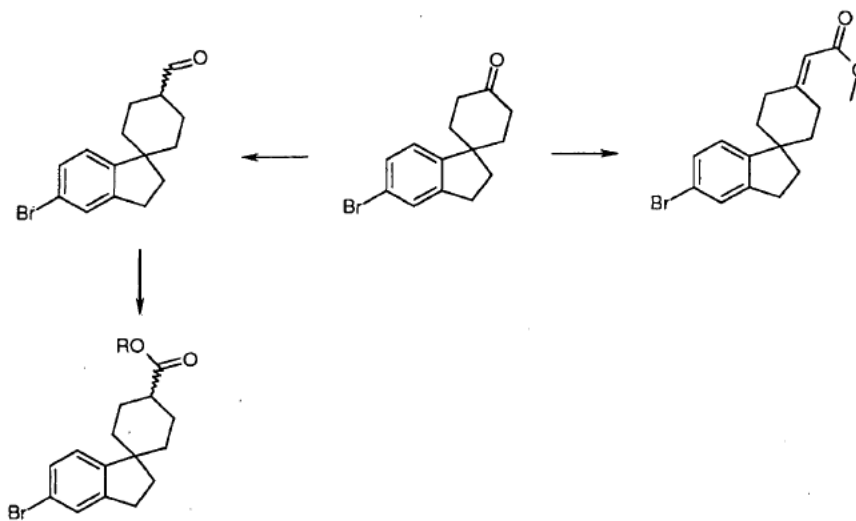
- 5 En el esquema C2, R y R' son cualquiera de los sustituyentes aromáticos reivindicados que son compatibles con las condiciones de reacción. El fenol es convertido en el triflato correspondiente con anhídrido trifluorometanosulfónico y una base adecuada, tal como trietilamina, lo cual da como resultado también la deshidratación de la amida al nitrilo. El ariltriflato es convertido en el correspondiente derivado boronato seguido por la reacción de Suzuki subsecuente bajo métodos estándar con un catalizador de paladio adecuado, tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenodichloropalladium(II). La hidrólisis básica, por ejemplo con hidróxido de potasio en tert-butanol da como resultado la hidrólisis del éster y el nitrilo.



Esquema C2-B: Esquema de reacción para variantes biarilo

En el esquema C2-B, R y R' son cualquiera de los sustituyentes aromáticos reivindicados que son compatibles con las condiciones de la reacción.

- 5 (ii) Compuestos espirocíclicos de la fórmula (II) pueden ser preparados por analogía con preparaciones que involucran los intermediarios en el esquema C4 más abajo (véase WO 2004/047755 - cuyas secciones relevantes se incorporan aquí como referencia).

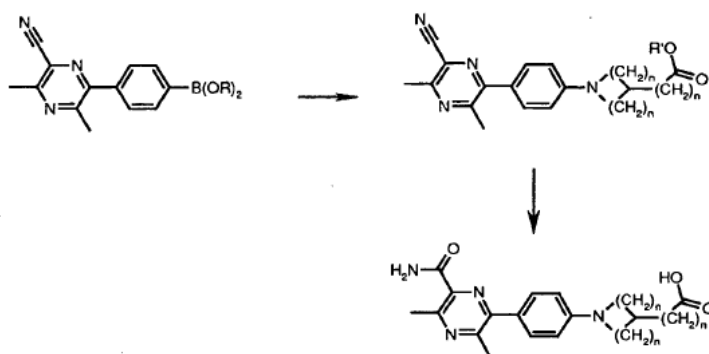


Esquema C4: Esquema de reacción para compuestos espirocíclicos

- 10 El doble enlace puede ser reducido en una etapa adecuada en la síntesis y los isómeros resultantes cis- y trans- pueden ser separados cromatográficamente. Como se indicó más arriba, esta ruta puede proceder por conversión del bromo en el boronato para acoplar al compuesto de Anillo A apropiado (por ejemplo, pirazina).

- 15 La ciclohexanona puede ser convertida en la cetona insaturada y el doble enlace reducido en una etapa adecuada en la síntesis y los isómeros cis- y trans- pueden ser separados cromatográficamente. Alternativamente el ciclohexano puede ser convertido en el aldehído el cual puede ser oxidando al ácido, por ejemplo con oxona y el ácido puede ser convertido a un éster, por ejemplo, un tert-butilo y los isómeros cis- y trans- pueden ser separados cromatográficamente. Como se indicó más arriba, esta ruta puede proceder por conversión del bromo en boronato por acoplamiento al compuesto de Anillo A apropiado (por ejemplo, pirazina).

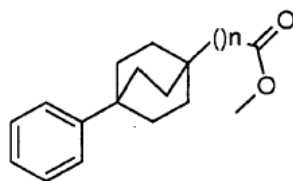
- 20 Para compuestos de la fórmula (V) en el cual el Anillo B es fenilo y el Anillo C es una amina cíclica, la introducción de la amina puede lograrse a través de acoplamiento con un metal de transición.



Esquema C5: Esquema de reacción para variantes de amina cíclica

5 En el esquema C5 las aminas pueden ser introducidas utilizando ácidos o ésteres borónicos utilizando acetato de cobre como en el procedimiento descrito por D. M. T. Chan, K. L Monaco, R. Li, D. Bonne, C. G. Clark, P. Y. S Lam, Tet. Lett., 2003, 44(19), 3863-3865.

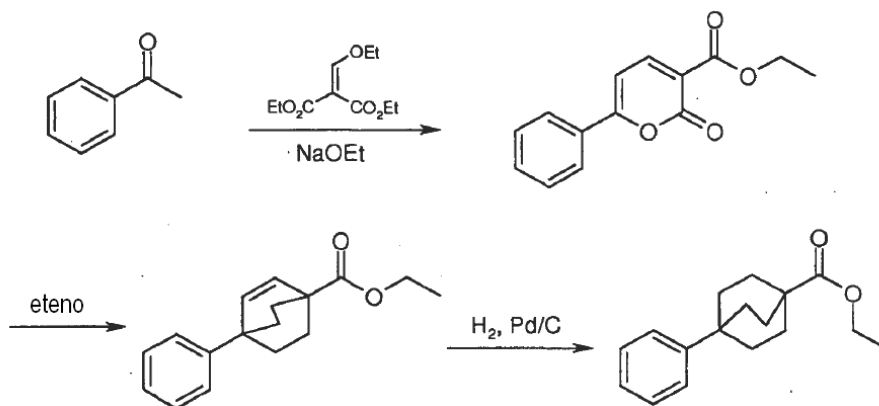
(iii) Derivados de biciclooctano de la fórmula (II) pueden ser preparados por analogía con preparaciones que involucran el intermediario fenilo C5 más abajo (véase WO 2007/071966 – cuyas secciones relevantes son incorporadas aquí como referencia), el cual es bromado y convertido en el boromato por acoplamiento al compuesto del Anillo A apropiado (por ejemplo, pirazina).



10

Intermediario C5

Los compuestos de la fórmula C5 pueden hacerse como su derivado éster de acuerdo con el proceso mostrado más abajo en el esquema C3, o análogamente al mismo.



C6

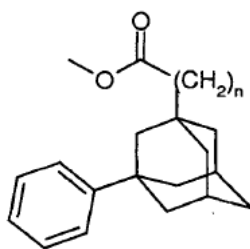
15

Esquema C3: Variantes de biciclooctano

Compuestos tales como C6 pueden ser homologados por procedimientos estándar tales como la reducción del éster al alcohol correspondiente, conversión de éster a un grupo saliente tal como tosilato, desplazamiento de este con cianuro seguido por hidrólisis y esterificación, todos por métodos estándar, a los compuestos tales como C5 en donde $n = 1$.

Los compuestos en los cuales el Anillo C es diferente a biciclo[2.2.2]octano-1,4-diilo pueden ser preparados por procesos análogos.

- 5 Los derivados de adamantilo de la fórmula (II) pueden ser preparados por analogía con preparaciones que involucran el intermediario fenilo C7 más abajo (véase WO 2007/071966 – cuyas secciones relevantes son incorporadas aquí como referencia), el cual es yodado y convertido en el boronato para acoplamiento al Anillo A apropiado (por ejemplo pirazina).



Intermediario C7

- 10 Si no están disponibles comercialmente, los materiales de partida necesarios para los procedimientos tales como los descritos más arriba pueden hacerse por procedimientos que son seleccionados a partir de técnicas estándar de química orgánica, técnicas que son análogas a las síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares, técnicas que están descritas o ilustradas en las referencias dadas anteriormente, o técnicas que son análogas al procedimiento descrito anteriormente o a los procedimientos descritos en los ejemplos. El lector es referido
15 adicionalmente a *Advanced Organic Chemistry, 5th Edition*, by Jerry March and Michael Smith, publicada por John Wiley & Sons 2001, para guía general sobre las condiciones y reactivos de reacción.

- 20 Será evidente que algunos intermediarios a compuestos de la fórmula (I) también son novedosos y se proveen como aspectos independientes separados de la invención. En particular, ciertos compuestos de la fórmula (IV) pueden formar un aspecto adicional independiente de la invención. Adicionalmente, los derivados éster de los compuestos de la fórmula (I) forman un aspecto adicional de la invención.

- También será evidente que en alguna de las reacciones mencionadas aquí puede ser necesario/deseable proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. Las instancias en donde la protección es necesaria o deseable son conocidas para los experimentados en la técnica, como lo son los métodos adecuados para tal protección. Los grupos protectores convencionales pueden ser utilizados de acuerdo con la práctica estándar (para ilustración véase
25 T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991).

Los grupos protectores pueden ser removidos por cualquier método conveniente como se describe en la literatura o como es conocido para el químico experimentado según sea apropiado para la remoción del grupo protector en cuestión, siendo escogidos tales métodos de tal manera que se efectúe la remoción del grupo protector con mínima perturbación de los grupos en otros sitios de la molécula.

- 30 Así, si los reactivos incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

- Ejemplos de un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, un grupo sililo tal como trimetil sililo o un grupo aril metilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores
35 necesariamente variaran con la selección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o aroilo puede ser removido, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, un grupo sililo tal como trimetil sililo o SEM puede ser removido, por ejemplo, por fluoruro o por un ácido acuoso, o un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede ser removido, por ejemplo, por hidrogenación en la presencia de un catalizador tal como paladio sobre
40 carbono.

- Un grupo protector adecuado para un grupo amino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o tert-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores necesariamente varían con la
45 selección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcoxi carbonilo o un grupo aroilo puede ser removido por ejemplo por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de un

- 5 metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, un grupo acilo tal como un grupo t-butoxicarbonilo puede ser removido, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo puede ser removido, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis por ejemplo tris (trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo el cual puede ser removido por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina o 2-hidroxiethylamina, o con hidracina.
- 10 Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o etilo el cual puede ser removido, por ejemplo, por hidrólisis como una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo t-butilo el cual puede ser removido, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo el cual puede ser removido, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.
- 15 Las resinas también pueden ser utilizadas como un grupo protector.
- Los grupos protectores pueden ser removidos en cualquier etapa conveniente en la síntesis utilizando técnica convencionales bien conocidas en el arte químico, o pueden ser removidos utilizando una etapa de reacción o manipulación posterior.
- 20 El químico orgánico experimentado será capaz de utilizar y adaptar la información contenida y referenciada dentro de las referencias anteriores, y los ejemplos acompañantes aquí y también los Ejemplos aquí, para obtener materiales de partidas necesarias, y los productos.
- La remoción de cualquier grupo protector y la formación de una sal farmacéuticamente aceptable están dentro de la habilidad de un químico orgánico normal utilizando técnicas estándar. Adicionalmente, los detalles sobre estas etapas han sido provistos aquí más arriba.
- 25 Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, puede ser obtenido llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores utilizando un material de partida ópticamente activo (formado, por ejemplo, por inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada), o por resolución de una forma racémica del compuesto o intermediario utilizando un procedimiento estándar, o por separación cromatográfica de los diastereoisómeros (cuando se producen). También pueden ser útiles las técnicas enzimáticas para la preparación de compuestos y/o intermediarios ópticamente activos.
- 30 De la misma manera, cuando se requiere un regioisómero puro de un compuesto, puede ser obtenido llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores utilizando un regioisómero puro como material de partida o por resolución de una mezcla de los regioisómeros o intermediarios utilizando un procedimiento estándar.
- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las fórmulas (I), (IA) o (IB) como se definieron aquí anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones, emulsiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa o una solución oleosa para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).
- 40 Las composiciones de la invención pueden ser obtenidas por procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos bien conocidos en el arte. Así las composiciones previstas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, endulzantes, saborizantes y/o conservantes.
- 45 Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación en tabletas incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y desintegración tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglomerantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones en tabletas pueden ser recubiertas o cubiertas para modificar su desintegración y la absorción subsecuente del ingrediente activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, usando en cualquier caso agentes de recubrimiento y procedimientos convencionales bien conocidos en el arte.
- 50 Las composiciones para uso oral pueden estar en la forma de cápsulas de gelatina dura en las cuales el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o

como cápsulas de gelatina blanda en las cuales el ingrediente activo está mezclado con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

5 Las suspensiones acuosas contienen generalmente el ingrediente activo en forma finamente pulverizada junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil pirrolidona, goma de tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilén sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilén sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilén sorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo), antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes y/o agentes endulzantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartame).

20 Las suspensiones oleosas pueden ser formuladas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes endulzantes tales como los definidos anteriormente, y los agentes saborizantes pueden ser agregados para proveer una preparación oral paladeable. Estas composiciones pueden ser conservadas mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

25 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua contienen en general el ingrediente activo junto con un agente dispersante humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados son ejemplificados por los ya mencionados anteriormente. Pueden estar presentes también excipientes adicionales tales como agentes de endulzamiento, saborización y colorantes.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de araquis, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsificantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas de origen natural tales como goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitano) y productos de condensación de los dichos ésteres parciales conocido de etileno tales como monooleato de polioxietilén sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes endulzantes, saborizantes y conservantes.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes endulzantes tales como glicerol, propilén glicol, sorbitol, aspartame o sacarosa, y también pueden contener un agente demulcente, conservante, saborizante y/o colorante.

40 Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril, la cual puede ser formulada de acuerdo con procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, los cuales han sido mencionados más arriba. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol.

45 Las composiciones para la administración por inhalación pueden estar en la forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el ingrediente activo bien sea como un aerosol que contiene gotitas sólidas o líquidas finamente divididas. Propelentes de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados o hidrocarburos volátiles pueden ser utilizados y el dispositivo de aerosol está convenientemente dispuestos para dispensar una cantidad medida de ingrediente activo.

Para información adicional sobre la formulación el lector es referido al capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

50 La cantidad de ingrediente activo que es combinada con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación individual necesariamente variará dependiendo del anfitrión tratado y de la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación prevista para administración oral a humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0.5 mg a 2 g de agente activo en composición con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes la cual puede variar desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 98% en peso de la composición total. Las formas de dosificación individuales contendrán generalmente aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo. Para información adicional sobre Rutas de Administración y

Regímenes de Dosificación el lector es referido al capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

- 5 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un compuesto de las fórmulas (I), (IA) y/o (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo como se definió aquí anteriormente para uso en un método de tratamiento de cuerpo humano o animal por terapia.
- Hemos encontrado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de DGAT1 y por lo tanto son de interés por sus efectos para disminuir la glucosa en sangre.
- Una característica adicional de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I), (IA) y/o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo para uso como medicamento.
- 10 Convenientemente este es un compuesto de fórmula (I), (IA) y/o (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo. Para (uso como un medicamento para) producir una inhibición de la actividad de DGAT1 en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.
- 15 Particularmente, este es un compuesto de fórmula (I), (IA) y/o (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo para (uso como medicamento para) tratar diabetes mellitus y/o obesidad en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.
- Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), (IA) y/o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de una inhibición de la actividad de DGAT1 en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.
- 20 Así de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), (IA) y/o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de diabetes mellitus y/o obesidad en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.
- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), (IA) y/o (IB) como se definió aquí anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo, en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en la producción de una inhibición de la actividad de DGAT1 en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.
- 25 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), (IA) y/o (IB) como se definió aquí anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo, en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de diabetes mellitus y/o obesidad en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.
- 30 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un método para producir una inhibición de la actividad de DGAT1 en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que requiere de tal tratamiento el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), (IA) y/o (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo como se definió aquí anteriormente.
- 35 De acuerdo con una característica adicional de la invención se provee un método para tratar diabetes mellitus y/o obesidad en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que requiere de tal tratamiento el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), (IA) y/o (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo como se definió aquí anteriormente.
- 40 Como se estableció anteriormente el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de un estado de enfermedad particular necesariamente variará dependiendo del anfitrión tratado, la ruta de administración y la severidad de la enfermedad que está siendo tratada. Preferiblemente se emplea una dosis diaria en el rango de 1-50 mg/kg. En otra realización una dosis diaria esta en el rango de 0.01-50 mg/kh, particularmente 0.01-10 mg/kg, 0.01-1 mg/kg o 0,01-0.1 mg/kg. Sin embargo la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado, de la ruta particular de administración, y de la severidad de la enfermedad que está siendo tratada. De acuerdo con lo anterior la dosificación óptima puede ser determinada por el médico que está tratando cualquier paciente particular.
- 45 De acuerdo con lo anterior la dosificación óptima puede ser determinada por el médico que está tratando cualquier paciente particular.
- 50 Como se estableció anteriormente los compuestos definidos en la presente invención son de interés por su capacidad para inhibir la actividad de DGAT1. Un compuesto de la invención puede ser útil por lo tanto para la prevención, retardo o tratamiento de un rango de estados de enfermedad que incluyen diabetes mellitus, más específicamente diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) y complicaciones que surgen de la misma (por ejemplo retinopatía, neuropatía y nefropatía), tolerancia impedida a la glucosa (IGT), condiciones de glucosa alterada en ayuno, acidosis

metabólica, cetosis, síndrome dismetabólico, artritis, osteoporosis, obesidad y trastornos relacionados con la obesidad (los cuales incluyen enfermedad vascular periférica (incluyendo claudicación intermitente), fallo cardíaco y ciertas miopatías cardíacas, isquemia del miocardio, isquemia cerebral y reperfusión, hiperlipidemias, aterosclerosis, infertilidad y síndrome de ovarios policísticos); los compuestos de la invención pueden ser también útiles para debilidad muscular, enfermedades de la piel tal como acné, diversas enfermedades inmunomoduladoras (tales como psoriasis), infección por VIH, síndrome inflamatorio del intestino y enfermedad inflamatoria del intestino tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.

En particular, los compuestos de la presente invención son de interés para la prevención, retardo o tratamiento de diabetes mellitus y/o obesidad y/o trastornos relacionados con la obesidad. En un aspecto, los compuestos de la invención son utilizados para prevención, retardo o tratamiento de diabetes mellitus. En otro aspecto, los compuestos de la invención se utilizan para prevención, retardo o tratamiento de obesidad. En un aspecto adicional, los compuestos de la invención son utilizados para prevención, retardo o tratamiento de trastornos relacionados con la obesidad.

La inhibición de la actividad de DGAT1 descrita aquí puede ser aplicada como una terapia única o en combinación con una o más sustancias y/o tratamientos para la indicación que está siendo tratada. Tal tratamiento conjunto puede ser logrado mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. El tratamiento simultáneo puede ser en una tableta individual o en tabletas separadas. Por ejemplo tal tratamiento conjunto puede ser beneficioso en el tratamiento de síndrome metabólico [definido como obesidad abdominal (medido por circunferencia de la cintura contra puntos de corte específicos étnicos y de género) más dos cualesquiera de los siguientes: hipertrigliceridemia (> 150 mg/dl; 1.7 mmol/l); HDLc bajo (<40 mg/dl o <1.03 mmol/l para hombres y <50 mg/dl o 1.29 mmol/l para mujeres) o en tratamiento para HDL bajo (lipoproteína de alta densidad); hipertensión (SBP ≥ 130 mmHg DBP ≥ 85 mmHg) o en tratamiento para la hipertensión; e hiperglicemia (glucosa en plasma en ayuno ≥ 100 mg/dl o 5.6 mmol/l o tolerancia impedida a la glucosa o diabetes mellitus preexistente) – International Diabetes Federation & input de IAS/NCEP].

Tales tratamientos conjuntos pueden incluir las siguientes categorías principales:

1) Terapias antiobesidad tales como las que causan pérdida de peso por efectos sobre consumo de alimentos, absorción de nutrientes o gasto de energía, tales como orlistat, sibutramina y similares.

2) Secretagogos de insulina incluyendo sulfonilureas (por ejemplo glibenclamida, glipizida), reguladores de la glucosa prandial (por ejemplo repaglinida, nateglinida);

3) Agentes que mejoran la acción de la incretina (por ejemplo inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV, y agonistas de GLP-1);

4) Agentes de sensibilización a la insulina incluyendo agonistas de PPARgamma (por ejemplo pioglitazona y rosiglitazona), y agentes con actividad combinada a PPARalfa y gamma;

5) Agentes que modulan el balance de glucosa hepática (por ejemplo metformina, inhibidores de la fructosa 1,6 bifosfatasa, inhibidores de la glicógeno fosforilasa, inhibidores de la glicógeno sintasa quinasa, activadores de glucoquinasa);

6) Agentes diseñados para reducir la absorción de glucosa en el intestino (por ejemplo acarbosa);

7) Agentes que previenen la reabsorción de glucosa por el riñón (inhibidores de SGLT);

8) Agentes diseñados para tratar las complicaciones de hiperglicemia prolongada (por ejemplo inhibidores de la aldosa reductasa);

9) Agentes antidislipidemia tales como, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo estatinas; α -agonistas de PPAR (fibratos, por ejemplo gemfibrozilo)); secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina); inhibidores de la absorción de colesterol (estrones vegetales, inhibidores sintéticos); inhibidores de la absorción de ácidos biliares (IBATi) y ácido nicotínico y análogos (niacina y formulaciones de liberación lenta);

10) Agentes antihipertensores tales como bloqueadores β (por ejemplo atenolol, inderal); inhibidores de ACE (por ejemplo lisinopril); antagonistas de calcio (por ejemplo nifedipina); antagonistas del receptor de angiotensina (por ejemplo candesartan), α -antagonistas y agentes diuréticos (por ejemplo furosemida, benztiázida);

11) Moduladores de la hemóstasis, tales como antitrombóticos, activadores de fibrinólisis y agentes antiplaquetas; antagonistas de trombina; inhibidores del factor Xa; inhibidores del factor VIIa); agentes antiplaquetas (por ejemplo, aspirina, clopidogrel); anticoagulantes (heparina y análogos de bajo peso molecular, hirudina) y warfarina;

12) Agentes que antagonizan las acciones del glucagón; y

13) Agentes antiinflamatorios, tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, aspirina) y agentes antiinflamatorios esteroideos (por ejemplo, cortisona).

5 Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de inhibidores de la actividad de DGAT1 en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la investigación por nuevos agentes terapéuticos.

10 En la anterior otra composición farmacéutica, proceso, método, uso y características de manufactura del medicamento, también aplican las realizaciones alternativas, particulares y preferidas de los compuestos de la invención descritas aquí. Las realizaciones alternativas, particulares y preferidas de la invención descritas aquí también aplican a un compuesto de fórmula (I), o a una sal farmacéuticamente aceptable, o a un profármaco del mismo.

15 Como se indicó anteriormente, todos los compuestos, y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables, son útiles en la inhibición de DGAT1. La capacidad de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales correspondientes farmacéuticamente aceptables (de adición ácida), para inhibir la DGAT1 pueden ser demostrados empleando el siguiente ensayo enzimático:

Ensayo con enzima humana

Véase, por ejemplo, la Solicitud Internacional WO 2005/044250

20 El ensayo *in vitro* para identificar los inhibidores de DGAT1 utiliza DGAT1 humana expresada en membranas de células de insectos como fuente de enzima (Proc. Natl. Acad. Sci. 1998, 95, 13018-13023). En resumen, se infectaron células sf9 con baculovirus recombinantes que contenían las secuencias que codifican DGAT1 humana y se recolectaron después de 48 horas. Las células fueron sometidas a lisis por sonicación y las membranas se aislaron por centrifugación a 28000 rpm durante 1 hora a 4°C sobre un gradiente de 41% de sacarosa. La fracción de la membrana en la interfase fue recolectada, lavada y almacenada en nitrógeno líquido.

25 La actividad de DGAT1 fue probada mediante una modificación del método descrita por Coleman (Methods in Enzymology 1992, 209, 98-102). El compuesto a 0.0000256 μM (o 0.003 μM) - 33 μM (concentración final) (típicamente 10 μM) fue incubado con 4 $\mu\text{g/ml}$ (concentración final) de proteína de membrana, MgCl_2 5 mM, y 1,2 dioleoil-sn-glicerol 100 μM (disuelto en acetona con una concentración de ensayo final de acetona de 1.8%; pueden utilizarse otras concentraciones de acetona según sea apropiado, por ejemplo 10%) en un volumen de ensayo total de 200 μl en una placa de 96 pozos. La reacción fue iniciada mediante la adición de ^{14}C oleoil coenzima A (concentración final de 30 μM) y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción fue detenida agregando 200 μl de 2-propanol:heptano 7:1. El producto de trioleína radioactivo fue separado en la fase orgánica agregando 300 μl de heptano y 100 μl de regulador de carbonato 0.1 M pH 9.5. La actividad de DGAT1 fue cuantificada contando alícuotas de la capa superior de heptano por centelleo líquido.

35 Utilizando este ensayo los compuestos generalmente muestran actividad con un IC_{50} alrededor o por debajo de 10 μM , preferiblemente por debajo de 10 μM (esto es, $\text{IC}_{50} < 10 \mu\text{M}$), preferiblemente $< 1 \mu\text{M}$, más preferiblemente $< 0.1 \mu\text{M}$, particularmente, $< 0.05 \mu\text{M}$, y más particularmente $< 0.01 \mu\text{M}$. Las cifras establecidas son usualmente la media de un número de mediciones (usualmente 2 mediciones) de acuerdo con la práctica normal.

40 En algunos casos los datos de porcentaje de inhibición pueden haber sido provistos a una concentración particular (10 μM).

El Ejemplo (I) muestra un $\text{IC}_{50} = 0.016 \mu\text{M}$ (utilizando una concentración de acetona de ensayo de 1.8%) y 0.079 μM (utilizando una concentración de acetona de ensayo de 10%).

45 Los Ejemplos 2 a 20 muestran respectivamente $\text{IC}_{50} = 0.071 \mu\text{M}$; 0.023 μM ; 0.042 μM ; 0.018 μM ; 5.71 μM ; 5.09 μM ; 0.233 μM ; 0.674 μM ; 1.34 μM ; 0.102 μM ; 0.025 μM ; 0.428 μM ; 0.159 μM ; 0.157 μM ; 1.23 μM ; 0.418 μM ; 2.85 μM ; 1.55 μM y 6.31 μM .

Los Ejemplos 21 a 54 muestran respectivamente $\text{IC}_{50} = 0.27 \mu\text{M}$; 0.067 μM ; 0.096 μM ; 1 μM ; 0.1 μM ; 1.5 μM ; 0.31 μM ; 0.038 μM ; 0.1 μM ; 0.032 μM ; 0.17 μM ; 0.27 μM ; 1.3 μM ; 3 μM ; 0.96 μM ; Ejemplo 36 = 46-67% de inhibición a 10 μM ; Ejemplo 37 = 47-50% de inhibición a 10 μM ; 2.4 μM ; 3 μM ; 1.2 μM ; 0.95 μM ; 0.21 μM ; 0.066 μM ; 0.093 μM ; 0.035 μM ; 0.047 μM ; 0.056 μM ; 4.4 μM ; 0.57 μM ; 0.6 μM ; 3.4 μM ; 4.6 μM ; 4.6 μM ; 1.3 μM .

50 Los Ejemplos 55 a 64 mostraron respectivamente $\text{IC}_{50} = 7 \mu\text{M}$; Ejemplo 56 = 15-31% de inhibición a 10 μM ; 6.7 μM ; (Ejemplo 58 - sin datos); 0.12 μM ; 0.09 μM ; 0.15 μM ; 8 μM ; 0.18 μM ; 0.67 μM .

El Ejemplo 65 mostró un $\text{IC}_{50} = 7.8 \mu\text{M}$ y el Ejemplo 66 un $\text{IC}_{50} = 0.88 \mu\text{M}$.

El Ejemplo 67 mostró un $IC_{50} = 0.18 \mu M$; Ejemplo 68 = 25% de inhibición a $10 \mu M$.

Ejemplos 69 y 70 mostraron respectivamente $IC_{50} = 0.4 \mu M$ e $IC_{50} = 4.9 \mu M$.

La capacidad de los compuestos de la fórmula (I), y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables (ácidas) para inhibir la DGAT1 puede ser demostrado adicionalmente empleando el siguiente ensayo de células enteras.

5

Medición de la síntesis de triglicéridos en células HuTu 80

Se cultivaron células HuTu80 hasta confluencia en placas de 6 pozos en medio esencial mínimo que contenía suero de ternera fetal. Para el experimento, el medio fue cambiado a medio libre de suero y las células fueron preincubadas con compuesto solubilizado en DMSO (concentración final 0.1%) durante 30 minutos. La lipogénesis de novo fue medida mediante la adición de oleato de sodio 0.12 mM más $1 \mu Ci/mL$ de oleato de ^{14}C sodio complejado con BSA 0.03 mM a cada pozo durante 2 horas adicionales. Las células fueron lavadas en solución salina regulada con fosfato y solubilizada en dodecil sulfato de sodio al 1%. Se retiró un alícuota para la determinación de proteínas utilizando un kit de estimación de proteínas (Perbio) basado en el método de Lowry (J. Biol. Chem., 1951, 193, 265-275). Los lípidos fueron extraídos hacia la fase orgánica utilizando una mezcla heptano:propan-2-ol:agua (80:20:2) seguida por alícuotas de agua y heptano de acuerdo con el método de Coleman (Methods in Enzymology, 1992, 209, 98-104). La fase orgánica fue recolectada y el solvente evaporado bajo una corriente de nitrógeno. Los extractos solubilizados en iso-hexano:ácido acético (99:1) y los lípidos separados a través de cromatografía líquida de alto rendimiento en fase normal (HPLC) utilizando una columna Lichrospher diol-5, $4 \times 250 \text{ mm}$ y un sistema de solventes en gradiente de iso-hexano:ácido acético (99:1) e iso-hexano: propan-2-ol:ácido acético (85:15:1), rata de flujo de 1 mL/minuto de acuerdo con el método de Silversand y Haux (1997). La incorporación de un radiomarcador en la fracción de triglicéridos fue analizada utilizando un Radiomatic Flo-ona Detector (Packard) conectado a la máquina de HPLC.

10

15

20

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son para propósitos de ilustración y no pretenden limitar el alcance de esta solicitud. Cada compuesto ejemplificado representa un aspecto particular e independiente de la invención. En los siguientes Ejemplos no limitantes, a menos que se establezca otra cosa:

25

(i) las evaporaciones fueron llevadas a cabo por evaporación rotativa bajo presión reducida y los procedimientos de manipulación fueron llevados a cabo después de la remoción de sólidos residuales tales como agentes de secado por filtración;

30

(ii) las operaciones fueron llevadas a cabo a temperatura ambiente, esto es en el rango de $18-25^{\circ}C$ y generalmente bajo una atmósfera de un gas inerte tal como argón o nitrógeno;

(iii) los rendimientos se dan para ilustración solamente y no son necesariamente el máximo obtenible;

(iv) las estructuras de los productos finales de la fórmula (I) fueron confirmadas por técnicas de resonancia magnética nuclear (generalmente protónica) (RMN) y espectral de masas; los valores de desplazamiento químico en la resonancia magnética protónica fueron medidos en la escala delta y las multiplicidades de los picos se muestran como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; br, ancho; q, cuarteto; quin, quinteto;

35

(v) los intermediarios no fueron caracterizados en general de manera completa y la pureza fue establecida por análisis por cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), infrarrojo (IR) o RMN;

40

(vi) la cromatografía instantánea fue llevada a cabo sobre sílica a menos que se establezca otra cosa ejecutando las purificaciones por cromatografía instantánea en instrumentos Biotage SP1 o SP4 utilizando columnas Biotage Sílica;

(vii) los espectros de masas fueron registrados sobre un espectrómetro de masas con trampa de iones Finnigan LCQ Duo equipado con una interfase de electroaspersión (LC-MS) o un sistema LC-MS consistente de un sistema Waters ZQ que utiliza un LC-Agilent 1100 LC;

45

(viii) las mediciones de 1H RMN fueron llevados a cabo sobre un espectrómetro Varian Mercury VXR 300 y 400 operando a una frecuencia 1H de 300 y 400 y espectrómetros Varian UNITY plus 400, 500 y 600, operando a frecuencias 1H de 400, 500 y 600 respectivamente. Los desplazamientos químicos se dan en ppm con el solvente como estándar interno. Los protones sobre los heteroátomos tales como los protones NH y OH fueron reportados solamente cuando se detectaron en RMN y por lo tanto pueden faltar.

50

(ix) las separaciones por HPLC fueron llevadas a cabo sobre un Waters YMC-ODS AQS-3 120 Angstrom $3 \times 500 \text{ mm}$ o sobre un Waters Delta Prep Systems usando columnas Kromasil C8, de $10 \mu M$. La HPLC ácida fue llevada a

cabo utilizando gradientes de fase móvil a: 100% ACN y fase móvil B: 5% ACN + 95% H₂O + 0.2% FA. La HPLC neutra fue llevada a cabo utilizando gradientes de fase móvil A: 100% ACN y fase móvil B: 5%ACN + 95% de NH₄OAC 0.1 M.

(x) las reacciones llevadas a cabo en un horno microondas fueron ejecutadas en un Biotage Initiator Instrument.

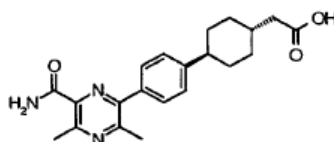
- 5 (xi) un cierto número de paquetes de software de nomenclatura química tales como ACDName; ACDLabs Name: Release 9:00, product version 9.04 y StrucName/CambridgeSoft ELN, han sido utilizados en la denominación de los compuestos.

Lista de abreviaturas aquí:

	ACN	Acetonitrilo
10	aq	Acuoso
	Boc	tert-butiloxicarbonilo
	Salmuera	Solución saturada de cloruro de sodio en agua
	BSA	Albúmina de suero bovino
	DCE	1,2-dicloroetano
15	DCM	Diclorometano
	DEE	Dietiléter
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	Dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
20	DMSO	Dimetilsulfóxido
	Dppf	1,1'-bis(Difenilfosfino) ferroceno
	EDCI	1-Etil-3(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato
	EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
	EtOAc	Acetato de etilo
25	EtOH	Etanol
	FA	Ácido fórmico
	HOAc	Ácido acético
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
30	Hz	Hertz
	IPA	Alcohol isopropílico
	iPr	Isopropilo
	LC	Cromatografía líquida
	m-CPBA	Ácido meta-cloroperoxibenzoico
35	MeOH	Metanol

	MHz	Megahertz
	mL	Mililitro
	MS	Espectro de masas
	NMM	N-metilmorfolina
5	NMP	N-metilpiperazina
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	OAc	Acetato
	Ph	Fenilo
	PyBOP	Benzotriazol-1-il-oxitri-pirrolidinofosfonio hexafluorofosfato
10	PyBROP	Bromo-tris-pirridino-fosfonio hexafluorofosfato
	RT	Temperatura ambiente
	sat	Saturado
	TEA	Trietilamina
	Tf	Trifluorometilsulfonilo
15	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía en capa fina
	Ts	p-toluenosulfonilo

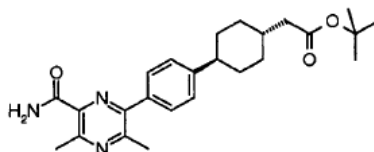
Ejemplo 1: Ácido {trans-4-[4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil}acético



20 A una solución de un Intermediario 1-1 (363 mg, 0.86 mmol) en DCM (30 mL) se agregó TFA (3 mL) gota a gota. La solución incolora gradualmente se convirtió en una solución clara color amarillo pálido. La mezcla de reacción fue agitada bajo N₂ a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue evaporado para dar el compuesto del título (100 %).

25 ¹H RMN (600 MHz, CD₃OD) δ 1.22 (q, 2H), 1.59 (q, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.94 (d, 4H), 2.23 (d, 2H), 2.58 (t, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.58 (d, 2H); m/z 368 (M+H)⁺.

Intermediario 1-1: {trans-4-[4-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil}acetato de tert-butileno

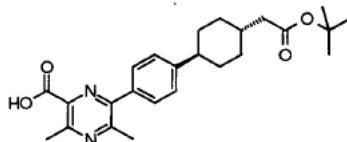


30 A una solución de PyBOP (717 mg, 1.38 mmol) y NH₄Cl (196.6 mg, 3.68 mmol) en DMF (50 mL) se agregó el Intermediario 1-2 (390.0 mg, 0.92 mmol) y finalmente DIPEA (0.80 mL, 4.59 mmol) para iniciar la reacción. La solución fue agitada durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción fue detenida mediante la adición de

Na₂CO₃ saturado y se extrajo con tolueno (3X100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y agua, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía instantánea usando EtOAc (20-60 %) en éter de petróleo. La evaporación de las fracciones puras de producto dio el compuesto del título (376 mg, 96 %) en forma de un sólido blanco.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (q, 2H), 1.47(s, 9H), 1.50-1.64 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 5H), 2.17 (d, 2H), 2.56 (t, 1H), 2.67 (t, 3H), 2.98 (t, 3H), 5.43 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.81 (d, 2H); m/z 424 (M+H)⁺.

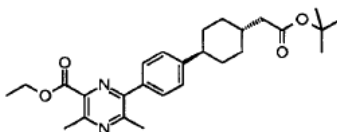
Intermediario 1-2: Ácido 6-{4-[trans-4-(2-tert-Butoxi-2-oxoetil)ciclohexil]fenil}-3,5-dimetilpirazin-2-carboxílico



- 10 A una solución del Intermediario 1-3 (0.530 g, 1.17 mmol) en THF (10 mL) se agregó LiOH (1M, 15 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. El THF fue removido bajo vacío y el residuo acuoso fue acidificado con HCl 1M y extraído con EtOAc. La capa orgánica fue secada a través de un separador de fases y concentrada para dar el compuesto del título (0.5 g, 100 %).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.12-1.21 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.49-1.57 (m, 2H), 1.79-1.96 (m, 5H), 2.15 (d, 2H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.48 (d, 2H); m/z 425 (M+H)⁺.

- 15 Intermediario 1-3: 6-{4-[trans-4-(2-tert-butoxi-2-oxoetil)ciclohexil]fenil}-3,5-dimetilpirazin-2-carboxilato de etilo



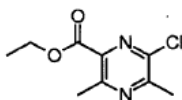
- 20 A una solución del Intermediario 1-4 (0.580 g, 2.70 mmol) en DME (22 mL), EtOH (12 mL) y agua (5 mL) se agregó el Intermediario D (véase después de Intermediario 1-7; 1.244 g, 3.11 mmol), fosfato de potasio tribásico (0.688 g, 3.24 mmol) y PdCl₂(dppf) (0.119 g, 0.16 mmol). Las soluciones desgasificadas se desgasificaron con nitrógeno durante 10 minutos y luego se calentaron en el horno microondas a 140°C durante 20 minutos. Se agregaron cantidades adicionales del Intermediario D y PdCl₂(dppf) para impulsar la reacción. El calentamiento por microondas fue continuado a 140°C durante 30 minutos adicionales.

(El éster de etilo puede ser hidrolizado aquí prolongando el tiempo de calentamiento y agregando 3 equivalentes extra de fosfato de potasio para dar el Intermediario 1-2).

- 25 Las mezclas fueron combinadas, filtradas a través de un embudo con filtro de vidrio y evaporadas. El residuo negro resultante fue disuelto en EtOAc, lavado con HCl 0.5M y extraído con 2xEtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas. El extracto crudo fue purificado por cromatografía instantánea utilizando EtOAc (0-50 %) en heptano como eluyente. La evaporación dio el compuesto del título (1.063 g, 80%) en forma de aceite.

- 30 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.13-1.22 (m, 2H), 1.42 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.49-1.58 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 5H), 2.16 (d, 2H), 2.49-2.56 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 4.45 (q, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.53 (d, 2H); m/z 453 (M+H)⁺.

Intermediario 1-4: 6-cloro-3,5-dimetilpirazin-2-carboxilato de etilo

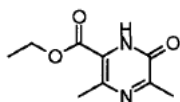


- 35 A una suspensión del Intermediario 1-5 (0.23 g, 1.17 mmol) en butironitrilo (4 mL) fue agregado POCl₃ (0.27 mL, 2.93 mmol). La reacción fue calentada a 150°C durante 10 minutos en el horno microondas y enfriada a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó agua (2 mL) y las fases fueron separadas. La capa orgánica fue

concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea utilizando HOAc al 0.5% en DCM como eluyente para producir el compuesto (0.18 g, 73 %).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (t, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 4.46 (q, 2H); m/z 215 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermediario 1-5: 3,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carboxilato de etilo



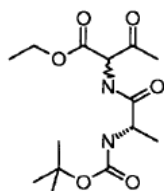
5

A una solución del Intermediario 1-6 (800 mg, 2.53 mmol) en DCE seco (40 mL) se agregó TFA (1.95 mL, 25.3 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 4 horas. El solvente fue evaporado y el producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea utilizando EtOAc (20-80 %) en heptano como eluyente. La concentración de las fracciones puras dio el compuesto del título (160 mg, 32 %) en forma de un polvo blanco amarillento. El producto crudo de esta reacción puede ser utilizado opcionalmente de manera directa en la siguiente etapa sin purificación.

10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.42 (q, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.41 (t, 3H); m/z 197 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermediario 1-6: 2-[[N-(tert-butoxicarbonil)-L-alanil]amino]-3-oxobutanoato de etilo

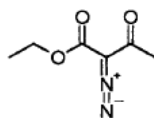


El Intermediario 1-7 (500 mg, 3.2 mmol) y BOC-Ala-NH₂ (843.8 mg, 4.5 mmol, CAS 85642-13-3) fueron agregadas a un matraz de fondo redondo, sellado y retollado con argón. Se agregó tolueno seco (30 mL) a través de una jeringa y la mezcla heterogénea resultante fue agitada a 90°C durante 10 minutos para obtener una solución homogénea. Entre tanto, el dímero de octanoato de rodio (II) (62.3 mg, 0.080 mmol, CAS 73482-96-9) fue disuelto en tolueno (5 mL) y puesto sobre un baño de ultrasonido durante 5 minutos para obtener una dispersión de Rh fina. Esta dispersión fue agregada entonces gota a gota a la mezcla de reacción a 80°C (se observó una violenta efervescencia de N₂). Después de agitar durante otros 20 minutos a temperatura elevada la mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida para dar un sólido pastoso blanco. El producto de inserción N-H pudo ser purificado aquí o ser llevado directamente a la siguiente etapa. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea utilizando EtOAc (20-80 %) en heptano para producir el compuesto del título (850 mg, 84 %) (mezcla diastereomérica) en forma de un aceite amarillo. m/z 317 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

25

Intermediario 1-7: 2-diazo-3-oxobutanoato de etilo



30

Tosilazida enlazada a un polímero (11 g, 15.4 mmol) (carga aproximada de 1,4 mmol/g, preparada de acuerdo con Merz et al J. Org. Chem. 2001, 66, 2509-2511) fue hinchada en DCM seco (40 mL). Se disolvieron acetato de etilo (1.0 g, 7.7 mmol, CAS 141-97-9) y TEA (3.2 mL, 23.1 mmol) en DCM (10 mL) y se agregaron a la solución que contenía el polímero. La mezcla resultante fue agitada entonces a temperatura ambiente bajo nitrógeno hasta que se juzgó que la reacción estaba terminada por TLC, típicamente 6 horas. El sobrenadante fue filtrado, luego la resina fue lavada con DCM (3x30 mL) para eliminar producto residual. La mezcla de reacción fue evaporada entonces hasta sequedad para producir el compuesto del título (1.1 g, 92 %) en forma de un aceite amarillo.

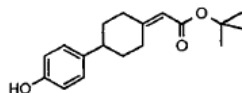
35

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 4.28 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.33 (t, 3H).

Típicamente estos intermediarios no fueron caracterizados debido a sus propiedades altamente energéticas (Clark et al, Thermochemica Acta, 386, 2002, 73-79), pero fueron llevados a la siguiente etapa como productos crudos.

Preparación del Intermediario D:

Intermediario A: [4-(4-hidroxifenil)ciclohexilideno]acetato de tert-butilo



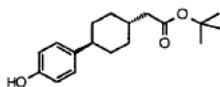
5 A una solución enfriada con hielo de 4-(4-hidroxi-fenil)-ciclohexanona (15.22 g, 78.4 mmol, CAS 105640-07-1) en THF (375 mL) bajo N₂ se agregó NaH en aceite mineral (3.28 g, 79.3 mmol) para dar una suspensión espesa.

En un matraz separado se suspendió NaH en aceite mineral (4.06 g, 98.0 mmol) en THF seco (375 mL) bajo N₂. La suspensión fue enfriada a 0°C y se agregó cuidadosamente tert-butil P,P-dimetil fosfonoacetato (16.82 mL, 82.32 mmol, CAS 62327-21-3).

10 Ambas mezclas fueron agitadas durante 15 minutos antes de retirar los baños de hielo. Después de 2 horas a temperatura ambiente la solución en cetona fue transferida a la solución de ilida a través de una jeringa. La mezcla combinada fue agitada bajo N₂ durante la noche. La reacción fue detenida mediante la adición de agua (~100 mL) y se retiró entonces el THF bajo vacío. Se agregó más agua (150 mL) y la solución acuosa fue extraída con EtOAc (3x200 mL). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera (2x200 mL) y secada a través de un separador de fases. Por concentración dio el producto como un aceite incoloro (24.6 g, 99 %).

15 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.51 (s, 9H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.97-2.07 (m, 3H), 2.29-2.40 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.77 (d, 2H), 7.09 (d, 2H). m/z 287 (M-H)⁻.

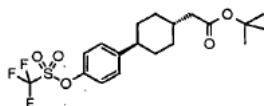
Intermediario B: [trans-4-(4-hidroxifenil)ciclohexil]acetato de tert-butilo



20 A una solución del Intermediario A (4.2 g, 14.56 mmol) en EtOAc (120 mL) se agregó Pd/C al 10% (390 mg). La reacción fue hidrogenada durante 3 horas (5 Bar). El catalizador fue filtrado a través de Celite y del filtrado orgánico fue lavado con agua, secado a través de un separador de fases y concentrado hasta un aceite incoloro (4.02 g de mezcla cis:trans). La mezcla cruda fue purificada por HPLC quiral (neutra) utilizando una columna Chiralpak AD (250X50 mm) y ACN al 100 % como fase móvil. La purificación dio trans fenol puro (2.88 g, 68 %) en forma de un sólido blanco y también fenol cis puro. El análisis por RMN de ambos isómeros confirmó que el isómero deseado (principal) era trans.

25 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.10-1.20 (m, 2H), 1.42-1.52 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.77-1.92 (m, 5H), 2.17 (d, 2H), 2.38-2.45 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.09 (d, 2H); m/z 289 (M-H)⁻.

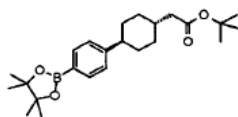
Intermediario C: [trans-4-(4-[(trifluorometil)sulfonil]oxi)fenil] ciclohexil]acetato de tert-butilo



30 A una solución del Intermediario B (2.86 g, 9.85 mmol) en DCM (75 mL) se agregó piridina (1.59 mL, 19.7 mmol). La solución fue enfriada sobre un baño de hielo y se agregó gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1.99 mL, 11.82 mmol, CAS 358-23-6). El baño de hielo fue removido y la reacción fue agitada durante 10 minutos. La reacción fue detenida con HCl 1M, diluida con DCM y lavada con NaHCO₃ saturada y salmuera. La capa orgánica fue secada a través de un separador de fases y concentrada. El producto crudo fue filtrado a través de sílica utilizando EtOAc al 8% en heptano como eluyente. La concentración de las fracciones de producto puro dio el compuesto del título (4.06 g, 98 %) como un sólido cristalino blanco.

35 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.12-1.22 (m, 2H), 1.45-1.54 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.79-1.88 (m, 1H), 1.89-1.95 (m, 4H), 2.17 (d, 2H), 2.48-2.56 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.28 (d, 2H); m/z 421 (M-H)⁻.

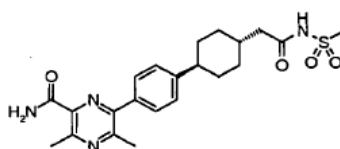
Intermediario D: {trans-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclohexil]acetato de tert-butilo



A una suspensión de PdCl₂ (dppf) (0.93 g, 1.27 mmol, CAS 72287-26-4) en dioxano (135 mL) bajo N₂ se agregó el Intermediario C (17.9 g, 42.4 mmol), TEA (17.7 mL, 127 mmol) y finalmente una solución 1M de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en THF (72 mL, 72 mmol, CAS 25015-63-8). La mezcla fue sometida a reflujo durante 7 horas, se enfrió a 10°C y se detuvo cuidadosamente con H₂O. La solución acuosa fue extraída con 2xDCM y las fases orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas hasta formar un aceite negro. La cromatografía instantánea utilizando EtOAc al 6% en heptano como eluyente dio el compuesto del título (12.1 g, 71 %) en forma de polvo blanco.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.12-1.22 (m, 2H), 1.36 (s, 12H), 1.49 (s, 9H), 1.48-1.61 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 5H), 2.17 (d, 2H), 2.46-2.54 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.78 (d, 2H). m/z sin ionización.

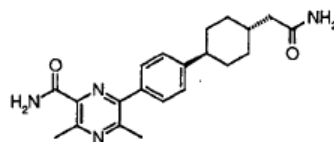
Ejemplo 2: 3,5-Dimetil-6-[4-(trans-4-{2-[(metilsulfonil)amino]-2-oxoetil]ciclohexil}fenil)]pirazin-2-carboxamida



A una solución del Ejemplo 1 (30 mg, 0.082 mmol) en DCM se agregó DMAP (2 mg, 0.02 mmol), TEA (16 mL, 0.122 mmol), EDCI (20 mg, 0.11 mmol) y finalmente metanosulfonamida (11 mg, 0.11 mmol, CAS 3144-09-0). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo fue concentrado y purificado por HPLC (ácida). La evaporación y coevaporación con tolueno dio el compuesto del título (22 mg, 60 %).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.08-1.18 (m, 2H), 1.45-1.56 (m, 2H), 1.76-1.86 (m, 5H), 2.20 (d, 2H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.99 (s, 1H), 11.67 (s, 1H); m/z 445 (M+H)⁺.

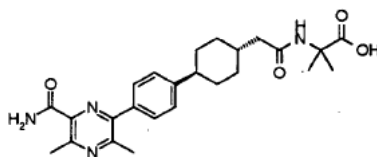
Ejemplo 3: 6-[4-[trans-4-(2-Amino-2-oxoetil)ciclohexil]fenil]-3,5-dimetilpirazin-2-carboxamida



Este compuesto fue sintetizado a partir del Ejemplo 1 utilizando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 1-1 para producir el compuesto del título (40 mg, 38 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 1.05-1.15 (m, 2H), 1.43-1.53 (m, 2H), 1.69-1.86 (m, 5H), 1.97 (d, 2H), 2.47-2.55 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 6.71 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.99 (s, 1H); m/z 367 (M+H)⁺.

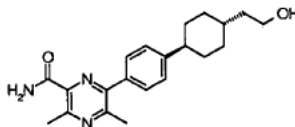
Ejemplo 4: N-((trans-4-[4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil] ciclohexil)acetil)-2-metilalanina



Este compuesto fue sintetizado a partir del Ejemplo 1 y clorhidrato del metil éster del ácido alfa-aminoisobutírico (CAS 15028-41-8) utilizando condiciones similares como el del Intermediario 1-1. El éster metílico intermediario fue hidrolizado al correspondiente ácido utilizando un protocolo similar al descrito en el Intermediario 1-2.

^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 1.04-1.14 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.43-1.53 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 4H), 1.96 (d, 2H), 2.48-2.56 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 8.00 (br s, 1H); m/z 453 (M+H) $^+$.

Ejemplo 5: 6-{4-[trans-4-(2-Hidroxiethyl)ciclohexil]fenil}-3,5-dimetil pirazin-2-carboxamida



5

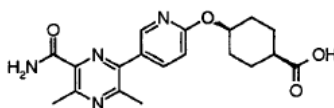
A una suspensión del Ejemplo 1 (50 mg, 0.14 mmol) y NMM (71 μL , 0.64 mmol) en THF (1 mL) a 0°C se agregó una solución de cloroformiato de etilo (61 μL , 0.64 mmol) en THF (0.5 mL). La reacción fue agitada a 0°C durante ~3 horas, pero se requirieron equivalentes adicionales de NMM y cloroformiato de etilo durante este tiempo para impulsar la reacción. La mezcla de reacción fue agregada gota a gota a una solución de NaBH_4 en agua a 0-5 °C y la mezcla combinada fue agitada durante 30 minutos. La mezcla fue sometida a partición entre EtOAc y HCl 1M y la capa orgánica fue lavada con agua, secada a través de un separador de fases y concentrada. El producto crudo fue disuelto en DMSO y purificado por HPLC (neutra). La liofilización de las fracciones puras dio el compuesto del título (8 mg, 17 %), en forma de un polvo blanco.

10

^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 1.02-1.14 (m, 2H), 1.34-1.54 (m, 5H), 1.80-1.87 (m, 4H), 2.47-2.57 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.43-3.51 (m, 2H), 4.30-4.35 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.60 (br s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.99 (br s, 1H); m/z 354 (M+H) $^+$.

15

Ejemplo 6: ácido cis-4-[[5-(6-Carbamoil-3.5-dimetilpirazin-2-il)piridin-2-il]oxi] ciclohexanocarboxílico

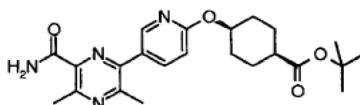


20

Una solución del Intermediario 6-1 (0.0243 g, 0.06 mmol) en 10 mL de una solución 4.0 M de HCl en 1,4-dioxano y unas pocas gotas de agua fue agitada a 40°C durante 5 horas. El solvente fue evaporado y el sólido remanente fue purificado por HPLC (ácida) para producir el compuesto del título (8.7 mg, 42 %) en forma de una película fina.

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1.72-1.83 (m, 4H), 1.90-2.07 (m, 4H), 2.47 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 5.27 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H); m/z 371 (M+H) $^+$.

Intermediario 6-1: cis-4-[[5-(6-carbamoil-3.5-dimetilpirazin-2-il)piridin-2-il]oxi]ciclohexanocarboxilato de tert-butilo

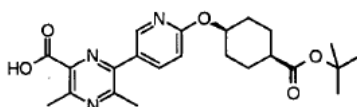


25

Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 6-2 utilizando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 1-1. La purificación del producto del título (24.3 mg, 68 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 1.67-1.79 (m, 4H), 1.85-2.07 (m, 4H), 2.34 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 5.28 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.39 (s, 1H); m/z 427 (M+H) $^+$.

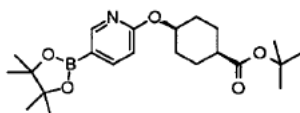
30 Intermediario 6-2: Ácido 6-(6-[[cis-4-(tert-Butoxicarbonil)ciclohexil]oxi]piridin-3-il)-3,5-dimetilpirazin-2-carboxílico



Este compuesto fue sintetizado a partir de un Intermediario 6-3 y el Intermediario 1-4 utilizando condiciones de Susuki similares al Intermediario 1-3 para producir el compuesto del título (36 mg, 45 %) en forma de un sólido blanco.

5 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.67-1.79 (m, 4H), 1.84-2.05 (m, 4H), 2.34 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 5.27 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.37 (s, 1H); m/z 428 (M+H) $^+$.

Intermediario 6-3: cis-4-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi]ciclohexanocarboxilato de tert-butilo

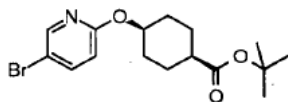


10 El Intermediario 6-4 (0.124 g, 0.35 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.121 g, 0.48 mmol, CAS 73183-34-3) y acetato de potasio (0.139 g, 1.41 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) fue desgasificado antes de la adición de PdCl_2 (dppf) (0.013 g, 0.02 mmol) bajo N_2 . La reacción fue calentada a 85°C durante 16 horas. El solvente fue evaporado y el producto crudo fue disuelto en EtOAc, lavado con agua (2x25 mL), la fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y evaporada. El aceite parduzco fue purificado por cromatografía instantánea utilizando EtOAc al 5-50% en heptano para producir el compuesto del título (74 mg, 52 %) en forma de una película seca.

15

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (s, 12H), 1.43 (s, 9H), 1.59-1.77 (m, 4H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.29 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H).

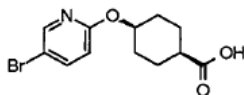
Intermediario 6-4: cis-4-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]ciclohexano carboxilato de tert-butilo



20 Una solución del Intermediario 6-5 (0.224 g, 0.75 mmol) en 1,1-di-tert-butoxi-N,N-dimetilmetanoamine (0.893 mL, 3.72 mmol, CAS 36805-97-7) fue calentada a 120°C en un horno microondas durante 45 minutos. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea utilizando EtOAc (5-70 %) en heptano para producir el compuesto del título (124 mg, 46 %) en forma de un sólido blanco.

25 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 1.58-1.75 (m, 4H), 1.82-2.00 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H); m/z 357 (M+H) $^+$.

Intermediario 6-5: Ácido cis-4-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]ciclohexanocarboxílico

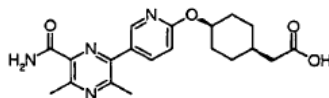


30 Una solución de ácido (1S, 4S)-4-hidroxyciclohexanocarboxílico (2.14 g, 14.9 mmol) en DMA (10 mL) fue agregada a una suspensión en agitación de NaH (1.32 g, 30.2 mmol) en DMA (15 mL) a 0°C donde fue agitada durante 10 minutos. La suspensión fue extraída del baño de enfriamiento y se agregó 5-bromo-2-fluoropiridina (1.53 mL, 14.87 mmol, CAS 766-11-0) seguido por DMA (10 mL). La reacción fue calentada a 100°C durante 2.5 horas. El solvente fue evaporado y se agregaron DCM y HCl 2M, las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM (2x50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas y evaporadas. El producto crudo remanente fue purificado por cromatografía instantánea usando EtOAc al 5-75% (HOAc al 1%) en heptano para producir el compuesto del título (1.86 g, 42 %) en forma sólida.

35

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.70 (t, 2H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 4H), 2.49 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H); m/z 301 (M+H) $^+$.

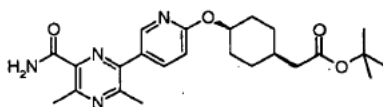
Ejemplo 7: Ácido (cis-4-[[5-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)piridin-2-il]oxi]ciclohexil)acético



Este compuesto fue sintetizado a partir del intermediario 7-1 utilizando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (15 mg, 42 %) en forma de un sólido blanco.

5 ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1.51 (t, 2H), 1.61-1.75 (m, 4H), 1.91 (m, 1H), 2.05 (d, 2H), 2.25 (d, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.44 (s, 1H); m/z 385 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

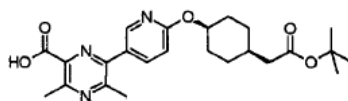
Intermediario 7-1: (cis-4-((5-(6-carbamoyl-3,5-dimethylpirazin-2-yl)piridin-2-yl)oxi)ciclohexil) acetato de tert-butilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 7-2 utilizando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 1-1 para producir el compuesto del título (42 mg, 66 %) en forma de un sólido blanco.

10 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.39-1.50 (m, 11H), 1.55-1.69 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 2.02-2.06 (m, 2H), 2.16 (d, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 8.37 (d, 1H); m/z 441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

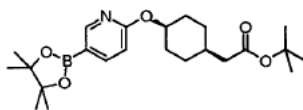
Intermediario 7-2: Ácido 6-(6-((cis-4-(2-tert-Butoxi-2-oxoetil)ciclohexil)oxi)piridin-3-yl)-3,5-dimetilpirazin-2-carboxílico



15 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 7-3 y el Intermediario 1-4 utilizando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 1-3 para producir el compuesto del título (64 mg, 44 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.38-1.51 (m, 11H), 1.56-1.69 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 2.03 (d, 2H), 2.17 (d, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.94 (s, 1H); m/z 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

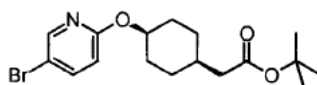
Intermediario 7-3: (cis-4-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)piridin-2-yl)oxi)ciclohexil) acetato de tert-butilo



20 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 7-4 utilizando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 6-3 para producir el compuesto del título (0.149 g, 43 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 12H), 1.39-1.50 (m, 11H), 1.53-1.67 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 2.00 (d, 2H), 2.16 (d, 2H), 5.30 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H).

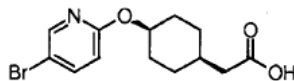
25 Intermediario 7-4: (cis-4-((5-bromopiridin-2-yl)oxi)ciclohexil)acetato de tert-butilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 7-5 utilizando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 6-4 para producir el compuesto del título (0.303 g, 43 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.35-1.46 (m, 11H), 1.52-1.63 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.96 (d, 2H), 2.14 (d, 2H), 5.16 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H); m/z 372 (M+H) $^+$.

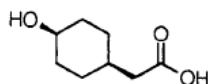
Intermediario 7-5: Ácido {cis-4-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]ciclohexil}acético



- 5 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 7-6 utilizando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 6-5 para producir el compuesto del título (1.287 g, 68 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44-1.52 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 4H), 1.93 (m, 1H), 2.00 (d, 2H), 2.31 (d, 2H), 5.19 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H); m/z 316 (M+H) $^+$.

Intermediario 7-6: Ácido (cis-4-Hidroxiciclohexil)acético

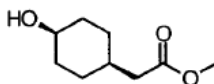


10

Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 7-7 utilizando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 1-2 para producir el compuesto del título (0.943 g, 100 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1.39-1.60 (m, 6H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 2.10 (d, 2H), 3.85 (m, 1H).

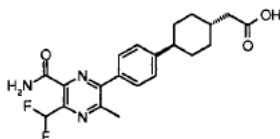
- 15 Intermediario 7-7: (cis-4-hidroxiciclohexil) acetato de metilo



- 20 Una solución de 4-hidroxifenilacetato de metilo (10.01 g, 60.2 mmol, CAS 14199-15-6), rodio (5 % en alúmina) (0.073 g, 0.71 mmol) en MeOH (30 mL) fue hidrogenada a 8 bar. El producto crudo fue filtrado a través de Celite y concentrado a presión reducida. El aceite incoloro remanente fue disuelto en isohexano y EtOAc y purificado por cromatografía instantánea utilizando EtOAc (20-50 %) en isohexano para producir el compuesto cis del título (4.31 g, 42 %) en forma de un aceite incoloro. El análisis por RMN de ambos isómeros trans y cis fue comparado para asegurarse de que el isómero correcto había sido usado en las etapas subsecuentes.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.40-1.48 (m, 2H), 1.48-1.62 (m, 4H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 2.24 (d, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.97 (s, 1H).

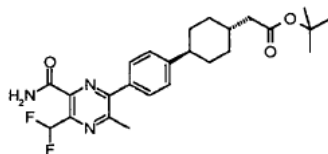
- 25 **Ejemplo 8:** Ácido (trans-4-{4-[6-Carbamoil-5-(difluorometil)-3-metilpirazin-2-il]fenil}ciclohexil)acético



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 8-1 usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (3.8 mg, 31 %).

- 30 ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1.17-1.30 (m, 2H), 1.54-1.67 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 5H), 2.24 (d, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.79 (t, 1H); m/z 404 (M+H) $^+$.

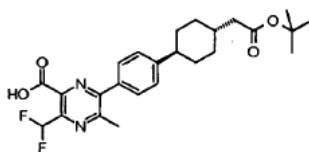
Intermediario 8-1: (trans-4-{4-[6-carbamoil-5-(difluorometil)-3-metilpirazin-2-il]fenil}ciclohexil) acetato de tert-butilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 8-2 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 1-1 para dar el compuesto del título (11 mg, 44 %).

5 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.14-1.24 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.51-1.63 (m, 2H), 1.80-2.01 (m, 5H), 2.18 (d, 2H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 5.72 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.97 (t, 1H); m/z 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

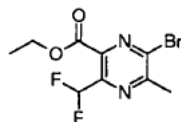
Intermediario 8-2: Ácido 6-{4-[trans-4-(2-tert-Butoxi-2-oxoetil)ciclohexil]fenil}-3-(difluorometil)-5-metilpirazin-2-carboxílico



10 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 8-3 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 1-3 para dar el compuesto del título (25 mg, 44 %).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.14-1.25 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.80-2.01 (m, 5H), 2.14-2.21 (m, 2H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 7.35-7.60 (m, 4H), 7.83 (t, 1H); m/z 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

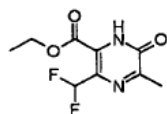
Intermediario 8-3: 6-bromo-3-(difluorometil)-5-metilpirazin-2-carboxilato de etilo



15 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 8-4 usando un procedimiento similar al descrito en el Intermediario 9-3 para generar el compuesto del título (36 mg, 37 %).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (t, 3H), 2.83 (s, 3H), 4.50 (q, 2H), 7.24 (t, $J = 55$ Hz, 1H); m/z 295 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

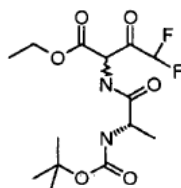
Intermediario 8-4: 3-(difluorometil)-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carboxilato de etilo



20 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 8-5 utilizando un procedimiento similar al descrito en el Intermediario 1-5. El producto intermediario ciclizado fue oxidado por calentamiento a 120°C durante 20 minutos en un horno microondas con Pd/C en HOAc para producir el compuesto del título (28 mg, 38.6%).

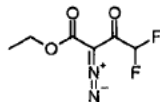
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (t, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.51 (q, 2H), 7.36 (t, 1H, $J = 56$ Hz); m/z 233 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermediario 8-5: 2-[[N-(tert-butoxicarbonil)-L-alanil]amino]-4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 8-6 usando un procedimiento similar al descrito en el Intermediario 1-6. El producto crudo fue usado directamente en la siguiente etapa.

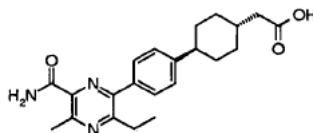
Intermediario 8-6: 2-diazo-4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo



- 5 Este compuesto fue sintetizado a partir de etiléster del ácido 4,4-difluoro-3-oxo-butírico (CAS 352-24-9) y tosilizada enlazada a polímero usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 1-7. El producto crudo fue usado directamente en la siguiente etapa.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 6.59 (t, $J = 56$ Hz, 1H).

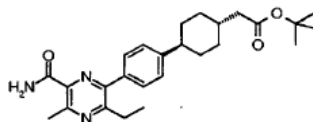
Ejemplo 9: Ácido {trans-4-[4-(6-Carbamoil-3-etil-5-metilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil}acético



- 10 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 9-1 usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 1 para generar el compuesto del título (5 mg, 29 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (500MHz, CDCl_3) δ 1.17 (q, 2H), 1.21 (t, 3H), 1.52 (q, 2H), 1.75-1.88 (m, 1H), 1.92 (d, 4H), 2.22 (d, 2H), 2.52 (t, 1H), 2.88 (q, 2H), 2.9 (s, 3H), 6.12 (br s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.80 (br s, 1H); m/z 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

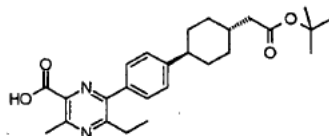
- 15 Intermediario 9-1: {trans-4-[4-(6-carbamoil-3-etil-5-metilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil}acetato de tert-butilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 9-2 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 1-1 para generar el compuesto del título (20 mg, 30 %) en forma de un sólido blanco.

- 20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (q, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.48-1.62 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.94 (t, 4H), 2.16 (d, 2H), 2.55 (t, 1H), 2.93 (q, 2H), 2.98 (s, 3H), 5.65 (br s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.80 (s, 1H); m/z 438 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

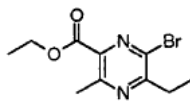
Intermediario 9-2: Ácido 6-{4-[trans-4-(2-tert-Butoxi-2-oxoetil)ciclohexil]fenil}-5-etil-3-metilpirazin-2-carboxílico



- 25 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 9-3 y del Intermediario D usando condiciones Suzuki como las descritas en el Intermediario 1-2 para generar el compuesto del título (65.7 mg, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.14-1.23 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.55 (q, 2H), 1.78-1.98 (m, 6H), 2.17 (d, 2H), 2.55 (t, 1H), 2.93-3.01 (m, 5H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H); m/z 439 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

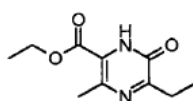
Intermediario 9-3: 6-bromo-5-etil-3-metilpirazin-2-carboxilato de etilo



5 A una solución de POBr₃ (0.307 mL, 3.02 mmol, CAS 7789-59-5) en DCE (10 mL) se agregó el Intermediario 9-4 (0.160 g, 0.76 mmol). La mezcla fue calentada a 100°C durante 19 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente. Se agregó cuidadosamente NaHCO₃ y la mezcla fue extraída con DCM. Los extractos fueron combinados, secados sobre Na₂SO₄, filtrados y concentrados. El producto crudo remanente fue purificado por cromatografía instantánea utilizando EtOAc (0-25 %) en heptano para producir el compuesto del título (60.4 mg, 29 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.98 (q, 2H), 4.43 (q, 2H).

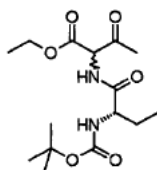
Intermediario 9-4: 5-etil-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carboxilato de etilo



10 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 9-5 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 1-5 para generar el compuesto del título (160 mg, 21 %) en forma de un sólido blanco.

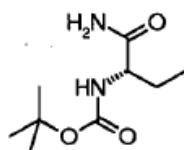
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.85 (q, 2H), 4.40 (q, 2H).

Intermediario 9-5: 2-((2S)-2-[(tert-butoxicarbonil)amino]butanoyl)amino-3-oxobutanoato de etilo



15 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 9-6 y del Intermediario 1-7 usando condiciones similares a las del Intermediario 1-6. El residuo crudo fue levado directamente a la siguiente etapa.

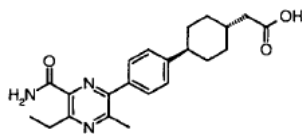
Intermediario 9-6: [(1S)-1-carbamoylpropil]carbamato de tert-butilo



20 A una solución de ácido (2S)-2-[(tert-butoxicarbonil)amino]butanoico (1.01 g, 4.99 mmol) en DMF (5 mL) a -20°C se agregó NMM (1.10 mL, 9.99 mmol) y cloroformiato de isobutilo (1.30 mL, 9.99 mmol). La reacción fue agitada durante 10 minutos a -20°C. El precipitado fue removido por filtración. Se agregó solución de NH₄OH al 26% (acuosa) (0.39 mL, 9.99 mmol) y la reacción fue agitada a -20°C durante 3 horas. El volumen fue reducido bajo vacío y se agregó hexano. Se formó un precipitado blanco después de unos pocos minutos. El precipitado fue recolectado en un filtro y lavado con hexano adicional. El precipitado fue recrystallizado desde EtOAc y hexano para dar el compuesto del título (0.811 g, 80 %) en forma de un sólido blanco.

25 ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 0.96 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.61 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 3.93 (t, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.51 (s, 1H).

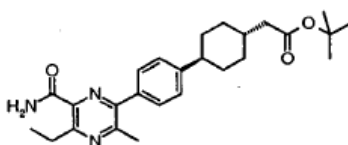
Ejemplo 10: Ácido {trans-4-[4-(6-Carbamoil-5-etil-3-metilpirazin-2-il)fenil] ciclohexil}acético



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 10-1 usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (13 mg, 95 %).

5 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.19-1.30 (2H, m), 1.36 (3H, t), 1.52-1.65 (2H, m), 1.84-2.04 (5H, m), 2.35 (2H, d), 2.54-2.64 (1H, m), 2.73 (3H, s), 3.39 (2H, q), 7.29 (1H, s), 7.36 (2H, m), 7.52 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.50 (1H, br s); m/z 382 (M+H) $^+$.

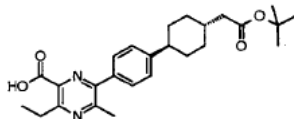
Intermediario 10-1: {trans-4-[4-(6-carbamoyl-5-etil-3-metilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil}acetato de tert-butilo



10 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 10-2 usando un procedimiento similar al descrito en el Intermediario 1-1 para dar el compuesto del título (15 mg, 50 %).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.13-1.25 (m, 2H), 1.36 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 5H), 2.18 (d, 2H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.39 (q, 2H), 5.48 (br s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.81 (br s, 1H); m/z 438 (M+H) $^+$.

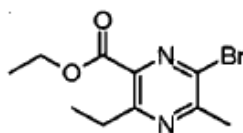
Intermediario 10-2: Ácido 6-[4-[trans-4-(2-tert-Butoxi-2-oxoetil)ciclohexil]fenil]-3-etil-5-metilpirazin-2-carboxílico



15 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 10-3 y del Intermediario D usando condiciones Suzuki como las descritas en el Intermediario 1-3. Por purificación se obtuvo el compuesto del título (30 mg, 62 %).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.13-1.25 (m, 2H), 1.37 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 5H), 2.18 (d, 2H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.42 (q, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 11.21 (br s, 1H); m/z 439 (M+H) $^+$.

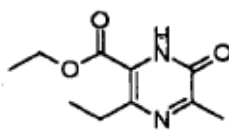
20 Intermediario 10-3: 6-bromo-3-etil-5-metilpirazin-2-carboxilato de etilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 10-4 usando un protocolo similar al descrito en el Intermediario 9-3 para dar el compuesto del título (30 mg, 8 %).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.06 (q, 2H), 4.45 (q, 2H); m/z 275 (M+H) $^+$.

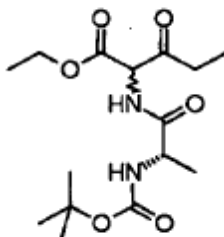
25 Intermediario 10-4: 3-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carboxilato de etilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 10-5 usando un protocolo similar al descrito en el Intermediario 1-5. Por purificación se obtuvo el compuesto del título (0.340 g, 67 %) en forma de un aceite amarillo brillante.

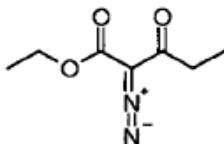
- 5 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.02 (q, 2H), 4.44 (q, 2H), 9.20 (br s, 1H); m/z 211 (M+H) $^+$.

Intermediario 10-5: N-(tert-butoxicarbonil)-L-alanil-3-oxonorvalinato de etilo



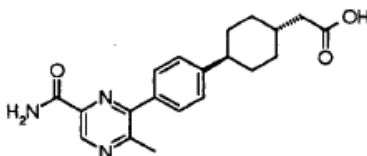
- 10 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 10-6 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 1-6. El producto crudo (1 g, 46 %) fue llevado directamente a la siguiente etapa. m/z 331 (M+H) $^+$.

Intermediario 10-6: 2-diazo-3-oxopentanoato de etilo



- 15 Este compuesto fue sintetizado a partir de etil propionilacetato (CAS 4949-44-4) y tosílazida enlazada a polímero usando un protocolo similar al descrito en el Intermediario 1-7. El material crudo (0.9 g, 95 %) fue llevado directamente a la siguiente etapa.

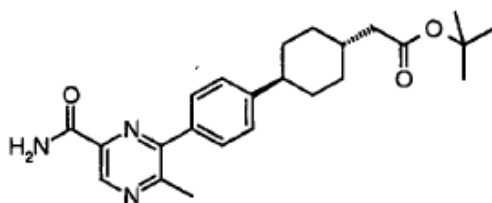
Ejemplo 11: Ácido {trans-4-[4-(6-Carbamoil-3-metilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil} acético



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 11-1 usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (16 mg, 53 %).

- 20 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.15-1.25 (m, 2H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.83-2.00 (m, 5H), 2.26 (d, 2H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 9.18 (s, 1H); m/z 354 (M+H) $^+$.

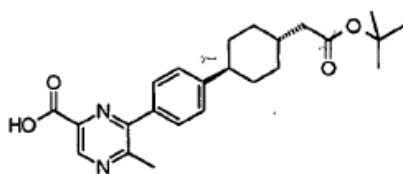
Intermediario 11-1: {trans-4-[4-(6-carbamoil-3-metilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil}acetato de tert-butilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 11-2 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 1-1. El producto crudo fue llevado directamente a la siguiente etapa.

m/z 410 (M+H)⁺.

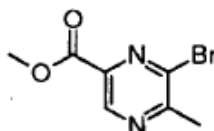
5 Intermediario 11-2: Ácido 6-{4-[trans-4-(2-tert-Butoxi-2-oxoetil)ciclohexil]fenil}-5-metilpirazin-2-carboxílico



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 11-3 y del Intermediario D usando condiciones Suzuki como las descritas en el Intermediario 1-3. Por purificación se obtuvo el compuesto del título (410 mg, 66 %).

10 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.15-1.26 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.81-2.00 (m, 5H), 2.19 (d, 2H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 9.26 (s, 1H); mlz 411 (M+H)⁺.

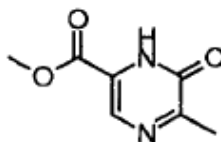
Intermediario 11-3: 6-bromo-5-metilpirazin-2-carboxilato de metilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 11-4 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 9-3 para dar el compuesto del título (0.493 mg, 54 %).

15 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2.78 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 9.10 (s, 1H); m/z 233 (M+H)⁺.

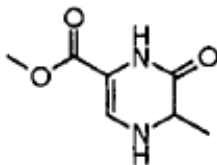
Intermediario 11-4: 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carboxilato de metilo



20 A una solución del Intermediario 11-5 (0.98 g, 5.76 mmol) en DCM (180 mL) se agregó trióxido de azufre enlazado a polímero (7.3 g, 3 eq, CAS 26412-87-3). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 días. El polímero fue filtrado y lavado con porciones de DCM. La concentración del filtrado dio el compuesto del título (0.8 g, 80%) en forma de un sólido amarillo.

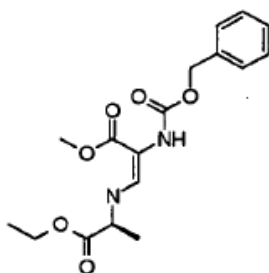
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2.56 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.94 (s, 1H); m/z 169 (M+H)⁺.

Intermediario 11-5: 5-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirazin-2-carboxilato de metilo



5 A una solución del Intermediario 11-6 (3.0 g, 8.56 mmol) en EtOH (250 mL) bajo N₂ se agregó Pd/C al 10% (1.35 g) y formiato de amonio (2.43 g, 38.5 mmol). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 90 minutos. El alcohol fue removido bajo vacío y el residuo negro fue disuelto en EtOAc y filtrado a través de Celite. La concentración de filtrado dio el compuesto del título (1.2 g, 80 %). m/z 171 (M+H)⁺.

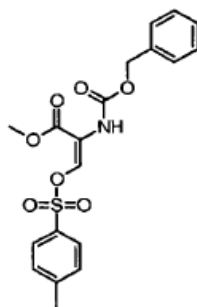
Intermediario 11-6: N-((1Z)-2-((benziloxy)carbonil)amino)-3-metoxi-3-oxopro-1-en-1-il]-L-alaninato de etilo



10 A una solución del Intermediario 11-7 (0.450 g, 0.78 mmol), clorhidrato de etil éster de L-alanina (0.179, 1.17 mmol, CAS 1115-59-9) y TEA (0.33 mL, 2.33 mmol) en MeOH (10 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El residuo fue concentrado, disuelto en EtOAc (50 mL) y lavado con salmuera (2x25 mL). La capa orgánica fue secada a través de un separador de fases y concentrada. El residuo crudo fue purificado por cromatografía instantánea utilizando un gradiente de EtOAc (30-50 %) en heptano como eluyente. Las fracciones del producto puro fueron concentradas para dar el compuesto del título (230 mg, 85 %) en forma de un aceite incoloro.

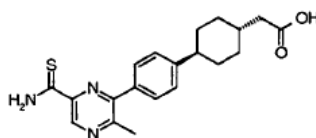
15 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.33 (m, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.94-4.02 (m, 1H), 4.22 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.75 (br s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H); m/z 351 (M+H)⁺.

Intermediario 11-7: (2Z)-2-((benziloxy)carbonil)amino)-3-((4-metilfenil)sulfonil)oxi)acrilato de metilo



20 A una solución preenfriada (-30 °C) de DMF:DMSO (1:1, 200 mL) bajo nitrógeno se agregó TsCl (76.3 g, 0.4 mol) en porciones pequeñas durante 30 minutos. NOTA: Está reacción es altamente exotérmica y el control cuidadoso de la temperatura es esencial. La solución fue agitada a -10°C durante 10 minutos, luego se llevó de nuevo a -30°C. Se agregó una solución de metil éster de cbz-L-serina (20.3 g, 0.08 mol, CAS 1676-81-9) en DMF gota a gota, de nuevo con control cuidadoso de la temperatura. Después de agitar durante 10 minutos a -30°C se agregó trietilamina (110 mL, 0.79 mol) y la reacción se llevó lentamente a 0°C para mantenerla a esta temperatura durante 2 horas. La reacción fue detenida mediante la adición de agua enfriada con hielo. La solución fue extraída con 3xEtOAc, luego las capas orgánicas combinadas fueron lavadas extensamente con salmuera y agua. Al secado y evaporación dieron el producto en forma de un aceite amarillo (30 g, 94 %).

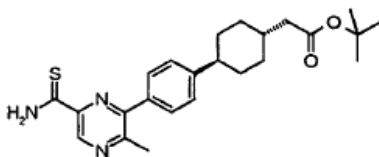
25 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2.47 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.01 (br s, 1H), 7.32-7.41 (m, 7H), 7.48 (s, 1H), 7.84 (d, 2H); m/z 406 (M+H)⁺.

Ejemplo 12: Ácido (trans-4-{4-[6-(Aminocarbonotioil)-3-metilpirazin-2-il]fenil}ciclohexil)acético

Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 12-1 usando un procedimiento similar al del Ejemplo 1 para generar el compuesto del título (46 mg, 100 %).

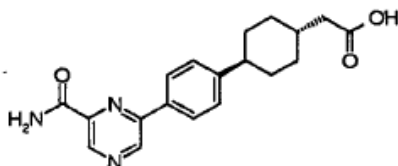
- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20-1.34 (m, 2H), 1.50-1.67 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 2.0 (d, 4H), 2.37 (d, 2H), 2.60 (t, 1H), 2.78 (s, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.67 (s, 1H); m/z 370 (M+H) $^+$.

Intermediario 12-1: (trans-4-{4-[6-(aminocarbonotioil)-3-metilpirazin-2-il]fenil}ciclohexil) acetato de tert-butilo



- 10 Una solución del Ejemplo 11 (40 mg, 0.10 mmol) y reactivo de Lawesson (39.5 mg, 0.10 mmol) en tolueno:THF (3:1 mL) fue calentada a 80°C durante la noche. Se agregó una cantidad adicional (0.5 equivalentes) de reactivo de Lawesson seguida por un calentamiento continuado durante 1 hora más. La mezcla de reacción fue concentrada y purificada por cromatografía instantánea utilizando EtOAc (10-30 %) en éter de petróleo como eluyente para dar el compuesto del título. (37 mg, 89 %) en forma de un polvo ligeramente amarillo.

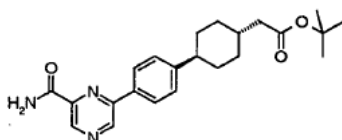
- 15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.12-1.25 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.93 (t, 4H), 2.15 (d, 2H), 2.54 (t, 1H), 2.70 (s, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.64 (s, 1H); m/z 426 (M+H) $^+$.

Ejemplo 13: Ácido (trans-4-{4-[6-Carbamoilpirazin-2-il]fenil}ciclohexil)acético

Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 13-1 usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 para generar el compuesto del título (0.5 g, 95 %).

- 20 ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 1.08-1.19 (m, 2H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.71-1.87 (m, 5H), 2.15 (d, 2H), 2.52-2.58 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 9.06 (s, 1H), 9.40 (s, 1H); m/z 340 (M+H) $^+$.

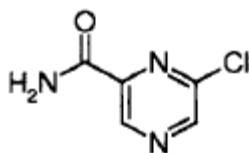
Intermediario 13-1: (trans-4-{4-[6-carbamoilpirazin-2-il]fenil}ciclohexil)acetato de tert-butilo



- 25 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 13-2 y del Intermediario D usando condiciones Suzuki como las descritas en el Intermediario 1-3. Esto dio el compuesto del título (570 mg, 45 %) en forma de un sólido amarillo claro.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.14-1.24 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.81-1.98 (m, 5H), 2.18 (d, 2H), 2.53-2.61 (m, 1H), 5.67 (br s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.77 (br s, 1H), 7.96 (d, 2H), 9.18 (s, 1H), 9.32 (s, 1H); m/z 396 (M+H) $^+$.

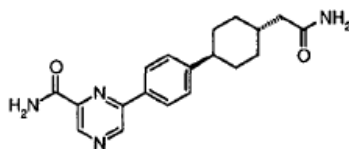
Intermediario 13-2: 6-cloropirazin-2-carboxamida



5 Una solución de ácido 6-cloro-pirazin carboxílico (2.00 g, 12.62 mmol) en DMF (7 mL) fue enfiada a -40°C . Se agregaron NMP (2.77 mL, 25.23 mmol) y cloroformiato de isobutilo (3.27 mL, 25.23 mmol). La temperatura se dejó incrementar a -20°C durante 20 minutos y luego se agregó NH_4OH . Se formó rápidamente un precipitado y después de 15 minutos se filtró y se lavó con agua. La cristalización desde EtOH dio el compuesto del título (670 mg, 34 %) en forma de agujas de color pardo claro.

^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7.93 (br s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.12 (s, 1H).

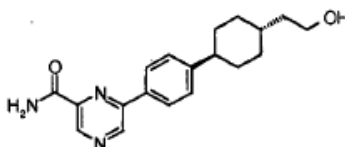
Ejemplo 14: 6-{4-[trans-4-(2-Amino-2-oxoetil)ciclohexil]fenil}pirazin-2-carboxamida



10 Este compuesto fue sintetizado a partir del Ejemplo 13 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 1-1. La manipulación en medio acuoso dio bajo rendimiento y no se recomienda aquí (4 mg, 10%).

15 ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 1.05-1.17 (m, 2H), 1.45-1.56 (m, 2H), 1.71-1.87 (m, 5H), 1.99 (d, 2H), 2.50-2.59 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); m/z 339 (M+H) $^+$.

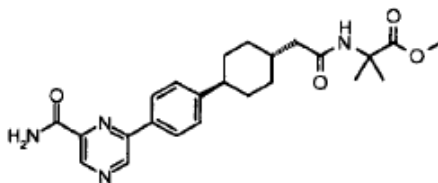
Ejemplo 15: 6-{4-[trans-4-(2-Hidroxietil)ciclohexil]fenil}pirazin-2-carboxamida



Este compuesto fue sintetizado a partir del Ejemplo 13 usando condiciones similares a las del Ejemplo 5 para generar el compuesto del título (3 mg, 11 %) en forma de un sólido blanco.

20 ^1H RMN (500 MHz, THF) δ 1.11-1.21 (m, 2H), 1.47 (q, 2H), 1.52-1.63 (m, 3H), 1.90-1.98 (m, 4H), 2.55-2.64 (m, 1H), 3.33 (br s, 1H), 3.56-3.63 (m, 2H), 7.09 (br s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.95 (br s, 1H), 8.15 (d, 2H), 9.18 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); m/z 326 (M+H) $^+$.

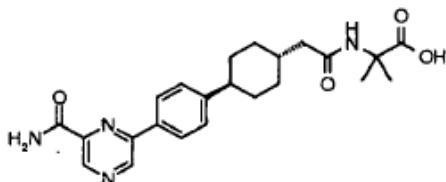
Ejemplo 16: N-((trans-4-[4-(6-carbamoilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil) acetil)-2-metilalaninato de metilo



25 Este compuesto fue sintetizado a partir del Ejemplo 13 y metiléster del ácido alfa-aminoisobutírico clorhidrato usando condiciones similares a las del Intermediario 1-1. Por purificación se obtuvo el compuesto del título (40 mg, 76%).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.13-1.23 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.86-1.98 (m, 5H), 2.11 (d, 2H), 2.52-2.61 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 5.71 (br s, 1H), 6.02 (br s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.77 (br s, 1H), 7.96 (d, 2H), 9.18 (s, 1H), 9.32 (s, 1H); m/z 439 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 17: N-({trans-4-[4-(6-Carbamoilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil}acetil)-2-metilalanina



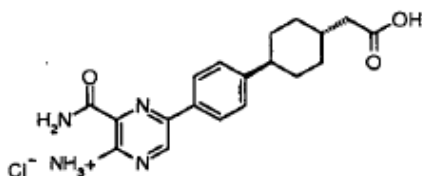
5

El éster metílico del Ejemplo 16 fue hidrolizado al correspondiente ácido utilizando un protocolo similar al descrito en el Intermediario 1-2 para producir el compuesto del título (21 mg, 72 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 1.04-1.14 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.43-1.53 (m, 2H), 1.69-1.85 (m, 5H), 1.99 (d, 2H), 2.48-2.57 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.87 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.42 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 12.0 (s, 1H); m/z 425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

Ejemplo 18: Cloruro de 3-Carbamoil-5-{4-[trans-4-(carboximetil)ciclohexil]fenil}pirazin-2-amino

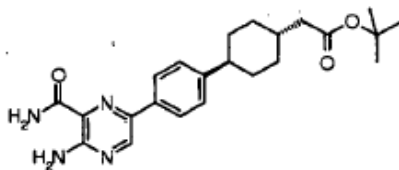


A una solución de Intermediario 18-1 (26 mg, 0.06 mmol) en dioxano (5 mL) se agregó una solución de HCl 4M en dioxano (0.316 mL) en una porción. Se formó un precipitado puro. Se agregó agua (1 mL) para disolver el precipitado. La mezcla de reacción fue calentada en un horno microondas a 120°C. Por evaporación se obtuvo el compuesto del título (25.8 mg, 100 %) en forma de un sólido amarillo.

15

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.05-1.20 (m, 2H), 1.48 (q, 2H), 1.66-1.87 (m, 5H), 2.14 (d, 2H), 2.50 (1H, recubierto por DMSO), 7.29 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.01 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.77 (s, 1H); m/z 355 ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$) $^+$.

Intermediario 18-1: {trans-4-[4-(5-amino-6-carbamoilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil}acetato de tert-butilo



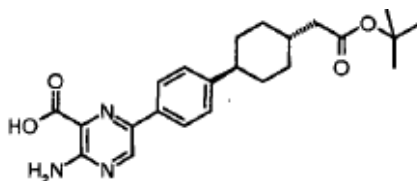
20

Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 18-2 usando un procedimiento similar al descrito en el Intermediario 1-1 para generar el compuesto del título (26 mg, 24 %) en forma de un polvo blanco-amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.08-1.32 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.84 (m, 1H), 2.16 (d, 2H), 2.52 (t, 1H), 5.46 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.63 (s, 1H); m/z 411 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

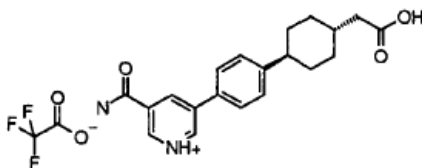
Intermediario 18-2: Ácido 3-amino-6-{4-[trans-4-(2-tert-butoxi-2-oxoetil)ciclohexil]fenil}pirazin-2-carboxílico



Este compuesto fue sintetizado a partir de ácido 3-Amino-6-bromo-pirazin-2-carboxílico metiléster (CAS 6966-01-4) y del Intermediario D usando un protocolo Suzuki similar al del Intermediario 1-3. No se aisló producto crudo.

m/z 412 (M+H)⁺.

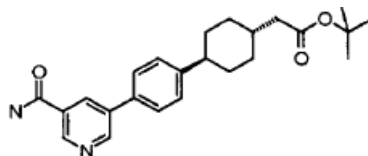
5 **Ejemplo 19:** Trifluoroacetato de 3-Carbamoil-5-{4-[trans-4-(carboximetil)ciclohexil]fenil} piridinio



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 19-1 usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1. Por evaporación se produjo el compuesto del título (22 mg, 69 %) en forma de polvo blanco.

10 ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 1.12 (2H, q), 1.50 (2H, q), 1.74 (1H, s), 1.82 (4H, d), 2.13 (2H, d), 2.51 (1H, t); m/z 339 (M+H-TFA)⁺.

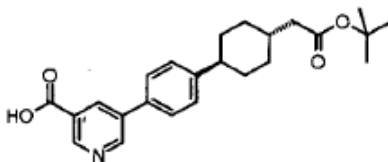
Intermediario 19-1: {trans-4-[4-(5-carbamoilpiridin-3-il)fenil] ciclohexil}acetato de tert-butilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 19-2 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 1-1. Por purificación se obtuvo el compuesto del título (40 mg, 37 %) en forma de polvo blanco.

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.78-1.70 (13H, m), 1.83 (1H, s), 1.91 (4H, t), 2.15 (2H, d), 2.52 (1H, t), 5.68 (1H, s), 6.28 (1H, s), 7.33 (2H, d), 7.54 (2H, d), 8.39 (1H, t), 8.95 (1H, s), 8.99 (1H, s); m/z 395 (M+H)⁺.

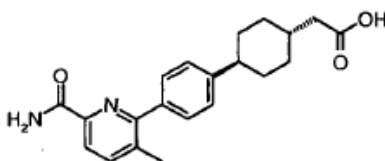
Intermediario 19-2: Ácido 5-{4-[trans-4-(2-tert-Butoxi-2-oxoetil)ciclohexil]fenil} nicotínico



20 Este compuesto fue sintetizado a partir de ácido 5-bromonicotínico (CAS 20826-04-4) y del Intermediario D usando un protocolo Suzuki similar al del Intermediario 1-3. Por purificación se obtuvo el compuesto del título (230 mg, 74 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1.18 (2H, q), 1.44 (9H, s), 1.55 (2H, q), 1.81 (1H, s), 1.89 (4H, t), 2.14 (2H, d), 2.53 (1H, t), 7.34 (2H, d), 7.59 (2H, d), 8.50 (1H, t), 8.76 (1H, d), 8.97 (1H, d); m/z 396 (M+H)⁺.

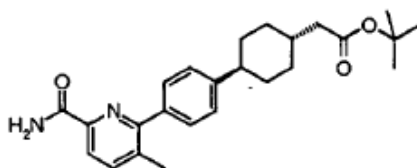
Ejemplo 20: Ácido {trans-4-[4-(6-Carbamoil-3-metilpiridin-2-il)fenil]ciclohexil} acético



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 20-1 usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 1 para generar el compuesto del título (11 mg, 85 %).

- 5 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1.02-1.18 (m, 2H), 1.37-1.51 (m, 2H), 1.62-1.82 (m, 5H), 2.08 (d, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.40-2.51 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.49 (d, 3H), 7.81 (d, 2H), 7.86 (s, 1H); m/z 353 (M+H) $^+$.

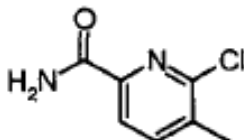
Intermediario 20-1: {trans-4-[4-(6-carbamoyl-3-metilpiridin-2-il)fenil]ciclohexil}acetato de tert-butilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 20-2 y del Intermediario D usando un protocolo Suzuki similar al del Intermediario 1-3. Por purificación se obtuvo el compuesto del título (15 mg, 21 %).

- 10 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1.09-1.30 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.48-1.61 (m, 2H), 1.76-1.98 (m, 5H), 2.15 (d, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.48-2.57 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.04 (d, 1H).

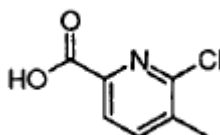
Intermediario 20-2: 6-cloro-5-metilpiridina-2-carboxamida



- 15 A una solución del Intermediario 20-3 (112 mg, 0.65 mmol) en DCM (5 mL) se agregó PyBROP (457 mg, 0.98 mmol), NH_4Cl (70 mg, 1.30 mmol) y DIPEA (0.43 mL, 2.61 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de diluir con DCM (15 mL) la solución fue lavada con NaHCO_3 saturado (2 x 15 mL) y agua (15 mL), secada a través de un separador de fases y evaporada. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea utilizando EtOAc en heptano como eluyente. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para producir el compuesto del título (83 mg, 74 %).

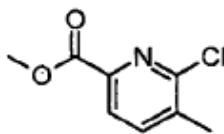
- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 2.35 (s, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.85-7.90 (m, 3H); m/z 171 (M+H) $^+$.

Intermediario 20-3: Ácido 6-Cloro-5-metilpiridina-2-carboxílico



Este compuesto fue sintetizado a partir del correspondiente éster de Me usando un protocolo similar al descrito en el Intermediario 1-2 para dar el compuesto del título (0.11 g, 80 %); m/z 172 (M+H) $^+$.

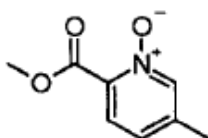
- 25 Intermediario 20-4: 6-cloro-5-metilpiridina-2-carboxilato de metilo



5 Una solución del Intermediario 20-5 (1.67g, 9.99mmol) en POCl₃ (15 mL) fue calentada a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción fue agregada a una solución de hielo-agua, basificada con NaOH 1M (acuosa) y extraída con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas, pasadas a través de un separador de fases y evaporadas. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea utilizando EtOAc (15 %) en heptano como eluyente. Las fracciones puras fueron evaporadas a sequedad para producir el compuesto del título (0.73 g, 39 %).

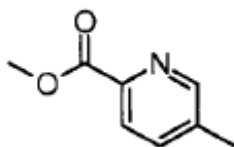
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2.44 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.67 (d, 1H), 7.96 (d, 1H); m/z 186 (M+H)⁺.

Intermediario 20-5: 5-metilpiridina-2-carboxilato 1-óxido de metilo



10 A una solución del Intermediario 20-6 (2,11 g, 14.0 mmol) en DCM (40 mL) se agregó m-CPBA (4,70 g, 21.0 mmol) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó Na₂SO₂ saturado (15 mL) y la reacción fue agitada durante 5 minutos. Las dos fases fueron separadas y la fase orgánica fue lavada con NaHCO₃ 1M, pasada a través de un separador de fases y evaporada. El producto crudo fue llevado a la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z 168 (M+H)⁺.

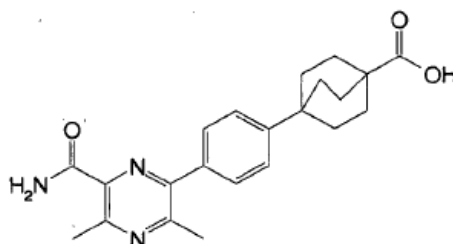
Intermediario 20-6: 5-metilpiridina-2-carboxilato de metilo



20 Una solución de 2,5-dimetilpiridina (3.00 g, 28.0 mmol, CAS 589-93-5) en piridina (15 mL) se agregó dióxido de selenio (4.66 g, 42.0 mmol, CAS 7446-08-4). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se filtró un sólido y se lavó con agua y piridina (2x5 mL/lavado). El filtrado fue evaporado y el producto crudo fue redisoluto en metanol (100 mL). Se agregó ácido sulfúrico (1.34 mL, 25.0 mmol) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción fue basificada con NaOH (acuosa) al 20%. El metanol fue evaporado y se agregó agua (50 mL). La mezcla fue extraída con DEE (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y evaporadas para producir el compuesto del título (2.11 g, 50 %) en la forma de un aceite color pardo claro.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2.40 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.61 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.54 (s, 1H).

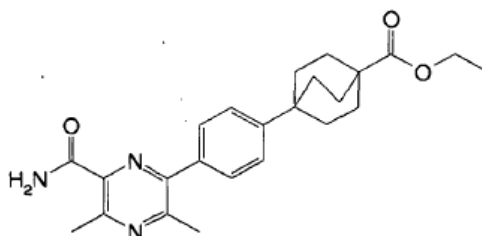
Ejemplo 21: Ácido 4-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



Se agregó hidróxido de potasio pulverizado (204 mg, 3.63 mmol) en una porción al Intermediario 21-1 (493 mg, 1.21 mmol) en tert-butanol (10 mL) a 40°C bajo nitrógeno. La suspensión resultante fue agitada a 45°C durante 5 horas, formándose lentamente una suspensión blanca con precipitación espesa. Se agregó ácido acético (0.346 mL, 6.05 mmol) y la solución resultante se agitó durante varios minutos antes de ser sometida a partición entre EtOAc (100 mL) y ácido cítrico 1N (50 mL). La suspensión fue filtrada y secada para producir el producto deseado en la forma de un sólido blanco (300 mg), se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para producir el producto crudo en la forma de un aceite incoloro el cual se solidificó por reposo. El filtrado fue purificado por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílica 5μ, diámetro de 50 mm, longitud de 150 mm), hasta mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 0.1 % de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporados a sequedad y combinadas con el sólido para producir el compuesto del título (376 mg, 82 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.84 (12H, s), 2.58 (3H, s), 2.73 (3H, s), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, s), 7.66 (2H, d), 7.98 (1H, s), 12.08 (1H, s); m/z 380 (M+H)⁺.

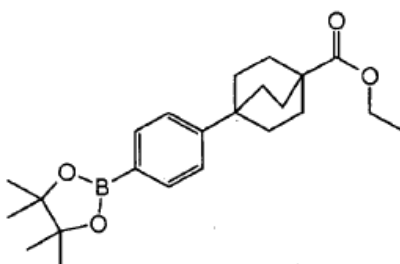
Intermediario 21-1: 4-(4-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo



Una solución del Intermediario 21-2 (525 mg, 1.37 mmol), Intermediario 21-4 (254 mg, 1.37 mmol) y fosfato de tripotasio (348 mg, 1.64 mmol) en DME (15 mL), EtOH (5 mL) y agua (2 mL) fue desgasificada antes de la adición de (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (aducto de DCM) (56.2 mg, 0.07 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C bajo nitrógeno y se dejó en agitación a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se evaporó. El producto crudo fue sometido a partición entre EtOAc (100 mL) y agua (50 mL), se filtró a través de Celite y la fase orgánica fue separada, lavada con salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada para producir el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con un gradiente de elución de 20 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para producir el compuesto del título (493 mg, 89 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.18 (3H, t), 1.85 (12H, s), 2.58 (3H, s), 2.73 (3H, s), 4.05 (2H, q), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, s), 7.66 (2H, d), 7.97 (1H, s); m/z 408 (M+H)⁺.

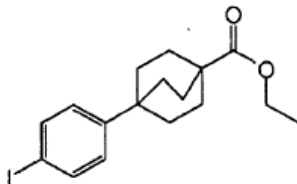
Intermediario 21-2: 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo



A una solución desgasificada del Intermediario 21-3 (1.66 g, 4.32 mmol) en DMSO (30 mL) se agregó acetato de potasio (1.272 g, 12.96 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1.207 g, 4.75 mmol), la mezcla de reacción fue desgasificada durante 20 minutos adicionales. Se agregó (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (aducto de DCM) (0.212 g, 0.26 mmol) y la suspensión fue desgasificada y luego calentada, bajo nitrógeno a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción de dejó enfriar, se vertió sobre agua (125 mL), la suspensión fue filtrada y el sólido fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 20% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para producir el compuesto del título (1.080 g, 65.0 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (3H, t), 1.33 (12H, s), 1.84 - 1.93 (12H, m), 4.12 (2H, q), 7.33 (2H, d), 7.75 (2H, d); m/z (EI+) 384 M^+ .

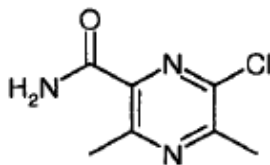
Intermediario 21-3: 4-(4-iodofenil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo



5 [Bis(trifluoroacetoxi)iodo]benceno (3.78 g, 8.78 mmol) y yodo (1.061 g, 4.18 mmol) fueron agregados a una solución en agitación de 4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2007/071966) (2.16 g, 8.36 mmol, CAS 10207-26-8) en CHCl_3 (50 mL). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción fue vertida sobre tiosulfato de sodio (100 mL), y
10 extraída con DCM (2 x 100 mL), la capa orgánica fue lavada con tiosulfato de sodio acuoso (2 x 80 mL), separada, secada sobre MgSO_4 , filtrada y evaporada para producir un aceite amarillo que solidificó por reposo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica. Con gradiente de elución de 0 a 20% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para producir el compuesto del título (2.78 g, 87 %)

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (3H, t), 1.79 - 1.84 (6H, m), 1.88 - 1.93 (6H, m), 4.11 (2H, q), 7.05 (2H, d), 7.61 (2H, d); m/z 385 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

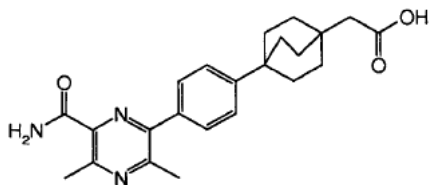
Intermediario 21-4: 6-Cloro-3,5-dimetilpirazin-2-carboxamida



El Intermediario 1-4 (227 g, 1057.54 mmol) fue agitado en amoníaco (7N en MeOH) (1957 mL, 89633.59 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue evaporada a sequedad y el residuo fue triturado con éter y la suspensión fue filtrada a 40°C bajo vacío para producir el compuesto del título (181 g, 92 %) en forma de un sólido pardo claro.
20

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 2.59 (3H, s), 2.67 (3H, s), 7.70 (1H, s), 7.99 (1H, s) m/z 186 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

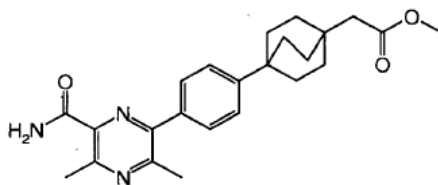
Ejemplo 22: Ácido 2-(4-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acético



25 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 22-1 usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 21 para dar el compuesto del título (292 mg, 77 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.60 - 1.65 (6H, m), 1.80 - 1.84 (6H, m), 2.05 (2H, s), 2.58 (3H, s), 2.72 (3H, s), 7.45 (2H, d), 7.56 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.97 (1H, s), 11.91 (1H, s); m/z 394 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

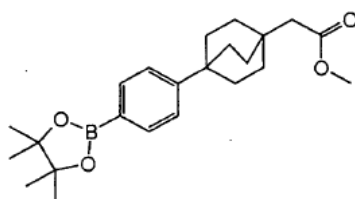
Intermediario 22-1: 2-(4-(4-(6-carbamoyl-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il) acetato de metilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 21-4 y del Intermediario 22-2 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 21-1 para dar el compuesto del título (392 mg, 96 %) en forma de un sólido blanco.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.57 - 1.63 (6H, m), 1.80 - 1.86 (6H, m), 2.15 (2H, s), 2.58 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.58 (3H, s), 7.44 (2H, d), 7.57 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.97 (1H, s); m/z 408 (M+H) $^+$.

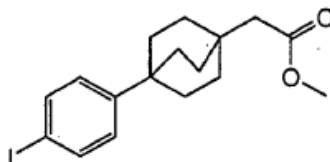
Intermediario 22-2: 2-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il) acetato de metilo



- 10 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 22-3 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 21-2 para dar el compuesto del título (0.701 g, 55.6 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400, CDCl_3) δ 1.33 (12H, s), 1.62 - 1.66 (6H, m), 1.82 - 1.87 (6H, m), 2.16 (2H, s), 3.65 (3H, s), 7.32 (2H, d), 7.74 (2H, d); m/z (EI+) 384 M $^+$.

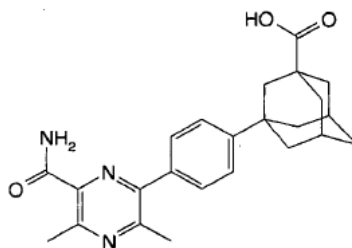
Intermediario 22-3: 2-(4-(4-iodofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il) acetato de metilo



- 15 Este compuesto fue sintetizado a partir de 2-(4-fenilbiciclo[2.2.2]octan-1-il) acetato de metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2007/071966, CAS 70631-58-2) utilizando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 21-3 para dar el compuesto del título (1.320 g, 80 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.62 - 1.66 (6H, m), 1.77 - 1.82 (6H, m), 2.16 (2H, s), 3.66 (3H, s), 7.05 (2H, d), 7.59 (2H, d); m/z (EI+) 384 M $^+$.

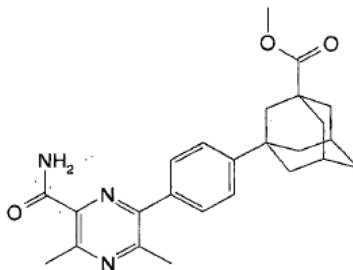
- 20 **Ejemplo 23:** Ácido 3-[4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil]adamantano-1-carboxílico



- 25 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 23-1 utilizando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 21, excepto que después de 70 minutos la mezcla de reacción se dejó enfriar y se agregó ácido cítrico 1N (15 mL), el precipitado fue recolectado por filtración, lavado con ácido cítrico 1N (10 mL), agua (10 mL) y secado bajo vacío para producir el compuesto del título (360 mg, 90 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.69 - 1.73 (2H, m), 1.84 - 1.89 (8H, m), 1.96 (2H, s), 2.17 - 2.19 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.74 (3H, s), 7.50 (2H, d), 7.59 (1H, s), 7.68 (2H, d), 7.98 (1H, s), 12.07 (1H, s); m/z 406 (M+H) $^+$

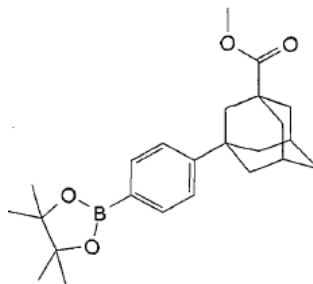
Intermediario 23-1: 3-[4-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil]adamantano-1-carboxilato de metilo



- 5 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 21-4 y del Intermediario 23-2 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 21-1 para dar el compuesto del título (412 mg, 74.3 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.70 - 1.73 (2H, m), 1.85 - 1.91 (8H, m), 1.98 (2H, s), 2.18 - 2.20 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.60 (3H, s), 7.49 (2H, d), 7.58 (1H, s), 7.68 (2H, d), 7.97 (1H, s); m/z 420 (M+H) $^+$

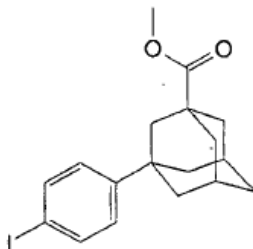
- 10 Intermediario 23-2: 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]adamantano-1-carboxilato de metilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 23-3 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 21-2 para dar el compuesto del título (1.758 g, 63.9 %) en forma de un sólido blanco.

- 15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (12H, s), 1.73 - 1.75 (2H, m), 1.88 - 1.95 (8H, m), 2.05 (2H, s), 2.21 - 2.25 (2H, m), 3.67 (3H, s), 7.37 (2H, d), 7.77 (2H, d); m/z 396 (EI+) M^+

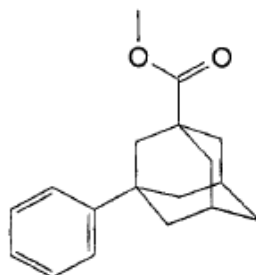
Intermediario 23-3: 3-(4-iodofenil)adamantano-1-carboxilato de metilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 23-4 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 21-3 para dar el compuesto del título (2.75 g, 88 %) en forma de un aceite incoloro.

- 20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.72 - 1.74 (2H, m), 1.89 - 1.95 (8H, m), 1.99 (2H, s), 2.22 - 2.24 (2H, m), 3.67 (3H, s), 7.11 (2H, d), 7.63 (2H, d); m/z 396 (EI+) M^+

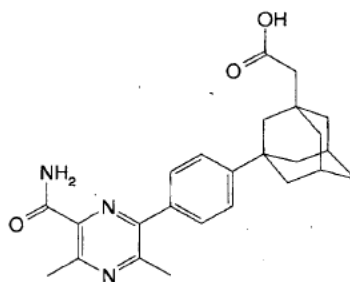
Intermediario 23-4: 3-feniladamantano-1-carboxilato de metilo



Una solución 2M de trimetilsilildiazometano en hexano (8.15 mL, 16.31 mmol) fue agregada gota a gota a una solución en agitación de ácido 3-fenil-1-adamantanocarboxílico (2.09 g, 8.15 mmol, CAS 37589-22-3) en tolueno (20 mL) y metanol (10 mL) durante un período de 2 minutos. La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 60 minutos. La mezcla de reacción fue evaporada para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, elución con gradiente de 0 a 20% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (2.140 g, 97 %) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.73 - 1.75 (2H, m), 1.90 - 1.93 (8H, m), 2.04 (2H, s), 2.22 - 2.25 (2H, m), 3.67 (3H, s), 7.17 - 7.21 (1H, m), 7.30 - 7.38 (4H, m); m/z 270 (EI+) M⁺.

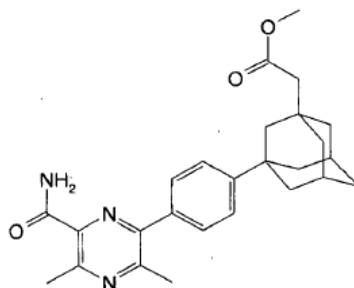
Ejemplo 24: Ácido 2-[3-[4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil]-1-adamantil]acético



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 24-1 usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 21 para dar el compuesto del título (126 mg, 62.0 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.62 - 1.71 (6H, m), 1.75 (2H, s), 1.81 - 1.88 (4H, m), 2.07 (2H, s), 2.15 (2H, s), 2.59 (3H, s), 2.73 (3H, s), 7.47 (2H, d), 7.58 (1H, s), 7.67 (2H, d), 7.97 (1H, s), 11.89 (1H, s); m/z 420 (M+H)⁺.

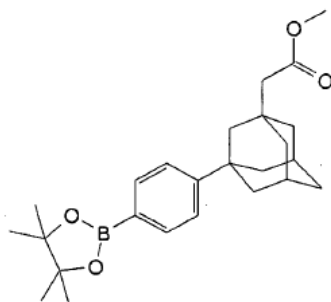
Intermediario 24-1: 2-[3-[4-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil]-1-adamantil]acetato de metilo



El compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 21-4 e Intermediario 24-2 utilizando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 21-1 para dar el compuesto del título (210 mg, 48.4 %) en forma de un aceite incoloro el cual solidificó por reposo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.60 - 1.70 (6H, m), 1.73 (2H, s), 1.81 - 1.89 (4H, m), 2.14 - 2.16 (2H, m), 2.16 (2H, s), 2.59 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.57 (3H, s), 7.47 (2H, d), 7.58 (1H, s), 7.68 (2H, d), 7.97 (1H, s); m/z 434 (M+H)⁺.

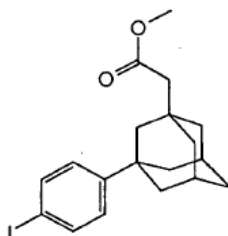
Intermediario 24-2: 2-[3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-adamantil]acetato de metilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 24-3 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 21-2 para dar el compuesto del título (1.240 g, 76 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (12H, s), 1.61 - 1.72 (6H, m), 1.75 (2H, s), 1.82 - 1.90 (2H, m), 2.17 (2H, s), 2.17 - 2.20 (4H, m), 3.64 (3H, s), 7.36 (2H, d), 7.77 (2H, d); m/z 410 (EI+) M⁺.

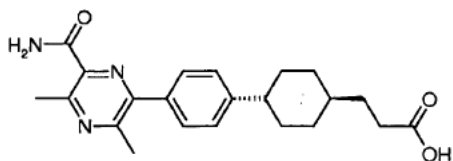
Intermediario 24-3: 2-[3-(4-iodofenil)-1-adamantil]acetato de metilo



Este compuesto fue sintetizado a partir de metil 2-(3-fenil-1-adamantil) acetato (CAS 175721-57-0, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2007/071966 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 21-3 para dar el compuesto del título (1.680 g, 81 %) en forma de un aceite amarillo que solidificó por reposo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.62 - 1.71 (8H, m), 1.78 - 1.84 (4H, m), 2.16 (2H, s), 2.17 - 2.20 (2H, m), 3.65 (3H, s), 7.09 (2H, d), 7.62 (2H, d); m/z 410 (EI+) M⁺.

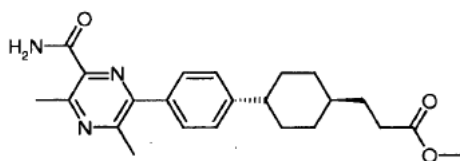
Ejemplo 25: Ácido 3-((1r,4r)-4-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)ciclohexil)propanoico



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 25-1 utilizando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 21, excepto que el producto crudo fue purificado por cristalización a partir de EtOH en ebullición (~10 mL) para generar el compuesto del título (180 mg, 65.3 %) en forma de un sólido rojo pálido.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.02 - 1.11 (2H, m), 1.27 - 1.36 (1H, m), 1.43 - 1.53 (4H, m), 1.81 - 1.87 (4H, m), 2.25 (2H, t), 2.51 - 2.55 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.73 (3H, s), 7.35 (2H, d), 7.57 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.97 (1H, s), 11.97 (1H, s); m/z 382 (M+H)⁺.

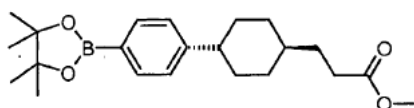
Intermediario 25-1: 3-((1r,4r)-4-(4-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)ciclohexil)propanoato de metilo



Se agregó acetonitrilo (4.345 mL) un 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno paladio dicloruro (57.7 mg, 0.10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de la adición de carbonato de potasio (540 mg, 3.91 mmol), agua (4.35 mL) y el Intermediario 25-2 (728 mg, 1.96 mmol). Después de 5 minutos adicionales se agregó el Intermediario 21-4 (364 mg, 1.96 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción fue sometida a partición entre EtOAc (100 mL) y agua (50 mL) y la mezcla fue filtrada a través de Celite, lavando exhaustivamente con EtOAc (50 mL). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (286 mg, 37.0 %) en forma de un sólido pardo rojizo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.02 - 1.13 (3H, m), 1.26 - 1.37 (1H, m), 1.42 - 1.53 (4H, m), 1.80 - 1.88 (4H, m), 2.35 (2H, t), 2.58 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.59 (3H, s), 7.34 (2H, d), 7.57 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.96 (1H, s); m/z 396 (M+H)⁺.

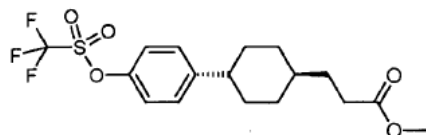
Intermediario 25-2: 3-((1r,4r)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohexil)propanoato de metilo



Una solución del Intermediario 25-3 (4.40 g, 11.16 mmol) en dioxano (85 mL) fue desgasificada con nitrógeno durante un periodo de 5 minutos. Se agregaron acetato de potasio (3.28 g, 33.47 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3.12 g, 12.27 mmol), (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (aducto de DCM) (0.551 g, 0.67 mmol) y 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (0.375 g, 0.67 mmol). La mezcla resultante fue agitada a 85°C bajo nitrógeno durante 17 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y diluida con EtOAc (200 mL), y luego la mezcla fue filtrada a través de Celite. El filtrado fue lavado con salmuera saturada, la capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 20% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para producir el compuesto del título (2.68 g, 64.5 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.02 - 1.13 (2H, m), 1.31 - 1.33 (1H, m), 1.33 (12H, s), 1.40 - 1.52 (2H, m), 1.59 (2H, q), 1.84 - 1.92 (4H, m), 2.36 (2H, t), 2.43 - 2.52 (1H, m), 3.68 (3H, s), 7.21 (2H, d), 7.73 (2H, d); m/z 372 (EI+)⁺ M⁺.

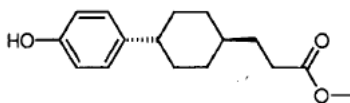
Intermediario 25-3: 3-((1r,4r)-4-(4-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil)-ciclohexil)propanoato de metilo



Se agregó trietilamina (2.59 mL, 18.57 mmol) a una solución en agitación del Intermediario 25-4 (3.27 g, 12.46 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (2.56 mL, 15.58 mmol) en DCM (120 mL) enfriado a 0°C, durante un periodo de 5 minutos bajo nitrógeno. La solución roja resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con DCM (100 mL) y lavada secuencialmente con agua (100 mL), NaHCO₃ saturada (100 mL), y salmuera saturada (100 mL). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 20% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (4.42 g, 90 %) en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.07 - 1.11 (2H, m), 1.29 - 1.35 (1H, m), 1.37 - 1.47 (2H, m), 1.58 (2H, q), 1.88 - 1.91 (4H, m), 2.36 (2H, t), 2.46 - 2.53 (1H, m), 3.68 (3H, s), 7.15 - 7.19 (2H, m), 7.23 - 7.27 (2H, m); m/z 394 (EI+)⁺ M⁺.

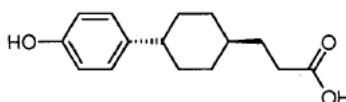
Intermediario 25-4: 3-((1r,4r)-4-(4-hidroxifenil)ciclohexil)propanoato de metilo



5 Una solución del Intermediario 25-5 (3.82 g, 15.38 mmol) en MeOH (100 mL) y H₂SO₄ concentrado (1.0 mL) fue agitada a 70°C durante 3 horas y se dejó en enfriamiento hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad y redisuelta en EtOAc (200 mL) y se lavó con salmuera saturada (2 x 150 mL). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 20% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (3.27 g, 81 %) en forma de un sólido blanco.

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.01 - 1.12 (2H, m), 1.26 - 1.33 (1H, m), 1.35 - 1.45 (2H, m), 1.58 (2H, q), 1.83 - 1.89 (4H, m), 2.36 (2H, t), 2.35 - 2.44 (1H, m), 3.68 (3H, s), 4.62 (1H, s), 6.73 - 6.77 (2H, m), 7.04 - 7.08 (2H, m); m/z 262 (EI+) M⁺.

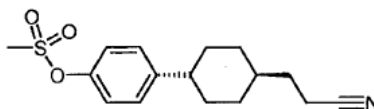
Intermediario 25-5: Ácido 3-((1r,4r)-4-(4-Hidroxifenil)ciclohexil)propanoico



15 Una solución del Intermediario 25-6 (5.49 g, 17.86 mmol) e hidróxido de sodio (10.71 g, 267.88 mmol) en 1,2-propanodiol (65 mL) y agua (16 mL) fue calentada a 140°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se ajustó a pH 2 con HCl 2M y la suspensión fue extraída en EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos fueron combinados, lavados con salmuera saturada (200 mL), secado sobre MgSO₄, filtrados y evaporados para generar el producto crudo. Este fue suspendido en isohexano (120 mL), filtrado y secado al aire para generar el compuesto del título (3.87 g, 86 %) en forma de un sólido blanco, el cual fue utilizado sin purificación posterior.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 0.95 - 1.05 (2H, m), 1.16 - 1.39 (3H, m), 1.44 (2H, q), 1.73 - 1.79 (4H, m), 2.23 (2H, t), 2.29 - 2.38 (1H, m), 6.62 - 6.66 (2H, m), 6.98 (2H, d), 9.03 (1H, s), 11.92 (1H, s); m/z 247 (M-H)⁻.

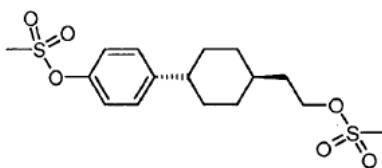
Intermediario 25-6: Metanosulfonato de 4-((1r,4r)-4-(2-Cianoetil)ciclohexil)fenil



25 Se agregó cianuro de sodio (1.669 g, 34.06 mmol) a una solución en agitación del Intermediario 25-7 (8.55 g, 22.71 mmol) en DMF (153 mL). La mezcla resultante fue agitada a 80°C durante 3 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (150 mL) y lavada con salmuera saturada (2 x 250 mL). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada para generar el producto deseado. Este todavía contenía DMF de tal manera que fue redisuuelto en EtOAc (150 mL), y lavado con salmuera saturada (2 x 200 mL), la capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con un gradiente de elución de 30 a 60% de EtOAc en isohexano. Las fracciones pura fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (4.08 g, 58.4 %) en forma de un sólido blanco.

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.06 - 1.16 (2H, m), 1.41 - 1.52 (3H, m), 1.54 (3H, s), 1.64 (2H, q), 1.89 - 1.95 (4H, m), 2.40 (2H, t), 2.47 - 2.53 (1H, m), 3.13 (3H, s), 7.18 - 7.24 (4H, m); m/z 307 (EI+) M⁺.

Intermediario 25-7: Metanosulfonato de 4-((1r,4r)-4-(2-(Metilsulfonilo)etil)cicloxil)fenil



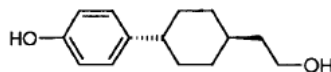
Se agregó cloruro de metanosulfonilo (6.56 mL, 84.58 mmol) a una suspensión en agitación del Intermediario 25-8 (8.47 g, 38.45 mmol) y trietilamina (11.79 mL, 84.58 mmol) en DCM (300 mL). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue lavada con salmuera saturada (100 mL), la capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y evaporada para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 20 a 70% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (13.84 g, 96 %) en forma de un sólido blanco.

5

10

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 0.99 - 1.15 (2H, m), 1.32 - 1.51 (3H, m), 1.62 (2H, q), 1.75 - 1.87 (4H, m), 2.52 - 2.56 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.27 (3H, 3), 4.26 (1H, t), 7.22 - 7.26 (2H, m), 7.31 - 7.35 (2H, m); m/z 399 (M+Na) $^+$.

Intermediario 25-8: 4-((1r,4r)-4-(2-Hidroxietil)ciclohexil)fenol



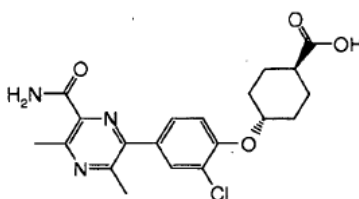
15

20

Una solución 1M de hidruro de aluminio y litio en THF (80 mL, 79.75 mmol) fue agregada gota a gota a una solución en agitación de 2-((1r,4r)-4-(4-hidroxifenil)ciclohexil) acetato de metilo (preparado de acuerdo con WO 2004/047755) (12.3 g, 49.53 mmol, CAS 701232-67-9) en THF (280 mL) a 0°C bajo nitrógeno. Se formó una suspensión espesa de tal manera que la muestra fue removida del baño de enfriamiento y agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y cuidadosamente detenida con NH_4Cl saturado (75 mL), agua (50 mL) y HCl 2N (50 mL). La mezcla fue filtrada a través de Celite, se lavó exhaustivamente con MeOH (150 mL) y EtOAc (2 x 250 mL). El filtrado fue concentrado, el residuo fue diluido con EtOAc (300 mL), lavado secuencialmente con HCl 2N (100 mL) y salmuera saturada (200 mL). La capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y evaporada para generar el compuesto del título (10.37 g, 95 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 0.97 - 1.06 (2H, m), 1.29 - 1.42 (5H, m), 1.71 - 1.79 (4H, m), 2.29 - 2.36 (1H, m), 3.42 - 3.47 (2H, m), 4.27 (1H, t), 6.64 (2H, d), 6.98 (2H, d), 9.03 (1H, s); m/z 220 (EI+) M^+ .

Ejemplo 26: Ácido (1r,4r)-4-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2-clorofenoxi)ciclohexanocarboxílico



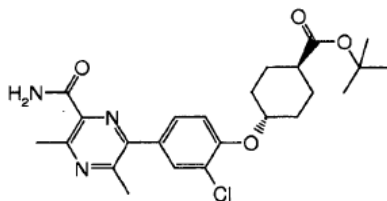
25

Una solución del Intermediario 26-1 (561 mg, 1.22 mmol) en TFA (6.098 mL) se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue evaporada y se agregó éter al residuo para dar un sólido que fue purificado por recrystalización a partir de EtOH absoluto en ebullición (~10 mL) para generar el compuesto del título (293 mg, 59.5 %) en forma de un sólido amarillo.

30

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.45 - 1.59 (4H, m), 1.93 - 2.00 (2H, m), 2.08 - 2.10 (2H, m), 2.28 - 2.34 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.73 (3H, s), 4.48 - 4.52 (1H, m), 7.32 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.63 - 7.66 (1H, m), 7.86 (1H, d), 8.05 (1H, s), 12.10 (1H, s); m/z 404 (M+H) $^+$.

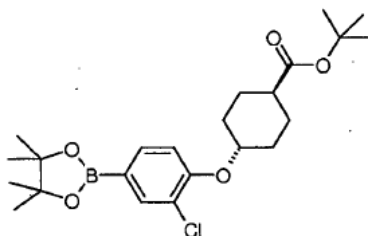
Intermediario 26-1: 4-(4-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2-clorofenoxi)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-tert-butilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 26-2 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-1 para dar el compuesto del título (561 mg, 71.5 %) en forma de un sólido amarillo.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.47 (9H, s), 1.54 - 1.65 (4H, m), 1.96 - 2.04 (2H, m), 2.12 - 2.17 (2H, m), 2.32 - 2.39 (1H, m), 2.66 (3H, s), 2.80 (3H, s), 4.53 - 4.60 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.92 (1H, s), 8.12 (1H, s); m/z 460 (M+H) $^+$.

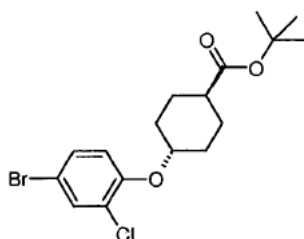
Intermediario 26-2: 4-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-tert-butilo



- 10 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 26-3 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-2 para dar el compuesto del título (4.23 g, 88 %) en forma de un aceite incoloro el cual solidificó por reposo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (12H, s), 1.45 (9H, s), 1.55 - 1.62 (4H, m), 2.03 - 2.08 (2H, m), 2.13 - 2.19 (2H, m), 2.24 - 2.31 (1H, m), 4.25 - 4.31 (1H, m), 6.92 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.79 (1H, s); m/z 436 (EI+) M^+ .

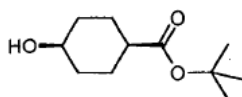
- 15 Intermediario 26-3: 4-(4-bromo-2-clorofenoxi)ciclohexano-carboxilato de (1r,4r)-tert-butilo



- 20 A una solución del Intermediario 26-4 (5.3 g, 26.46 mmol, CAS 931110-79-1), 4-bromo-2-clorofenol (6.59 g, 31.76 mmol) y trifenilfosfina (8.33 g, 31.76 mmol) en THF (200 mL) se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (5.73 mL, 29.11 mmol). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue evaporada. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, gradiente de elución de 0 a 20% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (4.27 g, 41.4 %) en forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.37 - 1.53 (13H, m), 1.88 - 2.03 (4H, m), 2.23 - 2.28 (1H, m), 4.35 - 4.39 (1H, m), 7.19 (1H, d), 7.42 - 7.44 (1H, m), 7.63 (1H, d); HPLC tR= 3.65 min.

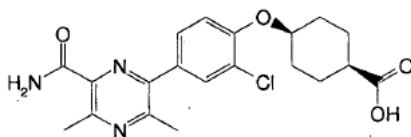
- 25 Intermediario 26-4: 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de (1s,4s)-tert-butilo



5 A una suspensión de ácido (1s,4s)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (5 g, 34.68 mmol), CAS 3685-22-1) en tolueno (160 mL) a 90 °C se agregó N,N-Dimetilformamida di-tert-butil acetal (16.63 mL, 69.36 mmol) en una porción. La solución resultante fue agitada a 90°C durante 1 hora. Se agregó entonces una porción adicional de N,N-Dimetilformamida di-tert-butil acetal (16.63 mL, 69.36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 90°C y luego a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó gota a gota N,N-Dimetilformamida di-tert-butil acetal adicional (10 mL) durante 10 minutos, la mezcla de reacción fue agitada a 70°C durante 1 hora y luego se dejó enfriar. La mezcla de reacción fue lavada con NaOH 2M (100 mL), salmuera (100 mL) y luego se evaporó para dar el compuesto del título (5.30 g, 76 %) en forma de un aceite.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.36 - 1.39 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.41 - 1.51 (6H, m), 1.70 - 1.81 (2H, m), 2.19 - 2.25 (1H, m), 3.62 (1H, m), 4.32 (1H, d).

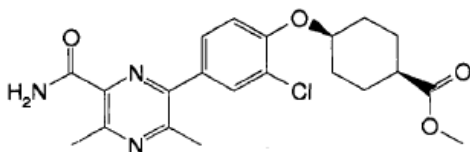
Ejemplo 27: Ácido (1s,4s)-4-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2-clorofenoxi)ciclohexanocarboxílico



15 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 27-1 utilizando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 21 para dar el compuesto del título (182 mg, 50.8 %) en forma de un sólido blanco, el cual fue cristalizado desde EtOH absoluto en ebullición (~2 mL).

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.67 - 1.74 (4H, m), 1.76 - 1.93 (4H, m), 2.35 - 2.41 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.73 (3H, s), 4.77 (1H, brs), 7.28 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.65 (1H, dd), 7.87 (1H, d), 8.05 (1H, s), 12.07 (1H, s); m/z 404 (M+H) $^+$.

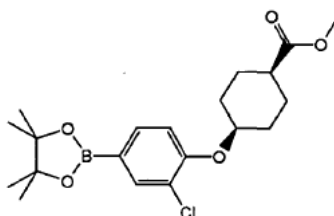
Intermediario 27-1: 4-(4-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2-clorofenoxi)ciclohexanocarboxilato de (1s,4s)-metilo



20 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 27-2 y del Intermediario 21-4 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-1 para dar el compuesto del título (371 mg, 48.1 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.68 - 1.75 (4H, m), 1.78 - 1.93 (4H, m), 2.52 - 2.54 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.76 - 4.79 (1H, m), 7.29 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.65 (1H, dd), 7.87 (1H, d), 8.05 (1H, s); m/z 418 (M+H) $^+$.

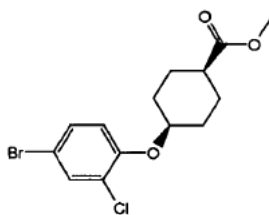
25 Intermediario 27-2: 4-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de (1s,4s)-metilo



30 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 27-3 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-2 para dar el compuesto del título (4.73 g, 85 %) en forma de un aceite amarillo pálido el cual solidificó por reposo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (12H, s), 1.60-1.68 (2H, m), 1.74 - 1.81 (2H, m), 1.98 - 2.09 (4H, m), 2.37 - 2.44 (1H, m), 3.69 (3H, s), 4.57 - 4.60 (1H, m), 6.90 (1H, d), 7.60 - 7.62 (1H, m), 7.80 (1H, d); m/z 394 (EI+) M^+ .

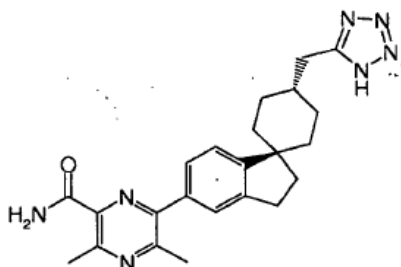
Intermediario 27-3: 4-(4-bromo-2-clorofenoxi)ciclohexano-carboxilato de (1s,4s)-metilo



Este compuesto fue sintetizado a partir de (1r,4r)-metil 4-hidroxiciclohexanocarboxilato (CAS 6125-57-1) y 4-bromo-2-clorofenol usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 26-3 para dar el compuesto del título (4.88 g, 55.5 %) en forma de un aceite incoloro.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.62 - 1.86 (8H, m), 3.60 (3H, s), 4.66 (1H, m), 7.15 (1H, d), 7.42 - 7.45 (1H, m), 7.64 (1H, d) un CH oscurecido; HPLC tR= 2.99 min.

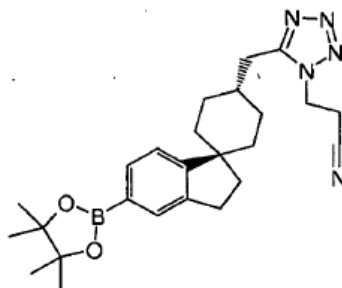
Ejemplo 28: 6-((1r,4s)-4-((2H-Tetrazol-5-il)metil)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-5'-il)-3,5-dimetilpirazin-2-carboxamida



- 10 Una solución del Intermediario 21-4 (197 mg, 1.06 mmol), Intermediario 28-1 (473 mg, 1.06 mmol) y fosfato de tripotasio (449 mg, 2.11 mmol) en DME (10 mL), EtOH (6.25 mL) y agua (2.5 mL) fue desgasificada antes de la adición de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (43.5 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C bajo nitrógeno, y se dejó en agitación durante la noche durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se evaporó. El residuo fue acidificado con HCl 2N (3 mL), se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo en EtOAc (4 x 50 mL). Los extractos orgánicos fueron combinados, secados sobre MgSO₄, filtrados y evaporados para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílica 5 μ , diámetro de 50 mm, longitud de 150 mm), utilizando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenían 0.1% de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (51.9 mg, 11.76 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.23 - 1.38 (2H, m), 1.58 - 1.73 (6H, m), 1.86 - 1.96 (1H, m), 2.04 (2H, t), 2.63 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.91 (2H, d), 2.97 (2H, t), 7.33 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.02 (1H, s); NH no observado; m/z 418 (M+H)⁺.

- 25 Intermediario 28-1: 3-(5-(((1r,4s)-5'-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-il)metil)-2H-tetrazol-2-il)propanonitrilo



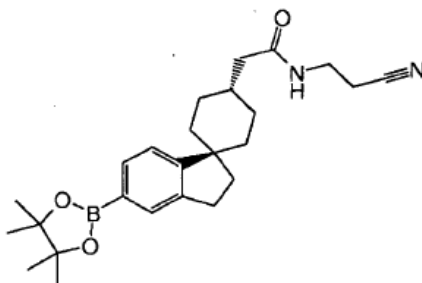
A una solución de trifenilfosfina (1.453 g, 5.54 mmol) y el Intermediario 28-2 (900 mg, 2.13 mmol) en THF (25.400 mL) en un baño de hielo se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.133 mL, 5.75 mmol). La solución amarilla

5 resultante se dejó en agitación a 0°C, después de 2 minutos se agregó azidotrimetilsilano (0.820 mL, 6.18 mmol) gota a gota. Después de 17 hora a temperatura ambiente se agregaron trifenilfosfina (1.453 g, 5.54 mmol), azodicarboxilato de diisopropilo (1.133 mL, 5.75 mmol) y azidotrimetilsilano (0.820 mL, 6.18 mmol) adicionales y la suspensión fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción fue enfriada en un baño de hielo y se agregó una solución de nitrito de sodio (162 mg, 2.34 mmol) en agua (3 mL) y después de 30 minutos se agregó una solución de amonio nitrato de cerio (IV) (1285 mg, 2.34 mmol) en agua (10 mL) (PRECAUCIÓN: Liberación de gases). La mezcla de reacción fue agitada durante 45 minutos adicionales. La mezcla de reacción fue vertida sobre agua (50 mL) y extraída con DCM (200 mL y 100 mL). Los extractos orgánicos fueron combinados, secados sobre MgSO₄, filtrados y evaporados para generar el producto crudo.

10 El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 80% de EtOAc en isohexano. Las fracciones mezcladas fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (487 mg, 51.1 %) en forma de un sólido de color crema.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.20 - 1.38 (14H, m), 1.40 - 1.50 (2H, m), 1.53 - 1.70 (4H, m), 1.83 - 1.97 (3H, m), 2.82 (2H, t), 2.89 (2H, d), 3.18 (2H, t), 4.69 (2H, t), 7.16 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.49 (1H, s); m/z 448 (M+H)⁺.

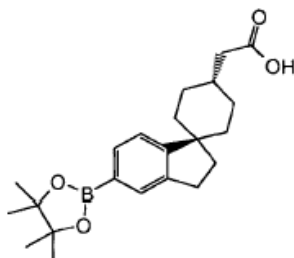
15 Intermediario 28-2: N-(2-Cianoetil)-2-((1r,4s)-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-il)acetamida



20 Se agregó 3-aminopropionitrilo (0.215 mL, 2.94 mmol) a una solución en agitación del Intermediario 28-3 (725 mg, 1.96 mmol), N-etildiisopropilamina (1.023 mL, 5.87 mmol) y PyBROP (1.369 g, 2.94 mmol) en DCM (50 mL). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad y redisolta en EtOAc (125 mL) y lavada secuencialmente con HCl 2M (75 mL) y salmuera saturada (75 mL). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (900 mg, 109 %) en forma de una espuma blanca.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.09 - 1.20 (2H, m), 1.27 (12H, s), 1.42 - 1.46 (2H, m), 1.53 - 1.67 (4H, m), 1.72 - 1.79 (1H, m), 1.90 (2H, t), 2.03 (2H, d), 2.63 (2H, t), 2.81 (2H, t), 3.26 - 3.29 (2H, m), 7.17 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.48 (1H, s), 8.16 (1H, t); m/z 423 (M+H)⁺.

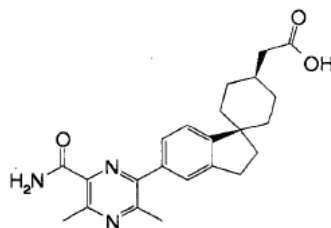
30 Intermediario 28-3: Ácido 2-((1r,4s)-5'-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-il)acético



35 Se agregó TFA (15.90 mL) a una solución en agitación del Intermediario 29-3 (802 mg, 1.88 mmol) en DCM (15.90 mL) a 0°C. La solución resultante fue agitada a 0°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción fue evaporada y el residuo fue sometido a la formación de azeótropo con tolueno para generar el compuesto del título (676 mg, 97 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.21 - 1.28 (2H, m), 1.33 (12H, s), 1.56 - 1.70 (4H, m), 1.76 - 1.82 (2H, m), 1.85 - 1.93 (1H, m), 1.97 (2H, t), 2.31 (2H, d), 2.87 (2H, t), 7.15 (1H, d), 7.64 - 7.67 (2H, m); COOH no observado; m/z 370 ($\text{EI}+$) M^+ .

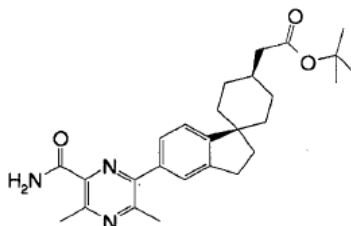
5 **Ejemplo 29:** Ácido N: 2-((1s,4r)-5'-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-il)acético



10 Una solución del Intermediario 29-1 (0.748 g, 1.66 mmol) en TFA (8 mL) se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla de reacción fue evaporada hasta formar un sólido. El producto crudo fue purificado por recristalización dos veces desde MeOH para generar el compuesto del título (0.201 g, 30.7 %) en forma de un sólido cristalino blancuzco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.40 - 1.56 (4H, m), 1.66 - 1.80 (4H, m), 1.96 (2H, t), 2.03 (1H, br s), 2.39 (2H, d), 2.58 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.89 (2H, t), 7.46 - 7.50 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.97 (1H, s), 11.99 (1H, s); m/z 394 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

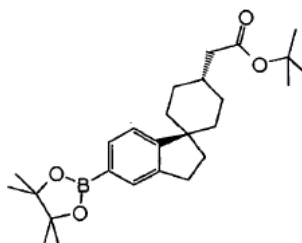
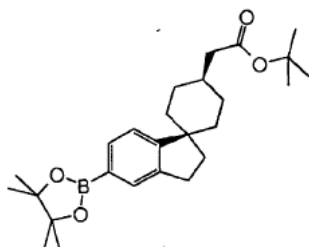
15 Intermediario 29-1: N: 2-((1s, 4r)-5'-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-il) acetato de tert-butilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 29-2 utilizando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-1 para dar el compuesto del título (0.748 g, 50.3 %) en forma de un sólido blanco que era una mezcla 2:1 con el otro diastereoisómero. m/z 450 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 Intermediario 29-2: N: 2-((1s,4r)-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-il) acetato de tert-butilo y

Intermediario 29-3: 2-((1r,4s)-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-il) acetato de tert-butilo



25 Intermediario 29-2

Intermediario 29-3

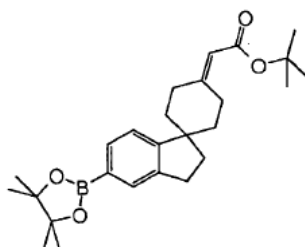
A una solución del Intermediario 29-4 (5.42 g, 12.77 mmol) en THF (125 mL), bajo nitrógeno se agregó paladio sobre carbono al 10% (p/p) (1.4 g). La atmósfera fue reemplazada con hidrógeno y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue filtrada y evaporada hasta un aceite incoloro. Este fue disuelto en metanol (ca. 20 mL) y se enfrió en un baño de hielo seco/acetona para producir un sólido blanco. La suspensión

se dejó calentar y luego se evaporó para dar el producto crudo en forma de un sólido blanco. Este fue recristalizado disolviéndolo en DCM (ca. 20 mL) agregando metanol (ca. 20 mL) y enfriando en un baño de hielo seco/acetona. La suspensión resultante fue filtrada y el sólido recolectado fue secado para dar el Intermediario 29-3 (2.290 g, 42.1 %) en forma de un sólido blanco.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.17 - 1.21 (2H, m), 1.26 (12H, s), 1.40 (9H, s), 1.44 - 1.67, (7H, m), 1.90 (2H, t), 2.13 (2H, d), 2.81 (2H, t), 7.18 (1H, d), 7.46 - 7.48 (2H, m).

Los licores madre fueron evaporados para dar el Intermediario 29-2 (1.610 g, 29.6 %) en forma de un sólido en una mezcla 2:1 con el otro diastereoisómero.

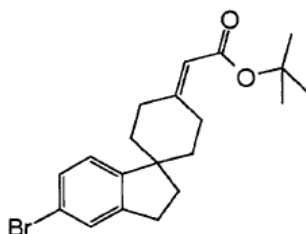
- 10 Intermediario 29-4: N: 2-(5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-ilideno) acetato de tert-butilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 29-5 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-2 para dar el compuesto del título (5.42 g, 66.4 %) en forma de un sólido.

- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.28 (12H, t), 1.42 (8H, s), 1.60 - 1.73 (4H, m), 2.04 - 2.13 (3H, m), 2.26 (1H, d), 2.31 - 2.36 (1H, m), 2.87 (2H, t), 3.66 (1H, d), 5.60 (1H, s), 7.17 (1H, d), 7.45 - 7.47 (1H, m), 7.50 (1H, s) un protón oscurecido ; m/z 423 (M-H) $^-$.

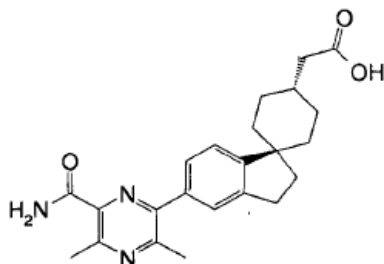
Intermediario 29-5: N: 2-(5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-ilideno) acetato de tert-butilo



- 20 Una solución de tert-butildietilfosonoacetato (8.80 mL, 37.47 mmol) en THF (100 mL) se agregó hidruro de sodio al 60% (p/p) (1.498 g, 37.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó una solución de 5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-ona (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2004/047755, CAS 701232-89-5) (8.716 g, 31.22 mmol) en THF (50 mL) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue detenida con salmuera saturada (150 mL), extraída con EtOAc (2 x 200 mL), la capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y evaporada para generar el producto crudo en forma de un aceite pardo (13.66 g). El aceite crudo fue triturado con isohexano para dar un sólido que fue recolectado por filtración y secado bajo vacío para dar el compuesto del título (4.84 g, 41 %) en forma de un sólido color beige. Se obtuvo una segunda cosecha del compuesto del título (2.42 g, 21 %) a partir del filtrado.

- 30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.42 (9H, s), 1.59 - 1.69 (4H, m), 2.05 - 2.12 (3H, m), 2.24 - 2.35 (2H, m), 2.88 (2H, t), 3.66 (1H, d), 5.60 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.27 - 7.30 (1H, m), 7.38 (1H, t).

Ejemplo 30: Ácido 2-((1r,4s)-5'-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-il)acético

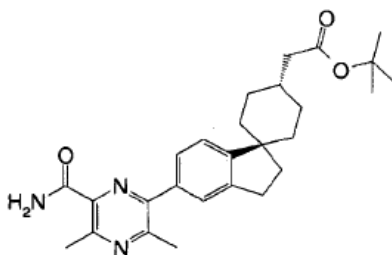


5

Una solución del Intermediario 30-1 (1.16 g, 2.58 mmol) en TFA (12 mL) fue dejada en reposo a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla de reacción fue evaporada hasta la aparición de un sólido. El producto crudo fue purificado por recristalización desde MeOH para generar el compuesto del título (0.648 g, 63.8 %) en forma de un sólido cristalino blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 1.14 - 1.27 (2H, m), 1.51 - 1.80 (7H, m), 1.98 (2H, t), 2.17 (2H, d), 2.58 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.90 (2H, t), 7.30 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.01 (1H, s), 12.05 (1H, s); m/z 394 (M+H) $^+$.

Intermediario 30-1: 2-((1r,4s)-5'-(6-carbamoyl-3,5-dimethylpirazin-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-il)acetato de tert-butilo

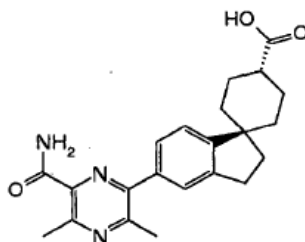


10

Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 29-3 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-1 para dar el compuesto del título (1.260 g, 89 %) en forma de un sólido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.20 - 1.23 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.51 - 1.69 (7H, m), 1.97 (2H, t), 2.14 (2H, d), 2.57 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.90 (2H, t), 7.29 (1H, d), 7.47 - 7.57 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.96 (1H, s); m/z 450 (M+H) $^+$.

15 **Ejemplo 31:** Ácido (1r,4s)-5'-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-carboxílico

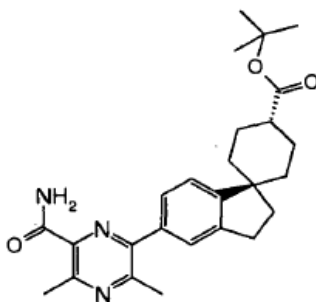


20

Se agregó HCl 4M en dioxano (10 mL, 0.43 mmol) al Intermediario 31-1 (188 mg, 0.43 mmol) en DCM (5 mL). La solución resultante fue agitada durante 16 horas. La mezcla resultante fue evaporada hasta sequedad y el residuo fue convertido en suspensión con éter y luego filtrado para generar el compuesto del título (158 mg, 96 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.48 - 1.73 (6H, m), 1.85 - 1.93 (2H, m), 2.00 (2H, t), 2.28 - 2.36 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.91 (2H, t), 7.29 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.56 (3H, d), 7.98 (1H, s); m/z 380 (M+H) $^+$.

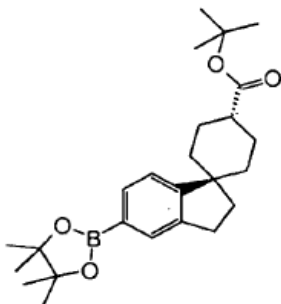
25 Intermediario 31-1: 5'-(6-carbamoyl-3,5-dimethylpirazin-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-carboxilato de (1r,4s)-tert-butilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 31-2 y del Intermediario 21-4 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-1 para dar el compuesto del título (188 mg, 32.0 %) en forma de un sólido.

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (9H, s), 1.54 - 1.68 (6H, m), 1.86 - 1.96 (2H, m), 2.02 (2H, t), 2.16 - 2.28 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.82 - 2.95 (5H, m), 5.40 (1H, s), 7.15 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.33 (1H, dd), 7.72 (1H, s); m/z 436 (M+H) $^+$.

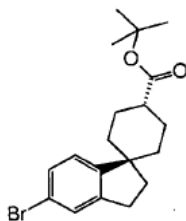
Intermediario 31-2: 5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-carboxilato de (1r,4s)-tert-butilo



10 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 31-3 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-2 para dar el compuesto del título (3.13 g, 73.7 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (12H, s), 1.39 (19H, s), 1.50 (2H, d), 1.50 - 1.60 (6H, m), 1.80 - 1.90 (2H, m), 1.93 (2H, t), 2.15 - 2.25 (1H, m), 2.81 (2H, t), 7.07 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.59 (1H, s).

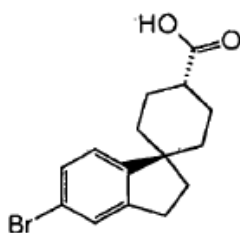
Intermediario 31-3: 5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-carboxilato de (1r,4s)-tert-butilo



15 A una solución del Intermediario 31-4 (3.47 g, 11.22 mmol) en tert-butanol (100 mL) se agregó DMAP (0.411 g, 3.37 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (14.70 g, 67.34 mmol) (efervescencia). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó NaHCO_3 saturada (100 mL) y la reacción se agitó durante 30 minutos antes de agregar EtOAc (400 mL). La capa orgánica fue separada y lavada con agua (200 mL) luego salmuera saturada (200 mL) y se evaporó para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 10% de EtOAc en isohexano. Las soluciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (3.76 g, 92 %) en forma de un aceite incoloro.

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 1.52 - 1.67 (6H, m), 1.90 - 1.97 (2H, m), 1.98 - 2.03 (2H, m), 2.20 - 2.30 (1H, m), 2.86 (2H, t), 6.96 (1H, d), 7.28 (1H, dt), 7.32 (1H, d).

25 Intermediario 31-4: Ácido (1r,4s)-5'-Bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-carboxílico

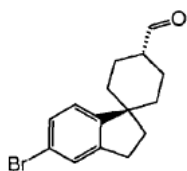


5 Se agregó oxona (6.98 g, 11.36 mmol) al Intermediario 31-5 (3.33 g, 11.36 mmol) en DMF (70 mL). La suspensión resultante fue agitada durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (300 mL), y luego se lavó secuencialmente con agua (3 x 150 mL) y salmuera saturada (150 mL). La capa orgánica fue evaporada para generar el compuesto del título (3.51 g, 100 %).

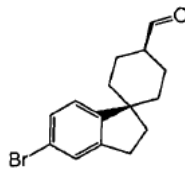
^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.30 - 1.73 (6H, m), 1.80 - 2.00 (4H, m), 2.20 - 2.32 (1H, m), 2.83 (2H, t), 7.12 (1H, d), 7.31 (1H, dt), 7.36 (1H, t), 12.03 (1H, s); m/z 309 M-H⁺.

Intermediario 31-5: (1r,4s)-5'-Bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-carbaldehído y

Intermediario 31-6: (1s,4r)-5'-Bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-carbaldehído



Intermediario 31-5



Intermediario 31-6

10

15

20

25

Se agregó cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonium (20.76 g, 60.55 mmol) a una suspensión en agitación de tert-butóxido de potasio (6.79 g, 60.55 mmol) en 1,4-dioxano (113 mL) a temperatura ambiente, durante un periodo de 10 minutos bajo nitrógeno. La solución roja resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se agregó una solución de 5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-ona (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2004/047755, CAS 701232-89-5) (7.35 g, 26.33 mmol) en 1,4-dioxano (63.4 mL) durante un periodo de 10 minutos bajo nitrógeno. La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó a 70°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue vertida sobre agua (200 mL), extraída con EtOAc (2 x 200 mL), la capa orgánica fue lavada con salmuera saturada (200 mL) y evaporada para generar un aceite negro. Al aceite crudo se agregó EtOAc e isohexano (1:3, 200 mL) para dar un sólido que fue recolectado por filtración, lavado con EtOAc e isohexano (75 mL). El filtrado fue evaporado para generar un residuo sólido, el cual fue agregado a ácido acético al 90% en agua (200 mL, 3493.64mmol). La solución resultante fue agitada a 70°C durante 16 horas, la mezcla se dejó enfriar, se evaporó hasta sequedad y el producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 15% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el Intermediario 31-5 (3.33 g, 43.1 %) y el Intermediario 31-6 (1.17g, 15%) en forma de gomas incoloras.

Intermediario 31-5:

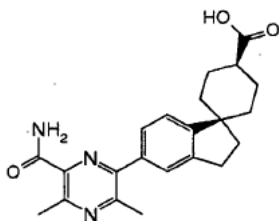
^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.36 - 1.67 (6H, m), 1.84 - 2.00 (4H, m), 2.19 - 2.29 (1H, m), 2.80 (2H, t), 6.92 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.23 (1H, dd), 9.61 (1H, d); m/z (EI+) 292 M⁺.

30

Intermediario 31-6:

^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 - 1.60 (4H, m), 1.68 - 1.80 (2H, m), 1.93 (2H, t), 2.09 (2H, dt), 2.37 - 2.44 (1H, m), 2.75 - 2.85 (2H, m), 6.90 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.24 (1H, d), 9.72 (1H, s); m/z 292 (EI+) M⁺.

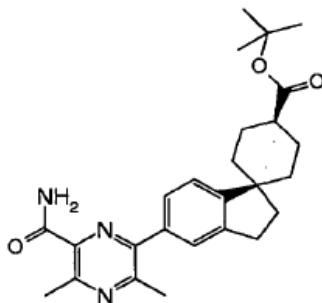
Ejemplo 32: Ácido (1s,4r)-5'-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-carboxílico



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 32-1 usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 31 para dar el compuesto del título (176 mg, 59.9 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.45 (2H, dd), 1.72 (3H, dd), 1.77 (1H, m), 1.96 (1H, s), 1.99 (3H, t), 2.58 (4H, s), 2.73 (3H, s), 2.90 (2H, t), 7.25 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 7.55 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.97 (1H, s); m/z 380 (M+H) $^+$.

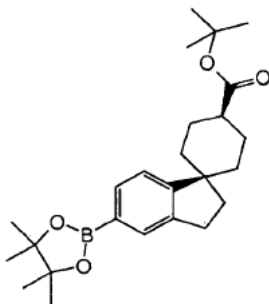
Intermediario 32-1: 5'-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-carboxilato de (1s,4r)-tert-butilo



10 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 32-2 y del Intermediario 21-4 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-1 para dar el compuesto del título (342 mg, 58.2 %) en forma de un sólido.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40 - 1.50 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.65 - 1.75 (2H, m), 1.75 - 1.85 (2H, m), 1.95 - 2.08 (4H, m), 2.45 - 2.51 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.85 - 2.93 (5H, m), 5.39 (1H, s), 7.26 - 7.35 (3H, m), 7.73 (1H, s); m/z 436 (M+H) $^+$.

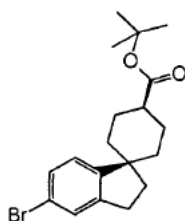
15 Intermediario 32-2: 5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-carboxilato de (1s,4r)-tert-butilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 32-3 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-2 para dar el compuesto del título (0.935 g, 62.3 %) en forma de un aceite incoloro el cual solidificó por reposo.

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (12H, s), 1.44 - 1.47 (2H, m), 1.50 (9H, s), 1.67 - 1.86 (4H, m), 1.96 (2H, t), 2.01 - 2.09 (2H, m), 2.48 - 2.53 (1H, m), 2.83 - 2.90 (2H, m), 7.25 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.67 (1H, s); m/z 412 (EI+) M $^+$.

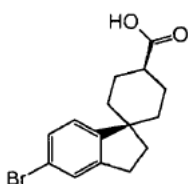
Intermediario 32-3: 5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-carboxilato de (1s,4r)-tert-butilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 32-4 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 31-3 para dar el compuesto del título (1.330 g, 89 %) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.42 - 1.46 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.67 - 1.81 (4H, m), 1.96 (2H, t), 2.00 - 2.06 (2H, m), 2.48 - 2.53 (1H, m), 2.85 (2H, t), 7.08 (1H, d), 7.26 - 7.28 (1H, m), 7.32 (1H, s); m/z 364 (EI+) M⁺.

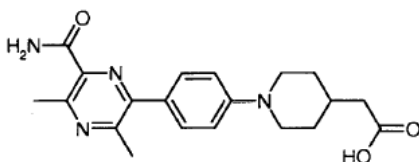
Intermediario 32-4: Ácido (1s,4r)-5'-Bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-carboxílico



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 31-6 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 31-4 para dar el compuesto del título (1.27g, 100%) en forma de un sólido.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.35 - 1.44 (2H, m), 1.60 - 1.73 (4H, m), 1.85 - 2.00 (4H, m), 2.53 (1H, q), 2.82 (2H, t), 7.08 (1H, d), 7.30 (1H, dt), 7.37 (1H, t), 12.12 (1H, s); m/z 309 (M-H)⁻

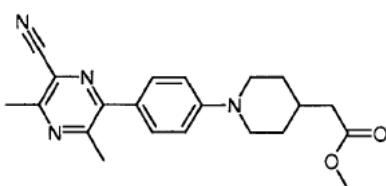
Ejemplo 33: Ácido 2-(1-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)piperidin-4-il)acético



15 Se agregó hidróxido de potasio pulverizado (44.5 mg, 0.79 mmol) en una porción al Intermediario 33-1 (60 mg, 0.16 mmol) en tert-butanol (5 mL). La suspensión amarillo pálido resultante fue agitada a 40°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue detenida con ácido acético (0.073 mL, 1.27 mmol) en EtOH (10.0 mL) y la solución resultante fue agitada durante 10 minutos adicionales antes de ser evaporada hasta sequedad. El sólido resultante fue sometido a partición entre agua (20 mL) y EtOAc (20 mL). La capa acuosa mostró un pH= 6. La capa orgánica fue separada y la acuosa fue reextraída con EtOAc (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (15 mL), secadas sobre MgSO₄ y evaporadas in vacuo para dar el producto crudo. Este fue recristalizado desde EtOH caliente (6 mL) para dar un sólido amarillo el cual fue lavado con acetato de etilo (5 mL) secado bajo vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (41.0 mg, 70.2 %) en forma de un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.28 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.86 (1H, m), 2.15 (2H, d), 2.60 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.76 (2H, d), 3.79 (2H, d), 7.00 (2H, d), 7.55 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.96 (1H, s); m/z 369 (M+H)⁺.

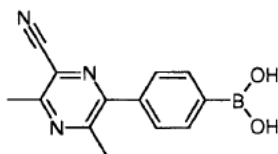
Intermediario 33-1: 2-(1-(4-(6-ciano-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil) piperidin-4-il)acetato de etilo



- 5 Se agregó piridina (0.050 mL, 0.62 mmol) gota a gota al Intermediario 33-2 (78 mg, 0.31 mmol), etil 2-(piperidin-4-il) acetato (79 mg, 0.46 mmol) y acetato de cobre (II) (56.0 mg, 0.31 mmol) en DCM anhidro (10 mL). La solución azul resultante fue agitada a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con DCM (25 mL), y lavada con una solución acuosa de EDTA al 20% (25 mL). La capa orgánica fue evaporada para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 70% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (53.0 mg, 45.4 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.20 (5H, m), 1.69 (2H, d), 1.84 (1H, m), 2.22 (2H, m), 2.61 (6H, s), 2.71 (2H, m), 3.77 (2H, d), 4.02 (2H, m), 6.97 (2H, m), 7.47 (2H, m); m/z 379 (M+H)⁺.

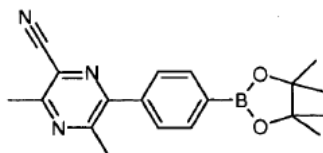
- 10 Intermediario 33-2: Ácido 4-(6-Ciano-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenilborónico



- 15 Se agregó peryodato de sodio (5.02 g, 23.45 mmol) en una porción al Intermediario 33-3 (2.62 g, 7.82 mmol) en THF (80 mL) y agua (20 mL) y la suspensión turbia fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó HCl 1M (5.47 mL, 5.47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El THF fue evaporado bajo presión reducida, la mezcla de reacción fue diluida con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extracto combinados fueron lavados con agua (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL), secados sobre sulfato de sodio, concentrados hasta sequedad mediante evaporación rotativa para dar el compuesto del título (1.980 g, 100 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 2.62 (3H, s), 2.70 (3H, s), 7.60 (2H, d), 7.92 (2H, d), 8.16 (2H, s); m/z 254 (M+H)⁺.

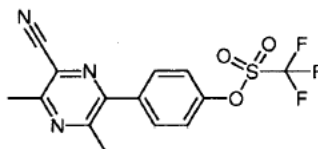
- 20 Intermediario 33-3: 3,5-Dimetil-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirazin-2-carbonitrilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 33-4 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-2 para dar el compuesto del título (70.0 mg, 50.4 %) en forma de un sólido cristalino blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.39 (12H, s), 2.68 (3H, s), 2.77 (3H, s), 7.73 (2H, d), 7.88 (2H, d); HPLC tR= 2.85 min.

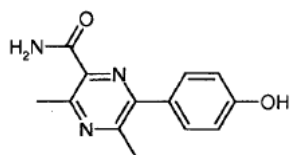
- 25 Intermediario 33-4: Trifluorometanosulfonato de 4-(6-Ciano-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil



- 30 Se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (27.3 mL, 166.57 mmol) a una solución en agitación del Intermediario 33-5 (10.13 g, 41.64 mmol) en DCM (400 mL) enfriado a 0°C, durante un período de 20 minutos bajo nitrógeno. La suspensión resultante se dejó entonces calentar hasta temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó trietilamina (46.4 mL, 333.14 mmol) gota a gota durante 10 minutos (bajo enfriamiento con baño de hielo, manteniendo la temperatura entre 5-10°C) y la solución resultante fue agitada a 30°C durante 3 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción fue diluida con DCM (200 mL), y lavada secuencialmente con agua (200 mL), NaHCO₃ saturada (200 mL), y salmuera saturada (100 mL). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 40% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para dar el compuesto del título (9.87 g, 66.3 %) en forma de un aceite amarillo.

- 35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 2.68 (3H, s), 2.78 (3H, s), 7.74 (2H, d), 7.93 (2H, d); m/z = ión molecular no observado; HPLC tR=2.84 min.

Intermediario 33-5: 6-(4-Hidroxifenil)-3,5-dimetilpirazin-2-carboxamida



5

Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 21-4 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (CAS 269409-70-3) usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-1 para dar el compuesto del título (10.13 g, 97 %) en forma de un sólido color naranja.

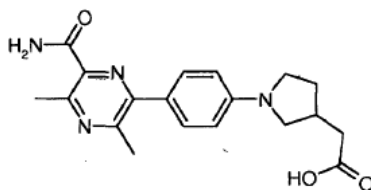
^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 2.58 (3H, s), 2.71 (3H, s), 6.87 (2H, d), 7.56 - 7.60 (3H, m), 7.95 (1H, s), 9.73 (1H, s); m/z 244 (M+H) $^+$.

Los siguientes ejemplos fueron sintetizados utilizando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 33 para dar los compuestos deseados 34-39.

Ejemplo	Estructura	^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ	m/z (M+H) $^+$
34		1.58 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.90 (1H, m), 3.04 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.76 (1H, m), 7.02 (2H, d), 7.56 (1H, s), 7.62 (2H, d), 7.96 (1H, s)	355
35		1.66 (2H, m), 1.80 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.98 (1H, t), 3.14 (1H, t), 3.65 (1H, d), 3.83 (1H, d), 7.10 (2H, d), 7.63 (1H, s), 7.69 (2H, d), 8.02 (1H, s)	355
36		2.60 (3H, s), 2.71 (7H, m), 3.20 (2H, s), 3.27 (4H, m), 7.03 (2H, d), 7.56 (1H, s), 7.63 (2H, d), 7.96 (1H, s)	370
37		1.20 (1H, m), 1.55 (1H, m), 1.69 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.60 (4H, m), 2.71 (3H, s), 2.81 (1H, t), 3.73 (2H, t), 7.00 (2H, d), 7.56 (1H, s), 7.61 (2H, d), 7.96 (1H, s), 12.11 (1H, s)	369
38		1.64 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.45 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.87 (2H, t), 3.76 (2H, d), 7.03 (2H, d), 7.56 (1H, s), 7.61 (2H, d), 7.96 (1H, s), 12.19 (1H, s)	355
39		1.12 (3H, d), 1.39 (2H, m), 1.75 (3H, m), 2.27 (1H, m), 2.66 (3H, s), 2.77 (5H, m), 3.91 (2H, m), 7.08 (2H, d), 7.62 (1H, s), 7.67 (2H, d), 8.02 (1H, s), 12.14 (1H, s)	383

10

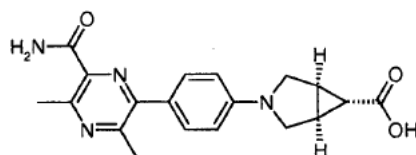
Ejemplo 40: Ácido 2-(1-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)pirrolidin-3-il)acético



Se agregó hidróxido de potasio pulverizado (122 mg, 2.17 mmol) en una porción al Intermediario 40-1 (170 mg, 0.43 mmol) en tert-butanol (5 mL). La suspensión amarilla resultante fue agitada a 40°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción fue detenida con ácido acético (0.198 mL, 3.47 mmol) en EtOH (10.0 mL) y la solución resultante fue agitada durante 10 minutos adicionales antes de ser evaporadas hasta sequedad. El sólido resultante fue sometido a partición entre agua (20 mL) y EtOAc (20 mL). La capa acuosa mostró un pH = 6. La capa orgánica fue separada y evaporada hasta sequedad para generar el producto crudo (185 mg). El producto crudo fue disuelto en DCM (5.00 mL) y se agregó TFA (1.0 mL, 12.99 mmol). La solución parda fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue purificada por cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. La columna fue eluida con DCM (100 mL) seguida por MeOH (100 mL) y luego el producto deseado fue eluido de la columna utilizando NH₃ 0.35M /MeOH (100 mL) y las fracciones que contenían el producto fueron evaporadas hasta sequedad para generar el producto crudo en forma de un sólido amarillo (110 mg). Este producto fue purificado por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílica 5µ, diámetro de 50 mm, longitud de 150 mm), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 0.1 % de ácido fórmico) y MeOH como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (76 mg, 49.5 %) en forma de un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.65 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.38 (2H, m), 2.55 (4H, m), 2.65 (3H, s), 2.93 (1H, t), 3.26 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.47 (1H, m), 6.55 (2H, d), 7.50 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.89 (1H, s), 12.13 (1H, s); m/z 355 (M+H)⁺.

Ejemplo 41: Ácido (1R,5S,6r)-3-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico



Se agregó hidróxido de potasio pulverizado (101 mg, 1.79 mmol) en una porción al Intermediario 41-1 (175 mg, 0.45 mmol) en tert-butanol (4 mL) a 40°C bajo nitrógeno. La suspensión resultante fue agitada a 40°C durante 6 horas. Se formó un precipitado espeso de tal manera que la reacción fue detenida con ácido acético (0.205 mL, 3.59 mmol) en EtOH (10 mL) y la solución resultante fue agitada durante 10 minutos adicionales antes de ser evaporada hasta sequedad. El material crudo fue tratado con una solución de HCl al 5% en metanol (10 mL), y agitado durante la noche. La mezcla fue tratada entonces con hidróxido de potasio pulverizado (101 mg, 1.79 mmol) en tert-butanol. La mezcla resultante fue agitada a 40°C durante 2 horas, antes de ser detenida con ácido acético (0.205 mL, 3.59 mmol) en EtOH (5 mL) y evaporada hasta formar una goma. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílica 5µ, diámetro de 50 mm, longitud de 150 mm), utilizando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 0.1% de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporados hasta sequedad para generar el compuesto del título (66.5 mg, 42.1 %) en forma de un sólido amarillo.

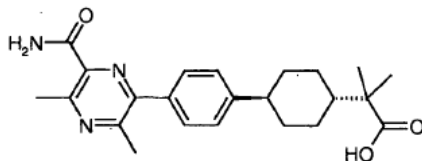
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.51 (1H, t), 2.23 - 2.26 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.39 (2H, d), 3.72 (2H, d), 6.71 (2H, d), 7.62 (1H, s), 7.66 (2H, d), 8.01 (1H, s), COOH no observado; m/z 353 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados a partir del Intermediario 33-2 y la amina apropiada utilizando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 33-1 para dar los Intermediarios deseados 34-1 a 40-1.

Intermediario	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ	m/z (M+H) ⁺
34-1		1.27 (3H, t), 1.71 (3H, m), 1.99 (1H, m), 2.70 (7H, m), 3.04 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.64 (1H, d), 3.83 (1H, d), 4.16 (2H, q), 7.10 (2H, d), 7.61 (2H, d).	365
35-1		1.14 (3H, t), 1.59 (3H, m), 1.87 (1H, m), 2.58 (7H, m), 2.92 (1H, t), 3.10 (1H, t), 3.52 (1H, d), 3.71 (1H, d), 4.04 (2H, q), 6.98 (2H, d), 7.49 (2H, d).	365
36-1		2.60 (3H, s), 2.71 (7H, m), 3.20 (2H, s), 3.27 (4H, m), 7.03 (2H, d), 7.56 (1H, s), 7.63 (2H, d), 7.96 (1H, s).	370
37-1		1.23 (1H, m), 1.55 (1H, m), 1.69 (1H, m), 1.79 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.63 (7H, m), 2.83 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.74 (2H, m), 7.01 (2H, d), 7.53 (2H, d).	365
38-1		1.13 (3H, t), 1.60 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.84 (2H, t), 3.72 (2H, d), 4.03 (2H, q), 6.98 (2H, d), 7.48 (2H, d).	365
39-1 ^a		1.07 (3H, d), 1.18 (3H, t), 1.31 (2H, m), 1.68 (3H, m), 2.30 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.73 (2H, m), 3.87 (2H, t), 4.07 (2H, m), 7.02 (2H, d), 7.52 (2H, d).	393
40-1		1.39 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.69 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.40 (2H, m), 2.59 (1H, m), 2.65 (6H, s), 2.96 (1H, t), 3.37 (1H, m), 3.50 (1H, m), 6.61 (2H, d), 7.53 (2H, d).	393
41-1 ^a		1.41 (9H, s), 1.42 - 1.45 (1H, m), 2.17-2.19 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.27 (2H, d), 3.66 (2H, d), 6.64 (2H, d), 7.51 (2H, d).	391

Intermediario	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ	m/z (M+H) ⁺
Nota: 39-1 ^a etil 2-(piperidin-4-il)propanoato, CAS 141060-27-7 fue preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2008042925.			
41-1 ^a (1R,5S,6r)-tert-butil 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato, CAS 681424-89-5 (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2004033451).			

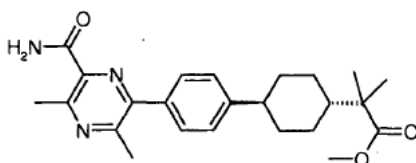
Ejemplo 42: Ácido 2-((1r,4r)-4-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)ciclohexil)-2-metilpropanoico



5 Se agregó hidróxido de potasio pulverizado (193 mg, 3.44 mmol) en una porción al Intermediario 42-1 (470 mg, 1.15 mmol) en tert-butanol (20 mL) a 40°C bajo nitrógeno. La suspensión resultante fue agitada a 40°C durante 2 horas. La reacción fue incompleta de tal manera que la temperatura fue incrementada a 100°C y la mezcla de reacción fue agitada durante 16 horas adicionales. La reacción fue detenida con ácido acético (0.329 mL, 5.74 mmol) en EtOH (10 mL) y la solución resultante se agitó durante 20 minutos más antes de ser evaporada hasta sequedad. El sólido resultante fue sometido a partición entre agua (50 mL) y EtOAc (50 mL). La capa acuosa fue acidificada con HCl 2M (10 mL) y la capa orgánica fue separada y la acuosa fue reextraída con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera saturada (50 mL) y evaporadas in vacuo para dar el producto sólido crudo. Este fue recristalizado desde EtOH caliente (15 mL) y lavado con éter (10 mL) y secado bajo vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (90 mg, 19.83%) en forma de un sólido color rosa.

15 ¹H RMN (400.13 MHz, DMSO) δ 1.06 (6H, s), 1.15 - 1.30 (2H, m), 1.43 - 1.56 (2H, m), 1.60 - 1.80 (3H, m), 1.80 - 1.95 (2H, m), 2.40 - 2.60 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.29 (3H, s), 7.36 (2H, d), 7.57 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.97 (1H, s), 12.03 (1H, s); m/z 396 (M+H)⁺.

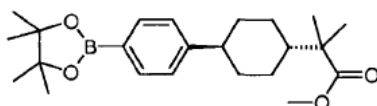
Intermediario 42-1: 2-((1r,4r)-4-(4-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)ciclohexil)-2-metilpropanoato de metilo



20 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 42-2 y del Intermediario 21-4 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-1 para dar el compuesto del título (494 mg, 44.8 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.10 (6H, s), 1.12 - 1.28 (2H, m), 1.40 - 1.53 (2H, m), 1.60 - 1.73 (3H, m), 1.90 - 2.00 (2H, m), 2.43 - 2.52 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.42 (1H, s), 7.25 (2H, d), 7.44 (2H, dt), 7.72 (1H, s); m/z 410 (M+H)⁺.

25 Intermediario 42-2: 2-metil-2-((1r,4r)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohexil)propanoato de metilo

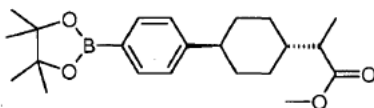


30 A una solución de diisopropilamina (4.83 mL, 34.17 mmol) en THF (50 mL) bajo nitrógeno, enfriada a -70°C se agregó butil litio (21.35 mL, 34.17 mmol) gota a gota a la vez que se mantenía la temperatura entre -70 y -60°C. Después de 30 minutos se agregó el Intermediario 42-3 (3.18 g, 8.54 mmol) en THF (20 mL) y la mezcla se dejó calentar hasta ~20°C durante 90 minutos. La solución fue enfriada a -65°C, se agregó yoduro de metilo (2.129 mL, 34.17 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 1 hora y luego se dejó calentar a -30°C. La reacción fue detenida con cloruro de amonio saturado (100 mL), extraída con EtOAc (200 mL), se separó la fase orgánica, se

lavó con agua (100 mL) y salmuera saturada (100 mL). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada para generar el producto crudo (2.99 g). El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 10% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (1.830 g, 55.5 %) en forma de un sólido blanco.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (6H, s), 1.15 - 1.28 (2H, m), 1.33 (12H, s), 1.49 (2H, dd), 1.65 - 1.75 (3H, m), 1.90 - 1.98 (2H, m), 2.42 - 2.51 (1H, m), 3.68 (3H, d), 7.21 (2H, d), 7.74 (2H, dd); mlz (EI+) 386 M⁺.

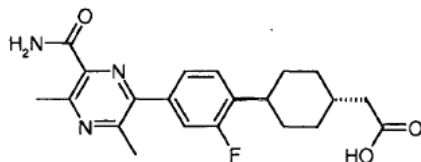
Intermediario 42-3: 2-((1*r*,4*r*)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohexil)propanoato de metilo



- 10 Se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (16.75 mL, 16.75 mmol) a 2-((1*r*,4*r*)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohexil)acetato de metilo (CAS 701232-69-1) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2004047755) (5 g, 13.96 mmol) en THF (50 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La solución resultante fue agitada a 0°C durante 30 minutos y luego se agregó yoduro de metilo (1.304 mL, 20.93 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción fue detenida con cloruro de amonio saturado (50 mL), extraída con EtOAc (100 mL), la fase orgánica fue separada, lavada con agua (50 mL) y salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 10% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (3.38 g, 65.1 %) en forma de un sólido blanco.

- 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.08 - 1.30 (5H, m), 1.33 (12H, s), 1.40 - 1.70 (3H, m), 1.70 - 1.97 (4H, m), 2.31 (1H, t), 2.43 - 2.53 (1H, m), 3.68 (3H, m), 7.21 (2H, d), 7.74 (2H, d); m/z 395 (M+Na)⁺.

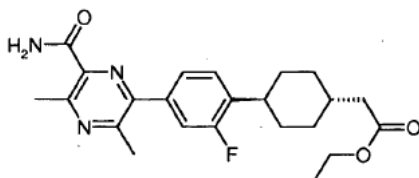
Ejemplo 43: Ácido 2-((1*r*,4*r*)-4-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2-fluorofenil)ciclohexil)acético



- 25 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 43-1 usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 21. Excepto que el producto crudo fue purificado por cristalización desde EtOH en ebullición (6 mL) para generar el compuesto del título (89 mg, 43.6 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.09 - 1.22 (3H, m), 1.53 - 1.61 (2H, m), 1.72 - 1.89 (4H, m), 2.14 - 2.16 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.79 - 2.87 (1H, m), 7.43 - 7.48 (1H, m), 7.53 (1H, d), 7.56 - 7.60 (2H, m), 8.04 (1H, s), 12.11 (1H, s); m/z 386 (M+H)⁺.

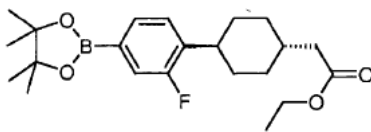
Intermediario 43-1: 2-((1*r*,4*r*)-4-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2-fluorofenil)ciclohexil)acetato de etilo



- 30 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 43-2 y del Intermediario 21-4 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 21-1 para dar el compuesto del título (0.219 g, 23.90 %) en forma de un aceite incoloro.

- 35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (3H, t), 1.54 - 1.64 (2H, m), 1.87 - 1.98 (7H, m), 2.26 (2H, d), 2.67 (3H, s), 2.86 - 2.94 (1H, m), 2.98 (3H, s), 4.13 - 4.18 (2H, m), 5.91 (1H, s), 7.24 - 7.36 (3H, m), 7.78 (1H, s); m/z 414 (M+H)⁺.

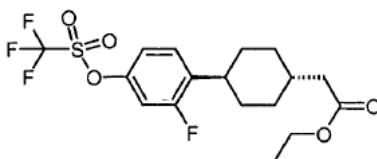
Intermediario 43-2: 2-((1*r*,4*r*)-4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohexil)acetato de etilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 43-3 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-2 para dar el compuesto del título (0.865 g, 43.8 %) en forma de un sólido cristalino blanco.

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.09 - 1.17 (2H, m), 1.21 (3H, t), 1.26 (2H, s), 1.46 (12H, s), 1.48 - 1.54 (2H, m), 1.78 - 1.87 (4H, m), 2.73 - 2.81 (1H, m), 3.42 (1H, d), 4.05 - 4.11 (2H, m), 7.11 (1H, d), 7.14 (1H, d), 7.19 - 7.21 (1H, m).

Intermediario 43-3: 2-((1*r*,4*r*)-4-(2-fluoro-4-(trifluorometilsulfonilo)-fenil)ciclohexil) acetato de etilo

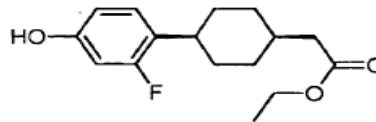
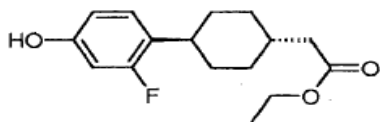


Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 43-4 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-4 para dar el compuesto del título (2.087 g, 62.2 %) en forma de un aceite amarillo.

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.14 - 1.25 (2H, m), 1.27 (3H, t), 1.46 - 1.56 (3H, m), 1.83 - 1.94 (4H, m), 2.24 (2H, d), 2.79 - 2.87 (1H, m), 4.12 - 4.17 (2H, m), 6.96 - 6.99 (1H, m), 7.01 - 7.05 (1H, m), 7.27 - 7.31 (1H, m); m/z 411 (M-H) $^-$.

Intermediario 43-4: 2-((1*r*,4*r*)-4-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-ciclohexil) acetato de etilo y

Intermediario 43-5: 2-((1*s*,4*s*)-4-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-ciclohexil) acetato de etilo



15

Intermediario 43-4

Intermediario 43-5

20 El Intermediario 43-6 (6.29 g, 22.60 mmol) y paladio sobre carbono (10%) (0.6 g, 0.56 mmol) en EtOH (200 mL) fue evacuado con hidrógeno (4 ciclos) y luego agitado bajo un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y evaporada para dar un aceite incoloro. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 10 a 20% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el producto deseado como una mezcla de los isómeros *cis* y *trans* en forma de un aceite incoloro el cual fue purificado adicionalmente por HPLC quiral preparativa sobre una columna Chiralcel OJ, eluyendo isocráticamente con IPA al 10% en isohexano como eluyente. Las fracciones que contenían los compuestos deseados fueron evaporados hasta sequedad para generar el Intermediario 43-4 (2.28 g, 36%) en forma de un sólido blanco y el Intermediario 43-5 (3.08 g, 48.6 %) en forma de una goma de color amarillo pálido.

25

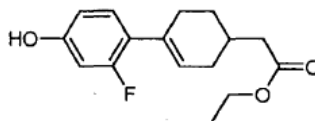
Intermediario 43-4

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.11 - 1.24 (2H, m), 1.26 (3H, t), 1.42 - 1.53 (2H, m), 1.80 - 1.89 (5H, m), 2.23 (2H, d), 2.69 - 2.76 (1H, m), 4.14 (2H, q), 4.82 (1H, s), 6.50 - 6.57 (2H, m), 7.04 (1H, t); m/z (EI $^+$) 280 M^+ .

30 Intermediario 43-5

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (3H, t), 1.59 - 1.76 (8H, m), 2.29 - 2.36 (1H, m), 2.45 (2H, d), 2.75 - 2.83 (1H, m), 4.15 (2H, q), 4.94 (1H, s), 6.51 - 6.57 (2H, m), 7.08 (1H, t); m/z (EI $^+$) 280 M^+ .

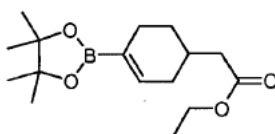
Intermediario 43-6: 2-(4-(2-fluoro-4-hidroxifenil)ciclohex-3-enil) acetato de etilo



5 Una solución del Intermediario 43-7 (18.48 g, 62.82 mmol) en DMF (100 mL) fue agregada a una suspensión en agitación de 4-bromo-3-fluorofenol (10 g, 52.36 mmol), carbonato de potasio (21.71 g, 157.07 mmol) y [1,1-Bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio(II) (1.163 g, 1.41 mmol) en DMF (100 mL) a temperatura ambiente. La suspensión resultante fue agitada a 80°C bajo nitrógeno durante 2 horas. La reacción fue incompleta de tal manera que la temperatura fue incrementada a 100°C y la mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos adicionales y luego se agregó [1,1-Bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio(II) adicional (1.163 g, 1.41 mmol) y la suspensión fue agitada a 100°C durante 45 minutos adicionales y luego se agregó [1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) adicional (400 mg, 0.487 mmol) y la suspensión fue agitada a 100°C durante 45 minutos adicionales. La mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad y redisolta en EtOAc (200 mL) y se agregó cuidadosamente HCl 2M (250 mL). La capa acuosa fue extraída adicionalmente con EtOAc (3 x 200 mL) y los extractos orgánicos fueron combinados, lavados con salmuera saturada (300 mL), secados sobre MgSO₄, filtrados y evaporados para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 20% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (6.34 g, 43.5 %) en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (3H, t), 1.41 - 1.50 (1H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.14 - 2.21 (1H, m), 2.32 (2H, d), 2.32 - 2.48 (3H, m), 4.16 (2H, q), 4.98 (1H, s), 5.81 (1H, s), 6.51 - 6.56 (2H, m), 7.05 - 7.09 (1H, m); m/z 277 (M-H)⁺.

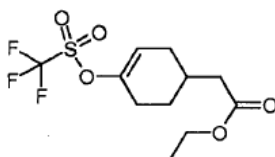
Intermediario 43-7: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enil) acetato de etilo



20 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 43-8 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-2 para dar el compuesto del título (10.4 g, 71 %) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.24 - 1.28 (18H, m), 1.77 - 1.80 (2H, m), 2.18 - 2.27 (2H, m), 2.20 - 2.24 (2H, m), 4.09 - 4.16 (2H, m), 6.51 (1H, d)

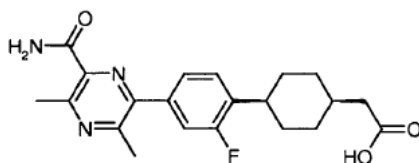
Intermediario 43-8: 2-(4-(trifluorometilsulfonilo)ciclohex-3-enil) acetato de etilo



25 Se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (11.9 mL, 70.86 mmol) porción a porción a una solución de 2,6-di-tertbutil-4-metilpiridina (18.19 g, 88.58 mmol) en DCM (250 mL). Se agregó entonces una solución de etil 2-(4-oxociclohexil) acetato (10.88 g, 59.05 mmol, CAS 58012-34-3) en DCM (100 mL) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación abierta al aire y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue lavada con agua, Na₂CO₃ saturada, salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 10% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (16.05 g, 86 %) en forma de un aceite amarillo.

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 - 1.29 (3H, m), 1.39 - 1.51 (1H, m), 1.76 - 1.85 (2H, m), 2.07 - 2.23 (4H, m), 2.29 (2H, d), 4.09 - 4.18 (2H, m), 4.96 (1H, s).

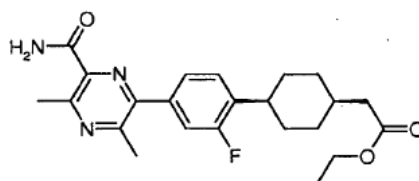
Ejemplo 44: Ácido 2-((1s,4s)-4-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2-fluorofenil)ciclohexil)acético



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 44-1 usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 21 para dar el compuesto del título (252 mg, 71%) en forma de un sólido blanco.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.65 (8H, m), 2.22 (1H, m), 2.41 (2H, d), 2.60 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.88 (1H, m), 7.53 (4H, m), 8.05 (1H, s), 12.03 (1H, s); m/z 386 (M+H) $^+$.

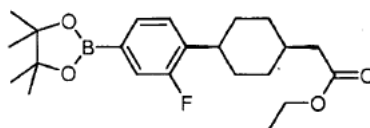
Intermediario 44-1: 2-((1s,4s)-4-(4-(6-carbamoyl-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2-fluorofenil)ciclohexil) acetato de etilo



10 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 44-2 y del Intermediario 21-4 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 21-1 para dar el compuesto del título (453mg, 68%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (3H, t), 1.74 (8H, m), 2.39 (1H, m), 2.48 (2H, d), 2.68 (3H, s), 2.97 (4H, m), 4.16 (2H, q), 5.51 (1H, s), 7.26 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.38 (1H, t), 7.75 (1H, s); m/z 414 (M+H) $^+$.

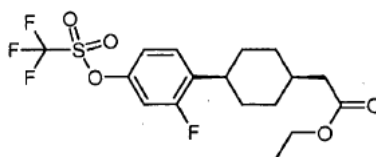
Intermediario 44-2: 2-((1s,4s)-4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohexil) acetato de etilo



15 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 44-3 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-2 para dar el compuesto del título (1.45 g, 61%) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (3H, t), 1.32 (12H, s), 1.67 (8H, m), 2.35 (1H, m), 2.46 (2H, d), 2.89 (1H, m), 4.14 (2H, q), 7.25 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.52 (1H, d); m/z (ES $^+$) (M+H) $^+$ = sin ión molecular; HPLC tR= 3.62 min.

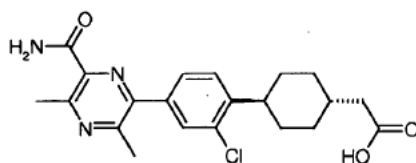
Intermediario 44-3: 2-((1s,4s)-4-(2-fluoro-4-(trifluorometilsulfonyloxi)-fenil)ciclohexil) acetato de etilo



20 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 43-5 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-4 para dar el compuesto del título (2.53 g, 86 %) en forma de un aceite amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.12 (3H, t), 1.55 (8H, m), 2.15 (1H, m), 2.41 (2H, d), 2.77 (1H, m), 4.00 (3H, q), 7.24 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.56 (1H, t); mlz (ES $^-$) 411 (M-H) $^-$.

25 **Ejemplo 45-** Ácido ((1r,4r)-4-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2-clorofenil)ciclohexil)acético

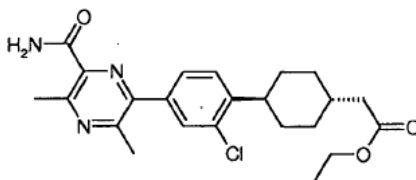


5

Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 45-1 utilizando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 21. Excepto que el producto crudo fue recristalizado desde EtOH caliente (15 mL) para dar un sólido que fue lavado con éter (10 mL) y secado bajo vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (313 mg, 80 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.12 - 1.23 (2H, m), 1.49 - 1.60 (2H, m), 1.76 - 1.90 (5H, m), 2.18 (2H, d), 2.60 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.91 - 3.00 (1H, m), 7.52 (1H, d), 7.65 (1H, s), 7.67 - 7.70 (1H, m), 7.84 (1H, d), 8.10 (1H, s), 12.09 (1H, s); mlz 402 (M+H) $^+$.

Intermediario 45-1: 2-((1r,4r)-4-(4-(6-carbamoyl-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2 clorofenil) ciclohexil) acetato de etilo



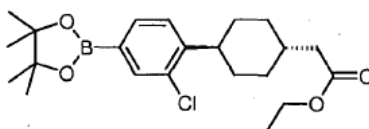
10

Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 45-2 y del Intermediario 21-4 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 21-1 para dar el compuesto del título (482 mg, 91 %) en forma de un sólido amarillo.

15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (3H, t), 1.40 - 1.47 (1H, m), 1.84 - 1.94 (4H, m), 2.20 (2H, d), 2.60 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.94 - 3.02 (1H, m), 3.42 (4H, d), 4.06 - 4.11 (2H, m), 5.40 (1H, s), 7.29 - 7.32 (1H, m), 7.36 - 7.38 (1H, m), 7.51 (1H, d), 7.67 (1H, s); m/z 430 (M+H) $^+$.

Intermediario 45-2: 2-((1r,4r)-4-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) ciclohexil) acetato de etilo

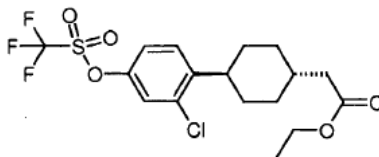


20

Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 45-3 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-2 para dar el compuesto del título (1.046 g, 70.7 %) en forma de un aceite incoloro que cristalizó en reposo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0.76 - 0.87 (4H, m), 1.20 (3H, t), 1.35 - 1.44 (1H, m), 1.48 (12H, s), 1.80 - 1.86 (4H, m), 2.18 (2H, d), 2.89 - 2.97 (1H, m), 4.05 - 4.10 (2H, m), 7.18 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.70 (1H, d); mlz 430 (M+Na) $^+$.

Intermediario 45-3: 2-((1r,4r)-4-(2-cloro-4-(trifluorometil-sulfoniloxi)fenil)ciclohexil) acetato de etilo



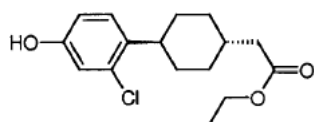
25

Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 45-4 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-4 para dar el compuesto del título (1.560 g, 85 %) en forma de un aceite amarillo.

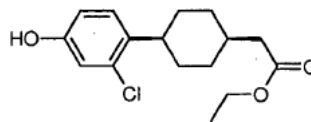
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.18 - 1.29 (4H, m), 1.39 - 1.49 (2H, m), 1.88 - 1.95 (4H, m), 2.25 (2H, d), 2.93 - 3.01 (1H, m), 3.49 (2H, d), 4.12 - 4.18 (2H, m), 7.14 - 7.17 (1H, m), 7.29 (1H, d), 7.32 (1H, d); mlz 427 (M-H) $^-$.

Intermediario 45-4: 2-((1r,4r)-4-(2-cloro-4-hidroxifenil)-ciclohexil) acetato de etilo y

Intermediario 45-5: 2-((1s,4s)-4-(2-cloro-4-hidroxifenil)ciclohexil) acetato de etilo



Intermediario 45-4



Intermediario 45-5

- 5 Estos compuestos fueron sintetizados a partir del Intermediario 45-6 utilizando condiciones similares a las descritas en los Intermediarios 43-4 y 43-5, excepto que después de la cromatografía en sílica el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa (columna Fenomenex Gemini C18 110A (axia), sílica 5 μ , diámetro de 21 mm, longitud de 150 mm), utilizando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenían 0.1% de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta sequedad para generar el producto crudo en forma de una mezcla de isómeros (5.78 g, 49.9 %) en forma de un aceite incoloro.
- 10 El aceite fue purificado por HPLC quiral preparativa sobre una columna Merck 50 mm 20 μ m Chiralcel OJ, eluyendo isocráticamente con isohexano a 70% en IPA (modificado con AcOH/Et₃N) como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta sequedad para generar el Intermediario 45-4 (1.264 g, 21.87 %) en forma de un sólido blanco y el Intermediario 45-5 (3.52 g, 60.9 %) en forma de un sólido blanco.

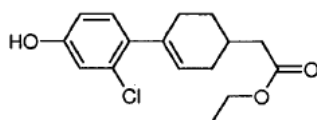
15 Intermediario 45-4:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.13 - 1.24 (2H, m), 1.27 (3H, t), 1.34 - 1.45 (2H, m), 1.80 - 1.91 (5H, m), 2.24 (2H, d), 2.84 - 2.92 (1H, m), 4.12 - 4.18 (2H, m), 6.70 - 6.73 (1H, m), 6.86 (1H, d), 7.08 (1H, d) OH de fenol no observado; m/z (ES-) (M-H) = 295, 297

Intermediario 45-5:

- 20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (3H, t), 1.46 - 1.58 (3H, m), 1.65 - 1.78 (5H, m), 2.33 - 2.40 (1H, m), 2.47 (2H, d), 2.89 - 2.96 (1H, m), 4.13 - 4.18 (2H, m), 6.70 - 6.73 (1H, m), 6.86 (1H, d), 7.12 (1H, d) OH de fenol no observado; m/z (ES-) (M-H) = 295, 297

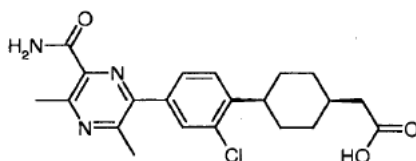
Intermediario 45-6: 2-(4-(2-cloro-4-hidroxifenil)ciclohex-3-enil) acetato de etileno



- 25 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 43-7 y 4-bromo-3-clorofenol usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 43-6 para dar el compuesto del título (5.30 g, 74.7 %) en forma de un aceite incoloro.

- 30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (3H, t), 1.36 - 1.45 (1H, m), 1.58 (1H, s), 1.76 - 1.87 (2H, m), 2.07 - 2.17 (1H, m), 2.22 - 2.29 (4H, m), 4.07 - 4.12 (2H, m), 5.16 (1H, s), 5.50 - 5.52 (1H, m), 6.59 - 6.62 (1H, m), 6.78 (1H, d), 6.93 (1H, d); mlz 293 (M-H).

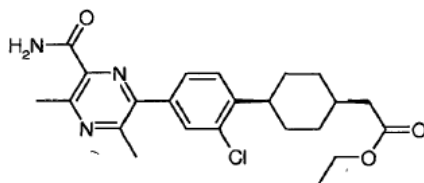
Ejemplo 46: Ácido 2-((1s,4s)-4-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2-clorofenil)ciclohexil)acético



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 46-1 usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 21 para dar el compuesto del título (184 mg, 44 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.65 (8H, m), 2.24 (1H, m), 2.44 (2H, d), 2.59 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.99 (1H, m), 7.58 (2H, m), 7.67 (1H, d), 7.81 (1H, s), 8.05 (1H, s), 12.01 (1H, s); m/z 402 (M+H) $^+$.

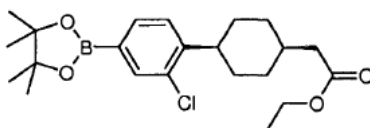
Intermediario 46-1: 2-((1s,4s)-4-(4-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2-clorofenil)ciclohexil) acetato de etileno



- 5 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 46-2 y del Intermediario 21-4 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 21-1 para dar el compuesto del título (365 mg, 78 %) en forma de una goma incolora.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (3H, t), 1.67 (2H, m), 1.78 (6H, m), 2.42 (1H, m), 2.50 (2H, d), 2.67 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.10 (1H, m), 4.16 (2H, m), 5.53 (1H, s), 7.43 (2H, m), 7.59 (1H, d), 7.75 (1H, s); mlz 430 (M+H) $^+$.

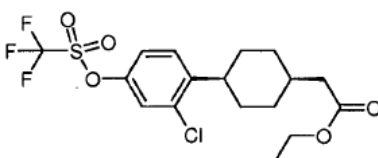
- 10 Intermediario 46-2: 2-((1s,4s)-4-(2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohexil) acetato de etilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 46-3 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-2 para dar el compuesto del título (1.19g, 62%) en forma de un aceite incoloro.

- 15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (3H, t), 1.33 (12H, s), 1.59 (2H, m), 1.72 (6H, m), 2.39 (1H, m), 2.47 (2H, d), 3.05 (1H, m), 4.15 (2H, q), 7.28 (1H, t), 7.64 (1H, d), 7.77 (1H, s); mlz 430 (M+Na) $^+$.

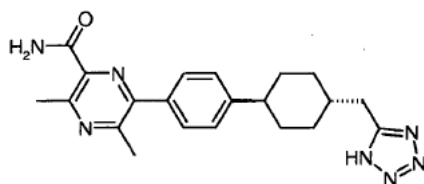
Intermediario 46-3: 2-((1s,4s)-4-(2-cloro-4-(trifluorometil-sulfonilo)fenil)ciclohexil) acetato de etilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 45-5 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-4 para dar el compuesto del título (2.051 g, 71.0 %) en forma de un aceite incoloro.

- 20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t), 1.56 (2H, m), 1.73 (6H, m), 2.40 (1H, m), 2.46 (2H, d), 3.02 (1H, t), 4.16 (1H, q), 7.16 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.37 (1H, d); m/z 427 (M-H) $^-$.

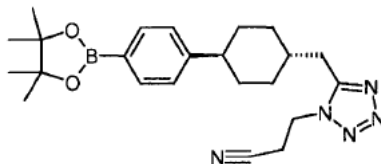
Ejemplo 47: 6-(4-((1r,4r)-4-((1H-Tetrazol-5-il)metil)ciclohexil)fenil)-3,5-dimetilpirazin-2-carboxamida



- 25 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 47-1 usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título (220 mg, 41.7 %) en forma de un sólido blanco. El material fue recristalizado desde metanol caliente, filtrado y lavado con éter antes de ser secado bajo vacío para dar el compuesto del título (223 mg, 42.3 %).

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 1.13 - 1.27 (2H, m), 1.43 - 1.56 (2H, m), 1.74 - 1.88 (5H, m), 2.53 - 2.57 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.84 (2H, d), 7.35 (2H, d), 7.58 (1H, s), 7.65 (2H, d), 7.97 (1H, s), 16.00 (1H, s); m/z 392 (M+H) $^+$.

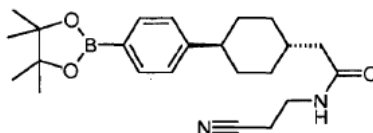
- 5 Intermediario 47-1: 3-(5-(((1r,4r)-4-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohexil)metil)-1H-tetrazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 47-2 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 28-1 para dar el compuesto del título (1.960 g, 59.9 %) contaminado con óxido de trifenilfosfina (3 mol %).

- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 0.96 - 1.05 (2H, m), 1.06 (12H, s), 1.19 - 1.30 (2H, m), 1.54 - 1.64 (5H, m), 2.67 (2H, d), 2.97 (2H, t), 3.07 (1H, s), 4.47 (2H, t), 7.02 (2H, d), 7.37 (2H, d); HPLC tR=2.81.

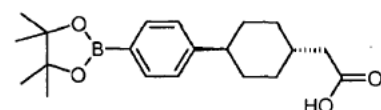
Intermediario 47-2: N-(2-Cianoetil)-2-((1r,4r)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohexil) acetamida



- 15 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 47-3 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 28-2 para dar el compuesto del título (3.08 g, 77 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.03 - 1.13 (2H, m), 1.27 (12H, s), 1.37 - 1.47 (2H, m), 1.71 - 1.80 (5H, m), 2.02 (2H, d), 2.63 (2H, t), 7.22 (2H, d), 7.58 (2H, d), 8.16 (1H, t), 3 x CH oscurecido por solvente.

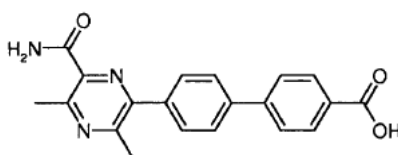
Intermediario 47-3: Ácido 2-((1r,4r)-4-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohexil)acético



- 20 Se disolvió 2-((1r,4r)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohexil) acetato de metilo (CAS 701232-69-1, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2004/047755) (3.6 g, 10.05 mmol) en solución de hidróxido de sodio (1.326 g, 33.16 mmol) en metanol (36 mL) y agua (4.00 mL). La mezcla de reacción fue dividida en dos y calentada a 120°C durante 30 minutos en un microondas. Las mezclas de reacción fueron combinadas, acidificadas con HCl 2M y evaporadas. El producto crudo fue llevado a la siguiente etapa sin purificación.

- 25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.08 - 1.12 (2H, m), 1.27 (12H, s), 1.42 - 1.46 (2H, m), 1.74 - 1.82 (5H, m), 2.13 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.58 (2H, d) un CH y COOH no observado.

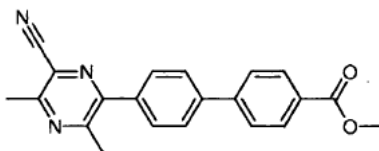
Ejemplo 48: Ácido 4'-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)bifenil-4-carboxílico



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 48-1 usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 21 para dar el compuesto del título (42.2 mg, 74.5 %) en forma de un sólido blancuzco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 2.58 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.57 (2H, s), 7.32 (2H, d), 7.55 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.73 (2H, d), 7.78 (2H, d), 7.96 (1H, s), 12.29 (1H, s); m/z 362 (M+H) $^+$.

5 Intermediario 48-1: 4'-(6-ciano-3,5-dimetilpirazin-2-il)bifenil-4-carboxilato de metilo



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 33-3 y 4-bromobenzoato de metilo usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 21-1 para dar el compuesto del título (124 mg, 72.1 %) en forma de un sólido blanco.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 2.68 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.80 (2H, d), 7.89 - 7.93 (4H, m), 8.07 (2H, d); HPLC tR= 2.92 min.

Los siguientes ejemplos fueron sintetizados a partir de los Intermediarios 49-1 a 53-1 utilizando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 21 para dar los compuestos deseados.

Ejemplo	Estructura	^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ	m/z (M+H) $^+$
49		2.64 (3H, s), 2.76 (3H, s), 3.63 (2H, s), 7.38 (2H, d), 7.61 (1H, s), 7.70 (2H, d), 7.79 (2H, d), 7.84 (2H, d), 8.02 (1H, s), 12.33 (1H, s).	362
50		2.55 (2H, t), 2.64 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.87 (2H, t), 7.35 (2H, d), 7.61 (1H, s), 7.65 (2H, d), 7.77 (2H, d), 7.83 (2H, d), 8.02 (1H, s), COOH no observado.	376
51		2.65 (3H, s), 2.76 (3H, s), 7.35 (1H, t), 7.61 (2H, d), 7.77 (2H, d), 7.82 - 7.86 (3H, m), 8.05 (1H, s), 8.19 (1H, s), COOH no observado.	348
52		2.71 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.74 (2H, s), 7.36 (1H, d), 7.51 (1H, t), 7.69 (3H, d), 7.85 (2H, d), 7.92 (2H, d), 8.09 (1H, s), 12.43 (1H, s).	362
53		2.61 (2H, t), 2.64 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.92 (2H, t), 7.26 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.56 (1H, d), 7.60 - 7.63 (2H, m), 7.79 (2H, d), 7.84 (2H, d), 8.02 (1H, s), 12.12 (1H, s).	376

15 Los siguientes Intermediarios fueron sintetizados a partir del Intermediario 33-3 y el bromuro o triflato de arilo apropiado usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 21-1 para dar los compuestos deseados.

Intermediario	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ	m/z (M+H) ⁺
49-1 ^a		2.75 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.46 (2H, d), 7.78 (2H, d), 7.82 (2H, d), 7.89 (2H, d)	HPLC tR=2.83 minutos
50-1 ^b		2.73 - 2.77 (5H, m), 2.78 (3H, s), 2.98 (2H, t), 3.35 (3H, s), 7.42 (2H, d), 7.74 (2H, d), 7.81 (2H, d), 7.87 (2H, d)	HPLC tR=2.97 minutos
51-1 ^c		2.75 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.74 (1H, t), 7.86 (2H, d), 7.95 (2H, d), 8.05 - 8.08 (1H, m), 8.10 - 8.13 (1H, m), 8.34 (1H, t).	HPLC tR=2.93 minutos
52-1 ^d		2.75 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.85 (2H, s), 7.38 (1H, d), 7.52 (1H, t), 7.70 - 7.73 (2H, m), 7.83 (2H, d), 7.88 (2H, d).	358
53-1 ^e		2.74 (3H, s), 2.76 - 2.80 (5H, m), 3.02 (2H, t), 3.66 (3H, s), 7.34 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.64 (1H, d), 7.68 - 7.69 (1H, m), 7.82 (2H, d), 7.89 (2H, d).	372
<p>Nota: 49-1^a 2-(4-bromofenil) acetato de metilo, CAS 41841-16-1 fue hecho de acuerdo con el procedimiento descrito por E. E. Knaus at al, <i>Bioorg. Med. Chem.</i>, 2005, 13, 4694-4703.</p> <p>50-1^b 3-(4-(trifluorometilsulfonilo)fenil)propanoato de metilo, CAS 475272-11-8 fue hecho de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2002089738.</p> <p>51-1^c 3-bromobenzoato de metilo, CAS 618-89-3.</p> <p>52-1^d 2-(3-bromofenil) acetato de metilo, CAS 150529-73-0.</p> <p>53-1^e 3-(3-bromofenil)propanoato de metilo, CAS 151583-29-8 fue hecho de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2007089667.</p>			

5 Los siguientes ejemplos 54–56 fueron sintetizados a partir de los Intermediarios 54-1 a 56-1 utilizando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 26 y los Ejemplos 57 a 63 fueron sintetizados a partir de los Intermediarios 57-1 a 63-1 utilizando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 21. Todos los productos crudos fueron purificados por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílica 5 μ, diámetro de 50 mm, longitud de 150 mm), utilizando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía ácido fórmico al 0.1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta sequedad para generar los productos deseados.

Ejemplo	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ	m/z (M+H) ⁺
54		2.45 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.62 (2H, s), 7.38 (2H, d), 7.60 (1H, s), 7.66 - 7.68 (3H, m), 7.73 (2H, d), 7.96 (1H, s), 12.33 (1H, s)	380

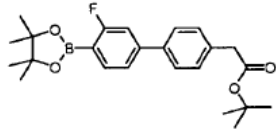
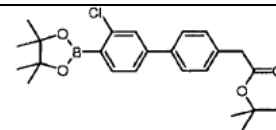
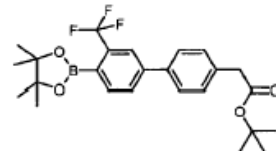
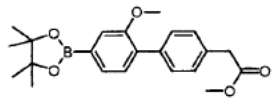
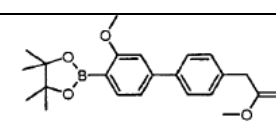
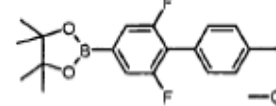
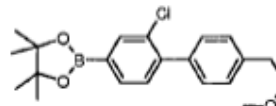
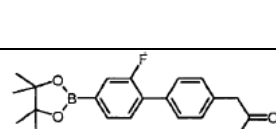
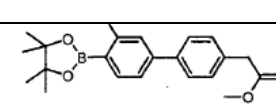
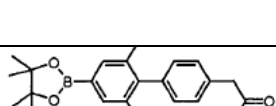
Ejemplo	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ	m/z (M+H) ⁺
55		2.40 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.64 (2H, s), 7.39 (2H, d), 7.60 - 7.62 (2H, m), 7.73 (2H, d), 7.78 - 7.81 (1H, m), 7.90 (1H, d), 7.92 (1H, s), 12.35 (1H, s)	396
56		2.41 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.72 (2H, s), 7.49 (2H, d), 7.65 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.84 (3H, d), 8.17 (2H, t), COOH no observado.	430
57		2.65 (3H, s), 2.76 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.83 (3H, s), 7.31 (2H, d), 7.34 - 7.43 (3H, m), 7.47 (2H, d), 7.60 (1H, s), 8.05 (1H, s), COOH no observado.	392
58		2.37 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.87 (3H, s), 7.35 - 7.40 (4H, m), 7.45 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.72 (2H, d), 7.91 (1H, s), 12.34 (1H, s).	392
59		2.75 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.72 (2H, s), 7.48 (2H, d), 7.53 (2H, d), 7.70 (1H, s), 7.74 - 7.80 (2H, m), 8.20 (1H, s), 12.47 (1H, s)	398
60		2.59 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.59 (2H, s), 7.32 - 7.34 (2H, m), 7.39 - 7.41 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.73 - 7.75 (1H, m), 7.92 (1H, d), 8.04 (1H, s), 12.31 (1H, s).	396
61		2.68 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.66 (2H, s), 7.42 (2H, d), 7.59 (2H, dd), 7.64 (1H, m), 7.69 (2H, dd), 7.80 (1H, dd), 8.10 (1H, s), 12.40 (1H, s).	380
62		2.15 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.62 (2H, s), 7.37 (3H, m), 7.54 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.67 (3H, m), 7.90 (1H, s), 12.34 (1H, s).	376
63		2.04 (6H, s), 2.63 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.63 (2H, s), 7.14 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.47 (2H, s), 7.60 (1H, s), 8.00 (1H, s), 12.33 (1H, s).	390

Los siguientes intermediarios 54-1 a 63-1 fueron sintetizados a partir de los Intermediarios 54-2 a 63-2 y el Intermediario 21-4 utilizando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 21-1 para generar los compuestos deseados.

Intermediario	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ	m/z (M+H) ⁺
54-1		1.48 (9H, s), 2.53 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.69 (2H, s), 7.45 (2H, d), 7.69 (1H, s), 7.74 - 7.78 (3H, m), 7.82 (2H, d), 8.05 (1H, s)	436
55-1		1.42 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.63 (2H, s), 7.38 (2H, d), 7.59 - 7.62 (2H, m), 7.74 (2H, d), 7.78 - 7.81 (1H, m), 7.90-7.91 (2H, m)	452
56-1		1.42 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.64 (2H, s), 7.41 (2H, d), 7.59 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.79 (2H, d), 8.09 - 8.11 (2H, m)	486
57-1		2.65 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.84 (3H, s), 7.31 (2H, d), 7.36 - 7.42 (3H, m), 7.49 (2H, d), 7.61 (1H, s), 8.05 (1H, s)	406
58-1		2.37 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.75 (2H, s), 3.87 (3H, s), 7.36 - 7.40 (4H, m), 7.45 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.73 (2H, d), 7.90 (1H, s)	406
59-1		2.75 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.84 (2H, s), 7.49 (2H, d), 7.55 (2H, d), 7.71 (1H, s), 7.75 - 7.80 (2H, m), 8.20 (1H, s).	412
60-1		2.71 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.95 (2H, s), 7.46 (2H, d), 7.52 - 7.54 (2H, m), 7.60 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.85 - 7.87 (1H, m), 8.05 (1H, d), 8.16 (1H, s).	410
61-1		(CDCl ₃) δ 2.65 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.66 (3H, s), 5.58 (1H, s), 7.31 - 7.39 (4H, m), 7.46-7.53 (3H, m), 7.69 (1H, s).	394
62-1		2.16 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.74 (2H, s), 7.38 (3H, d), 7.55 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.67 (3H, m), 7.90 (1H, s).	390
63-1		2.05 (6H, s), 2.63 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.76 (2H, s), 7.15 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.47 (2H, s), 7.60 (1H, s), 8.00 (1H, s).	404

ES 2 535 083 T3

Los siguientes Intermediarios 54-2 a 63-2 fueron sintetizados a partir de los Intermediarios 54-3 a 63-3 utilizando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-2 para generar los compuestos deseados.

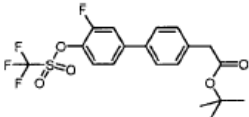
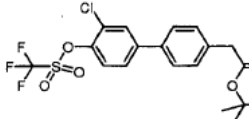
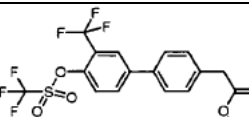
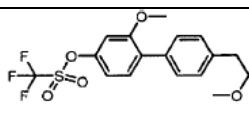
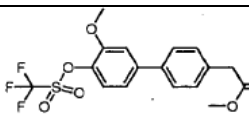
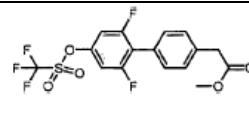
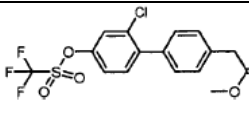
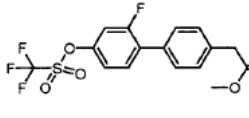
Intermediario	Estructura	¹ H RMN (400 MHz)	m/z
54-2		(CDCl ₃) δ 1.38 (12H, s), 1.45 (9H, s), 3.56 (2H, s), 7.24 - 7.27 (1H, m), 7.33 - 7.38 (3H, m), 7.55 (2H, d), 7.77 - 7.80 (1H, m)	412 M ⁺ (EI+)
55-2		(CDCl ₃) δ 1.39 (12H, s), 1.45 (9H, s), 3.56 (2H, s), 7.34 (2H, d), 7.43 - 7.45 (1H, m), 7.53 (2H, d), 7.58 (1H, s), 7.75 (1H, d)	428 M ⁺ (EI+)
56-2		(CDCl ₃) δ 1.38 (12H, s), 1.46 (9H, s), 3.57 (2H, s), 7.37 (2H, d), 7.56 (2H, d), 7.72 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.87 (1H, s)	462 M ⁺ (EI+)
57-2		(CDCl ₃) δ 1.36 (12H, s), 3.65 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.31 - 7.33 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.47 - 7.51 (3H, m)	382 M ⁺ (EI+)
58-2		(DMSO) δ 1.34 (12H, s), 3.35 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.89 (3H, s), 7.24 (1H, d), 7.26 - 7.28 (1H, m), 7.43 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.72 (2H, d)	ión molecular no observado; HPLC tR=3.01 min.
59-2		(DMSO) δ 1.38 (12H, s), 3.70 (3H, s), 3.82 (2H, s), 7.40 (2H, d), 7.46 (4H, s)	ión molecular no observado; HPLC tR=3.30 min.
60-2		(DMSO) δ 1.31 (12H, s), 3.64 (3H, s), 3.75 (2H, s), 7.35 - 7.41 (4H, m), 7.42 (1H, d), 7.65 - 7.67 (1H, m), 7.72 (1H, d).	ión molecular no observado; HPLC tR=3.42 min.
61-2		(DMSO) δ 1.31 (12H, s), 3.63 (3H, s), 3.74 (2H, s), 7.36 - 7.46 (3H, m), 7.52 (2H, dd), 7.55 (2H, d).	388 M+Na ⁺
62-2		(DMSO) δ 1.30 (12H, s), 2.52 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.72 (2H, s), 7.26 (1H, m), 7.40 (3H, m), 7.62 (2H, d), 7.70 (1H, d).	ión molecular no observado HPLC tR= 3.44 min
63-2		(DMSO) δ 1.28 (12H, s), 1.94 (6H, s), 3.64 (3H, s), 3.74 (2H, s), 7.06 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.41 (2H, s).	ión molecular no observado HPLC tR= 3.39 min.

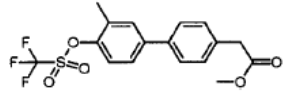
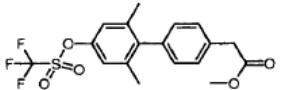
Los siguientes Intermediarios 54-3 a 63-3 fueron sintetizados a partir de los Intermediarios 54-4 a 63-4 utilizando bien sea condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-4 (Método A) o por el Método B (el procedimiento descrito por A. Bengtson, A. Hallberg y M. Larhed, Org. Lett., 202, 4, 1231-1233) para generar los compuestos deseados.

5 Ejemplo representativo del Método B:

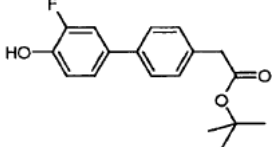
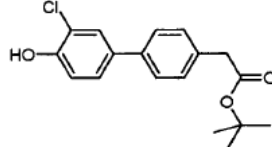
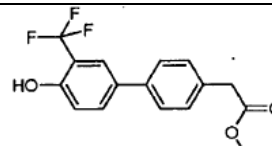
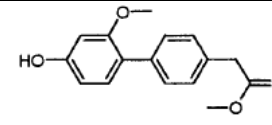
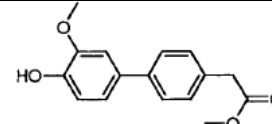
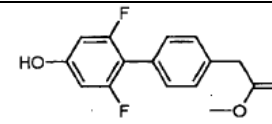
Intermediario 54-3: 2-(3'-fluoro-4'-(trifluorometilsulfonyl-oxi)bifenil-4-il) acetato de tert-butilo

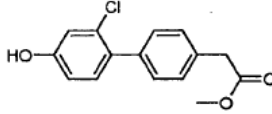
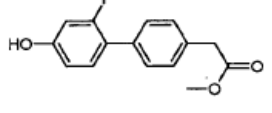
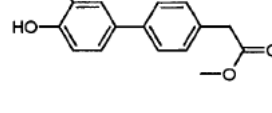
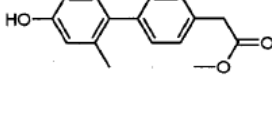
10 El Intermediario 54-4 (637 mg, 2.11 mmol), 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (753 mg, 2.11 mmol) y carbonato de potasio (874 mg, 6.32 mmol) fueron suspendidos en THF (11 mL) y sellados en un tubo para microondas. La reacción fue calentada a 120°C durante 6 minutos en el reactor de microondas y enfriada a temperatura ambiente. La suspensión fue filtrada, el sólido fue lavado con EtOAc (20 mL) y el filtrado fue evaporado para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 10% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (690 mg, 75 %) en forma de un aceite incoloro.

Intermediario	Estructura	¹ H RMN (400 MHz)	m/z (M-H) ⁻
54-3		(CDCl ₃) δ 1.46 (9H, s), 3.58 (2H, s), 7.35 - 7.39 (4H, m), 7.43 - 7.51 (3H, m)	433
55-3		(CDCl ₃) δ 1.46 (9H, s), 3.57 (2H, s), 7.36 - 7.41 (3H, m), 7.48 - 7.53 (3H, m), 7.71 (1H, s)	449
56-3		(CDCl ₃) δ 1.46 (9H, s), 3.59 (2H, s), 7.40 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.56 (1H, d), 7.80 - 7.83 (1H, m), 7.92 (1H, d)	483
57-3		(CDCl ₃) δ 3.67 (2H, s), 3.72 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.85 (1H, d), 6.92 - 6.95 (1H, m), 7.33 - 7.35 (3H, m), 7.44 (2H, d)	404
58-3		(DMSO) δ 3.63 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.99 (3H, s), 7.30-7.33 (1H, m), 7.38 (2H, d), 7.48 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.69 (2H, d)	403
59-3		(DMSO) δ 3.70 (3H, s), 3.83 (2H, s), 7.46 - 7.52 (4H, m), 7.74 (2H, d).	409
60-3		(DMSO) δ 3.71 (3H, s), 3.82 (2H, s), 7.43 - 7.50 (4H, m), 7.64 - 7.69 (2H, m), 7.95 (1H, d).	ión molecular no observado; HPLC tR=3.14 min.
61-3		(DMSO) δ 3.63 (3H, s), 3.75 (2H, s), 7.41 (2H, dd), 7.53 (2H, dt), 7.72 (1H, d), 7.73 (1H, t).	391

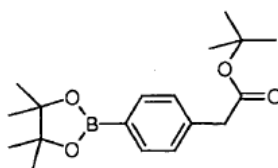
Intermediario	Estructura	¹ H RMN (400 MHz)	m/z (M-H) ⁻
62-3		(DMSO) δ 2.40 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.73 (2H, s), 7.27 (1H, m), 7.40 (3H, m), 7.65 (2H, m), 7.77 (1H, s).	387
63-3		(DMSO) δ 2.01 (6H, s), 3.64 (3H, s), 3.73 (2H, s), 7.12 (2H, d), 7.26 (2H, s), 7.37 (2H, d).	401
Notas: Método A 58-3, 59-3, 60-3; Método B 54-3, 55-3, 56-3, 57-3, 61-3, 62-3, 63-3			

Los siguientes Intermediarios 54-4 a 63-4 fueron sintetizados bien sea a partir del Intermediario 54-5 o 54-7 y el bromofenol apropiado utilizando condiciones similares a las descritas en el intermediario 21-1 para generar los compuestos deseados.

Intermediario	Estructura	¹ H RMN (400 MHz)	m/z (M-H) ⁻
54-4 ^a		(CDCl ₃) δ 1.45 (9H, s), 3.55 (2H, s), 5.11 (1H, d), 7.04 (1H, t), 7.24 - 7.27 (1H, m), 7.28 - 7.33 (3H, m), 7.46 (2H, d).	301
55-4 ^b		(CDCl ₃) δ 1.45 (9H, s), 3.55 (2H, s), 5.54 (1H, s), 7.07 (1H, d), 7.31 - 7.33 (2H, m), 7.38 - 7.41 (1H, m), 7.45 - 7.47 (2H, m), 7.54 (1H, d).	317
56-4 ^c		(CDCl ₃) δ 1.45 (9H, s), 3.55 (2H, s), 5.11 (1H, d), 7.04 (1H, t), 7.24 - 7.27 (1H, m), 7.28 - 7.33 (3H, m), 7.46 (2H, d).	351
57-4 ^d		(CDCl ₃) δ 3.65 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.88 (1H, s), 6.45 - 6.47 (1H, m), 6.51 (1H, s), 7.15 (1H, d), 7.29 (2H, d), 7.44 (2H, d).	271
58-4 ^e		(DMSO) δ 3.69 (3H, s), 3.75 (2H, s), 3.91 (3H, s), 6.90 (1H, d), 7.11- 7.13 (1H, m), 7.23 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.61 (2H, d), 9.10 (1H, s).	ión molecular no observado; HPLC tR= 2.20 min.
59-4 ^f		(DMSO) δ 3.38 (3H, s), 3.47 (2H, s), 6.28 - 6.34 (2H, m), 7.05 - 7.10 (4H, m), 10.18 (1H, s).	277

Intermediario	Estructura	¹ H RMN (400 MHz)	m/z (M-H) ⁻
60-4 ^g		(DMSO) δ 3.63 (3H, s), 3.71 (2H, s), 6.80 - 6.83 (1H, m), 6.92 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.28 - 7.33 (4H, m), 9.93 (1H,	275
61-4 ^h		(DMSO) δ 3.62 (3H, s), 3.70 (2H, s), 6.65 (1H, dd), 6.70 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 7.32 (2H, dd), 7.41 (2H, dd), 9.96 (1H, s).	259
62-4 ⁱ		(DMSO) δ 2.18 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.67 (2H, s), 6.83 (1H, d), 7.27 (3H, d), 7.36 (1H, s), 7.50 (2H, d), 9.35 (1H, s).	ión molecular no observado HPLC tR= 2.28 min.
63-4 ^j		(DMSO) δ 1.87 (6H, s), 3.64 (3H, s), 3.71 (2H, s), 6.50 (2H, s), 7.03 (2H, d), 7.29 (2H, d), 9.12 (1H, s).	ión molecular no observado HPLC tR= 2.31 min.
<p>Notas: 54-4^a 4-Bromo-2-fluorofenol e Intermediario 54-5 55-4^b 4-Bromo-2-clorofenol e Intermediario 54-5. 56-4^c 4-Bromo-2-(trifluorometil)bencenol e Intermediario 54-5. 57-4^d 4-Bromo-3-metoxifenol e Intermediario 54-5. 58-4^e 4-Bromo-2-metoxifenol e Intermediario 54-7. 59-4^f 4-Bromo-3,5-Difluorofenol e Intermediario 54-7. 60-4^g 4-Bromo-3-clorofenol e Intermediario 54-7. 61-4^h 4-Bromo-3-fluorofenol e Intermediario 54-7. 62-4ⁱ 4-Bromo-2-metilfenol e Intermediario 54-7. 63-4^j 4-Bromo-3,5-dimetilfenol e Intermediario 54-7.</p>			

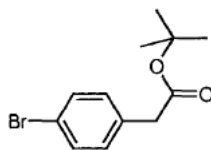
Intermediario 54-5: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) acetato de tert-butilo



5 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 54-6 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-2 para dar el compuesto del título (8.37 g, 69.3 %) en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (12H, s), 1.42 (9H, s), 3.53 (2H, s), 7.27 (2H, d), 7.75 (2H, d); m/z (EI+) 318 M⁺.

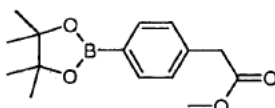
Intermediario 54-6: 2-(4-bromofenil) acetato de tert-butilo CAS 33155-58-7



- 5 El N,N-dimetilformamida di-tert-butil acetal (29.8 mL, 124.44 mmol) fue agregado por porciones a lo largo de 10 minutos a una solución en agitación de ácido 4-bromofenilacético (13.38 g, 62.22 mmol) en tolueno (400 mL) a 85°C. La solución resultante fue agitada a 85°C durante 4 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue evaporada y generó el producto crudo el cual fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 20% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (10.29 g, 61.0 %) en forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 3.46 (2H, s), 7.14 (2H, d), 7.44 (2H, d); m/z (EI+) 270 M^+ .

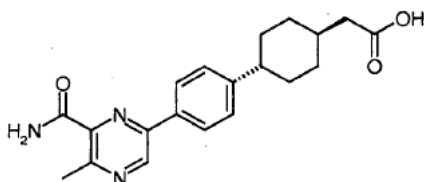
- 10 Intermediario 54-7: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) acetato de metilo (CAS 454185-98-9)



- 15 Este compuesto fue sintetizado a partir de 2-(4-bromofenil) acetato de metilo (CAS 41841-16-1 hecho de acuerdo con el procedimiento descrito por E. E. Knaus at al, Bioorg. Med. Chem., 2005, 13, 4694-4703) utilizando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 25-2 para generar el compuesto del título (2.140 g, 100 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (12H, s), 3.64 (2H, s), 3.68 (3H, s), 7.28 (2H, d), 7.77 (2H, d); m/z (EI+) 276 M^+ .

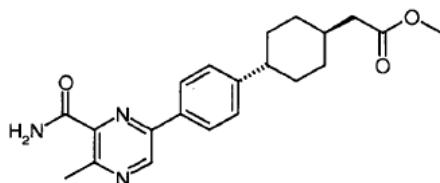
Ejemplo 64: Ácido 2-((1r,4r)-4-(4-(6-Carbamoil-5-metilpirazin-2-il)fenil)ciclohexil)acético



- 20 Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 64-1 usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 21 para generar el compuesto del título (120 mg, 64.3 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.10 - 1.18 (2H, m), 1.49 - 1.53 (2H, m), 1.84 (4H, d), 2.15 (2H, d), 2.31 - 2.33 (1H, m), 2.65 - 2.67 (1H, m), 2.75 (3H, s), 7.38 (2H, d), 7.70 (1H, s), 8.14 (2H, d), 8.22 (1H, s), 9.18 (1H, s), 11.97 (1H, s); m/z 395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 25 Intermediario 64-1: 2-((1r,4r)-4-(4-(6-Carbamoil-5-metilpirazin-2-il)fenil)ciclohexil) acetato de metilo

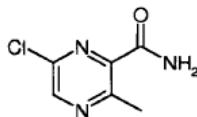


Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 64-2 y metil 2-((1r,4r)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohexil) acetato (CAS 701232-69-1: véase también el Intermediario 64-8) usando

condiciones similares a las descritas en el Intermediario 21-1 para generar el compuesto del título (194 mg, 83 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (3H, m), 1.60 (2H, m), 1.87 (4H, s), 2.20 - 2.22 (2H, m), 2.40 - 2.50 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.63 (3H, s), 5.5 (1H, s), 7.29 (2H, d), 7.80 (1H, s), 7.85 (2H, d), 8.95 (1H, s); m/z 368 (M+H) $^+$.

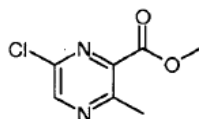
5 Intermediario 64-2: 6-Cloro-3-metilpirazin-2-carboxamida



Este compuesto fue sintetizado a partir del Intermediario 64-3 usando condiciones similares a las descritas en el Intermediario 21-4 para generar el compuesto del título (109 mg, 83 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.89 (3H, s), 5.45-5.55 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, s), 8.56 (1H, s).

10 Intermediario 64-3: 6-cloro-3-metilpirazin-2-carboxilato de metilo

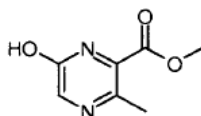


Una suspensión de Intermediario 64-4 (314 mg, 1.87 mmol) y oxiclورو de fósforo (2.088 mL, 22.40 mmol) fue agitada a 90°C durante 70 minutos. La mezcla de reacción fue agregada gota a gota a agua (20 mL) durante 2-3 horas a la vez que se mantenía la temperatura por debajo de 40°C (se requiere enfriamiento externo). La mezcla fue extraída con DCM (5 x 50 mL), la capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y evaporada para generar un aceite amarillo. Este fue purificado entonces por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 20% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (142 mg, 40.8 %) en forma de un sólido blanco.

15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.76 (3H, s), 3.94 (3H, s), 8.56 (1H, s); m/z 187 (M+H) $^+$.

20 Intermediario 64-4: 6-hidroxi-3-metilpirazin-2-carboxilato de metilo

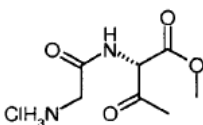


Una solución del Intermediario 64-5 (1.3 g, 5.79 mmol) en piridina (58.5 mL) fue agitada a 60°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción fue evaporada para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 50 a 80% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (0.340 g, 34.9 %) en forma de un sólido amarillo.

25

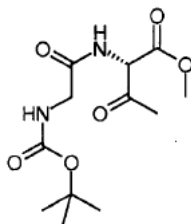
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.59 (3H, s), 3.94 (3H, s), 8.27 (1H, s); m/z 169 (M+H) $^+$.

Intermediario 64-5: Sal de ácido clorhídrico de 2-(2-aminoacetamido)-3-oxobutanoato de (S)-metilo



30 Una solución 4M de cloruro de hidrógeno (7.98 mL, 31.91 mmol) en dioxano fue agregada al Intermediario 64-6 (2.3 g, 7.98 mmol). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue evaporada para generar el compuesto del título (1.790 g, 119 %) en forma de un sólido color crema, el cual fue utilizado sin purificación adicional. m/z 189 (M+H) $^+$.

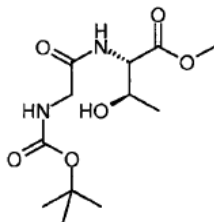
Intermediario 64-6: 2-(2-(tert-butoxicarbonilamino)acetamido)-3-oxobutanoato de (S)-metilo



5 Una solución del Intermediario 64-7 (12.9 g, 44.43 mmol) en DCM (72 mL) fue agregada a una suspensión en agitación de clorocromato de piridinio (22.99 g, 106.64 mmol) en DCM (43 mL) a 0°C, durante un periodo de 15 minutos bajo aire. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad y se agregaron éter (400 mL) y agua (300 mL). La suspensión fue filtrada a través de Celite y el matraz fue enjuagado con éter (4 x 300 mL) y agua (3 x 200 mL). Los lavados fueron filtrados a través de Celite y las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera saturada (200 mL). La fase acuosa fue reextraída con EtOAc (2 x 500 mL), las capas orgánicas fueron combinadas y secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas para generar 5.5g del producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 50 a 80% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (18.29 %) en forma de un aceite amarillo.

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (9H, d), 1.97 - 2.01 (3H, m), 2.31 (2H, s), 3.68 (1H, t), 3.75 (3H, s), 3.76 - 3.82 (3H, m), 4.05 (2H, q), 5.19 (1H, d).

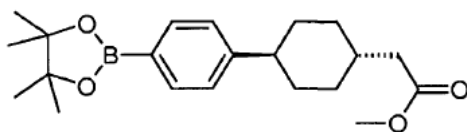
15 Intermediario 64-7: 2-(2-(tert-butoxicarbonilamino)acetamido)-3-hidroxi-butanoato de metilo



20 Se agregó HATU (46.9 g, 123.30 mmol) a una solución en agitación de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)acético (18 g, 102.75 mmol) DMA (230 mL) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos se agregó una solución de (2S, 3R)-metil 2-amino-3-hidroxi-butanoato clorhidrato (17.43 g, 102.75 mmol) y DIPEA (71.8 mL, 411.00 mmol) en DMA (230 mL) y la solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (300 mL), y lavada con ácido cítrico 1N (300 mL), se agregó sal a la capa acuosa la cual fue reextraída con EtOAc (4 x 400 mL). Los extractos orgánicos fueron combinados, lavados con NaHCO₃ saturado (200 mL), secado sobre MgSO₄, filtrados y evaporados para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 50 a 100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (12.97 g, 43.5 %) en forma de un cristal amarillo que formó un sólido por reposo.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (3H, t), 1.38 (9H, d), 3.70 (3H, s), 3.80 - 3.81 (2H, m), 4.25 - 4.28 (1H, m), 4.51 - 4.54 (1H, m), 5.36 (1H, s), 6.96 (1H, d); m/z 291 (M+H)⁺.

Intermediario 64-8: 2-((1r,4r)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohexil) acetato de metilo



30 Se agregó trimetilfosfonoacetato (1.05X-1.06X) gota a gota a una solución en suspensión de t-BuOK (0.70X-0.71X) en 2-MeTHF (10 volúmenes) a 5-10°C. La solución resultante fue agitada a 15-20°C durante 3.5-4.0 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a 5-10°C y se agregó DIPEA (0.81-0.82X) a la reacción a 10-15°C. Se agregó 4-(4-Hidroxifenil)ciclohexanona (1.0 X) en porciones a la mezcla de reacción anterior a 10-15°C y la solución resultante

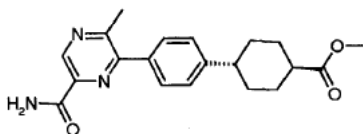
fue agitada a 15-20°C durante 3-6 horas y luego se tomó una muestra para análisis por HPLC. Se agregó solución de NH₄Cl (5.0X-6.0X) a la mezcla de reacción a 0-15°C, y se detuvo la reacción. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con 2-MeTHF (2.5X-3.0X). Los dos extractos orgánicos fueron combinados y lavados con NaHSO₃ acuoso y luego con solución de NaCl (2.5X-3.0X) dos veces. La capa orgánica fue concentrada a 2-3 volúmenes y se agregó n-heptano para dar una solución en suspensión, y la mezcla anterior fue concentrada a menos de 3% del residuo de 2-MeTHF para dar una solución en suspensión. La mezcla fue enfriada a 0-5°C, se agitó durante 1.0-2.0 horas, se filtró y la torta fue lavada con n-heptano (2 volúmenes X2). Se secó al vacío a menos de 45°C para dar el producto de fenoxiacrilato deseado.

Se agregaron AcOH (0.05X) y tolueno (20 volúmenes) a un reactor a presión, y luego se agregó el fenoxiacrilato anterior (1.0X) a la mezcla. El reactor fue llevado a estado inerte cuidadosamente, y luego se agregó Pd/C al 10% (0.15X) a la mezcla de reacción bajo protección con nitrógeno. La agitación fue disminuida y la atmósfera de nitrógeno fue intercambiada por hidrógeno tres veces, y la hidrogenación se llevó a cabo a 1200 mbar a 25-28°C. La solución resultante fue agitada a 25-28°C durante 14-18 horas. La HPLC mostró una conversión de >98%. La mezcla de reacción fue filtrada, y la torta fue lavada con EtOH (1.5X x2), luego el filtrado fue concentrado in vacuo a 2-3 volúmenes, se agregó n-heptano (10 volúmenes) al precipitado, luego se concentró hasta residuo en tolueno <1.0%, se enfrió a 0-5°C, se filtró, la torta fue secada in vacuo hasta sequedad. El producto crudo fue disuelto en EtOH:H₂O=2:1 (1.09X de producto crudo) calentando a reflujo y se agitó a esta temperatura durante ~5 minutos, luego se enfrió lentamente a 20°C durante 3 horas y se agitó a 20°C durante 1 hora, seguido por enfriamiento lentamente a 0-5°C durante 90 minutos y se agitó a 0-5°C durante 1 hora. Después de filtrar la torta del filtro fue lavada con EtOH:H₂O=2:1 frío (0.18X x2 de producto crudo, 0-5°C). La torta del filtro fue secada in vacuo a 45-50°C durante 24 horas para dar el producto trans-éster puro.

El trans-éster anterior (1.0X) fue disuelto en CH₂Cl₂ anhidro (12 volúmenes), se agregó NMM (0.57X, 1.4 equivalentes) gota a gota a la mezcla bajo N₂. La solución resultante fue enfriada a -10-0°C y se agitó durante 10 minutos, luego se agregó gota a gota Tf₂O (1.36X, 1.2 equivalentes) a -10-0°C (N.B. CF₃SO₂Cl puede ser utilizado apropiadamente en lugar del anhídrido triflico Tf₂O). La solución resultante fue agitada a -10-0°C durante 30 minutos, se calentó a 0-10°C y se agitó durante 30 minutos. (se tomó una muestra para análisis por HPLC, la conversión fue >98%). Se agregó gota a gota a la mezcla una solución de ácido cítrico al 10% (10.0X). La mezcla fue agitada durante 10 minutos, la capa orgánica fue separada, lavada con ácido cítrico al 10% (10.0X) y salmuera (10.0X), se secó con MgSO₄ anhidro (0.5X) durante 2 horas, se filtró y concentró para remover el CH₂Cl₂. Se agregó heptano (10X) y se concentró para remover el CH₂Cl₂ residual (expectativa <1.0%), luego la suspensión en heptano fue concentrada hasta 1.5-2.0 volúmenes, la mezcla fue enfriada a 0-5°C y agitada durante 30-60 minutos a 0-5°C. Después de filtrar la torta fue secada bajo vacío a 30-40°C para dar el triflato deseado en forma de un sólido blanco.

Se disolvieron éster de pinacoldiboro (0.8X, 1.2 eq), TBAF(0.13X, 0.2 eq) y KOAc(0.38X, 1.5eq) en CH₃CN (5 volúmenes), luego se agregaron PCy₃ (1.5%X, 0.02eq) y PdCl₂ (0.47%X, 0.01eq). La mezcla fue desgasificada con nitrógeno. Se agregó una solución del triflato (1.0X, 1.0 eq) en CH₃CN (7 volúmenes) a la mezcla a 20-25°C. Luego la solución resultante fue calentada a reflujo y agitada durante 16 horas (durante la noche – se tomó este para análisis por HPLC la conversión fue >98%). La mezcla fue filtrada a través de un lecho de 20 um de celulosa, se agregó carbono activado (0.2X) al filtrado y la solución resultante fue calentada a reflujo durante 2-3 horas. La muestra fue enfriada a 40-50°C y luego filtrada y el filtrado fue concentrado hasta sequedad. El residuo sólido fue disuelto en EtOAc, y la solución de EtOAc fue lavada con agua (10 volúmenes), HCl 1N (10 volúmenes) y salmuera (10 volúmenes). La capa orgánica fue separada y concentrada a 1-2 volúmenes, luego se agregó heptano (5-6 volúmenes) a la solución y se concentró hasta que se removió el EtOAc (EtOAc/heptano=0-1%), se agregó heptano (5-6 volúmenes) a la solución resultante y se calentó a 50-60°C durante 30 minutos. Hubo dos capas (una capa de heptano superior clara y una capa inferior amarillenta). La capa de heptano fue separada, se agregó heptano (5-6 volúmenes) a la capa inferior amarillenta y se calentó a 50-60°C durante 30 minutos, y la capa de heptano fue separada de nuevo. Las capas de heptano fueron combinadas y filtradas a través de sílica gel. El filtrado fue concentrado a 1-1.5 volúmenes y el precipitado fue filtrado y secado in vacuo para dar el éster de boronato deseado en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 65: trans-4-{4-[6-(aminocarbonil)-3-metilpirazin-2-il]fenil}-ciclohexanocarboxilato de metilo

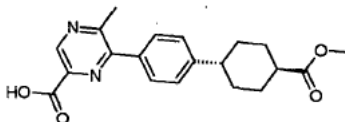


Se agregó cloroforniato de etilo (245 ml, 2.54 mmol) gota a gota a una solución en agitación de ácido 6-{4-[trans-4-(metoxicarbonil) ciclohexil]fenil}-5-metilpirazin-2-carboxílico (Intermediario 65-1, 751 mg, 2.12 mmol) y N-metilmorfolina (350 µl, 3.18 mmol) en DCM (20 mL) a 0°C. Se agregó amoníaco (5 mL de una solución 7M en MeOH). La mezcla de reacción fue dejada en calentamiento durante 1 hora y luego fue concentrada y el residuo fue

purificado por cromatografía eluyendo con 0-10% de MeOH/DCM para dar el compuesto del título (226 mg, 30%) en forma de un sólido;

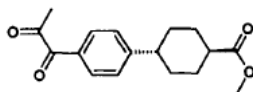
^1H RMN δ 9.00 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.70 (2H, d), 7.40 (2H, d), 3.63 (3H, s), 2.70-2.55 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.50-2.35 (1H, m), 2.10-1.98 (2H, m), 1.96-1.83 (2H, m), 1.65-1.43 (4H, m); MS 354.

5 Intermediario 65-1: Ácido 6-{4-[*trans*-4-(Metoxicarbonil)ciclohexil]fenil}-5-metilpirazin-2-carboxílico



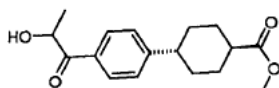
10 Se agregó clorhidrato de ácido diaminopropiónico (496 mg, 3.52 mmol) a una solución en agitación de *trans*-4-(4-piruvoylfenil)ciclohexanocarboxilato de metilo (Intermediario 65-2, 844 mg, 2.93 mmol) y trietilamina (1.6 mL, 11.72 mmol) en MeOH (6 mL). Después de 48 horas la mezcla de reacción fue concentrada y el residuo fue triturado con éter para dar el compuesto del título, (751 mg, 72%) en forma de un sólido que fue utilizado sin purificación adicional; ^1H RMN δ 9.04 (1H, s), 7.62 (2H, d), 7.40 (2H, d), 3.64 (3H, obs. s), 2.70-2.55 (1H, m), 2.66 (3H, s), 2.50-2.36 (1H, m), 2.08-1.96 (2H, m), 1.95-1.85 (2H, m), 1.65-1.45 (4H, m); MS 355.

Intermediario 65-2: *trans*-4-(4-piruvoylfenil)ciclohexanocarboxilato de metilo



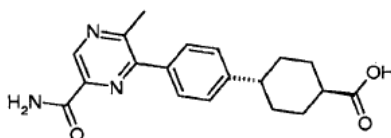
15 Se agregó 1,1,1-tris(Acetoxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-ona (5.14 g, 12.12 mmol) a una solución en agitación de *trans*-4-(4-lactoylfenil)ciclohexanocarboxilato de metilo (Intermediario 65-3, 1.758 g, 6.06 mmol) en DCM (25 mL). La mezcla fue agitada durante 1 hora, se agregaron hexanos (50mL) y la mezcla fue filtrada a través de un lecho de tierra de diatomáceas. El material volátil fue removido por evaporación para dar el compuesto del título. (1.55 g, 88%) en forma de un sólido que fue usado sin purificación adicional; ^1H RMN δ 7.88 (2H, d), 7.45 (2H, d), 3.63 (3H, s), 2.70-2.57 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.48-2.36 (1H, m), 2.08-1.94 (2H, m), 1.90-1.80 (2H, m), 1.60-1.40 (4H, m); MS 311 (M+Na) $^+$.

20 Intermediario 65-3: *trans*-4-(4-lactoylfenil)ciclohexanocarboxilato de metilo



25 Se agregó hidróxido de sodio (370 mg, 9.25 mmol) en agua (2 mL) a una solución en agitación de *trans*-4-[4-(2-bromopropanoil)fenil]ciclohexanocarboxilato de metilo (preparado como se describe en la Solicitud de Patente WO2004/047755) (3.264 g, 9.25 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla fue agitada durante 40 minutos y luego extraída con éter (5 x 20 mL). Los extractos fueron combinados, secados y concentrados. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna instantánea eluyendo con 20-40% de EtOAc/hexanos para dar el compuesto del título (1.76 g, 66%) en forma de un sólido; ^1H RMN δ 7.94 (2H, d), 7.39 (2H, d), 5.29 (1H, d), 5.08-4.98 (1H, m), 3.62 (3H, s), 2.68-2.54 (1H, m), 2.48-2.35 (1H, m), 2.08-1.94 (2H, m), 1.90-1.79 (2H, m), 1.60-1.40 (4H, m), 1.28 (3H, s); MS 313 (M+Na) $^+$.

30 **Ejemplo 66:** Ácido *trans*-4-[4-[6-(Aminocarbonil)-3-metilpirazin-2-il]fenil]ciclohexanocarboxílico



35 Se agregó hidróxido de litio monohidrato (42 mg, 1.00 mmol) a una solución en agitación de *trans*-4-[4-[6-(aminocarbonil)-3-metilpirazin-2-il]fenil]ciclohexanocarboxilato de metilo (Ejemplo 65, 71 mg, 0.20 mmol) en MeOH

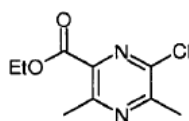
(2 mL), THF (1 mL) y agua (0.5 mL). Después de 16 horas la mezcla de reacción fue concentrada in vacuo y purificada por HPLC en fase reversa (columna 150 mm x 21mm Fenomenex empacada con sílica Luna 10u C18, eluyendo con acetonitrilo/agua 5-95%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (6 mg, 9%); ¹H RMN δ 9.01 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.70 (2H, d), 7.40 (2H, d), 2.70-2.50 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.37-2.25 (1H, m), 2.10-2.00 (2H, m), 1.95-1.85 (2H, m), 1.65-1.40 (4H, m); MS 340.

Ejemplos 67 a 70

Otros compuestos que han sido preparados por procesos análogos a los descritos aquí son ácido 2-(4'-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2'-metilbifenil-4-il)acético; ácido 2-(4-(4-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)naftalen-1-il)fenil)acético; ácido 2-(4'-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2'-cianobifenil-4-il)acético y ácido 2-(4'-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-3',5'-difluorobifenil-4-il)acético.

Preparaciones alternativas

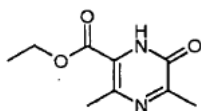
Intermediario 1-4: 6-cloro-3,5-dimetilpirazin-2-carboxilato de etilo



Una suspensión del Intermediario 1-5 (268 g, 1365.93 mmol) en oxiclورو de fósforo (1273 mL, 13659.31 mmol) fue calentada a 90°C bajo nitrógeno durante 1 hora y luego enfriada a temperatura ambiente. La reacción fue agregada cuidadosamente a agua (6 L) con agitación vigorosa blandiendo la temperatura entre 17°C y 20°C. La mezcla fue extraída entonces con DCM (5 x 2.5 L), lavada con agua salmuera saturada y secada sobre MgSO₄ y evaporada para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 0 a 25% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el compuesto del título (227 g, 77%) en forma de un aceite amarillo que solidificó por reposo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (3H, t), 2.68 (3H, s), 2.77 (3H, s), 4.46 (2H, q); m/z 215 (M+H)⁺.

Intermediario 1-5: 6-hidroxi-3,5-dimetilpirazin-2-carboxilato de etilo



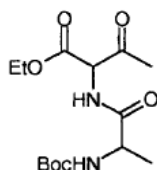
Una solución de ácido clorhídrico 2M en 1,4-dioxano (1177 mL, 4709.97 mmol) fue agregada al Intermediario 1-6 (745 g, 2354.99 mmol) y agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se calentó a 40°C durante 40 minutos adicionales. Se agregó entonces lentamente piridina (6500 mL) y luego la reacción fue calentada a 80°C durante 2 horas en la presencia de aire. La reacción se dejó entonces enfriar a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad para generar un aceite viscoso. Este fue suspendido en DCM (2.5 L) y se lavó con agua (1.5 L). El DCM fue secado entonces sobre MgSO₄, filtrado y concentrado para generar un semisólido de color naranja, el cual fue titulado con EtOAc/isohexano 1:1 (250 mL) para generar 6-hidroxi-3,5-dimetil-1,4-dihidropirazin-2-carboxilato de etilo (127 g, 27.1 %) en forma de un sólido de color crema. Los licores madre fueron purificados entonces por cromatografía instantánea en sílica (gradiente desde 20% de acetato de etilo/isohexano a 80% de acetato de etilo/isohexano). Las fracciones que contenían el producto deseado fueron concentradas y el residuo fue triturado con un volumen pequeño de EtOAc/isohexano 1:1 para generar el compuesto del título (9.00 g, 1.948 %).

Se agregó dióxido de manganeso (150 g) a una suspensión de 6-hidroxi-3,5-dimetil-4,5-dihidropirazin-2-carboxilato de etilo (121 g, 610.44 mmol) en DCM (1.8 L) a temperatura ambiente dando lugar a una exoterma de 2°C. La reacción fue agitada durante 10 minutos y luego se calentó a 35°C durante 1 hora. La reacción fue incompleta de tal manera que se agregaron 115 g de dióxido de manganeso adicionales y la reacción se agitó durante 1 hora a 35°C y luego se agitó para enfriar a temperatura ambiente. La reacción fue filtrada a través de un corto lecho de sílica y lavada exhaustivamente con 2L de EtOAc/isohexano 1:1 y finalmente 2 x 2 L de EtOAc. Las fracciones fueron combinadas entonces y reducidas in vacuo para dar un sólido de color naranja, el cual fue convertido en una suspensión en 300 mL de EtOAc/isohexano 1:1, filtrado y lavado en isohexano para generar el compuesto del título (87 g, 72.6 %) en forma de un sólido color naranja.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.31 (3H, t), 2.35 (3H, s), 2.50 (3H, s), 4.31 (2H, q), 11.93 (1H, s); m/z 197 (M+H)⁺

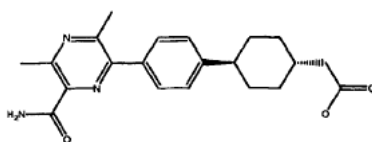
El Intermediario 1-6 también puede ser preparado mediante el procedimiento siguiente:

Intermediario 1-6: 2-(2-(tert-butoxicarbonilamino)propanamido)-3-oxobutanoato de etilo



Una solución de 4-metilmorfolina (900 g) en THF (15 L) fue agregada a ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)propanoico (1690 g, 8933.17 mmol). La mezcla fue enfriada a -25°C y se agregó cloroforniato de isobutilo (1.164 L, 8933.17 mmol). Después de 20 minutos se agregó el segundo equivalente de 4-metilmorfolina (900 g) seguido por sal de tosilato de 2-amino-3-oxobutanoato de etilo (véase J-P. Genet et al, Eur. J. Org. Chem., 2004, 3017-3026) (2700 g, 8507.78 mmol) suspendido en THF (2.5 L). La mezcla fue agitada a -25°C durante 30 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue detenida con agua (15 L), extraída con EtOAc (3 x 5 L) y los extractos combinados fueron lavados con salmuera saturada al 50% (5 L). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada para generar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica con gradiente de elución de 50 a 80% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para generar el 2-(2-(tert-butoxicarbonilamino)propanamido)-3-oxobutanoato de etilo (1850 g, 68.7 %).

Ejemplo 1: Ácido 2-((1r,4r)-4-(4-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)ciclohexil)acético

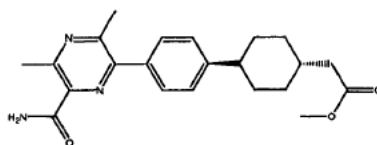


Se agregó hidróxido de potasio pulverizado (2.81 g, 50.10 mmol) en una porción al Intermediario 1-8 (6.37 g, 16.70 mmol) en tert-butanol (150 mL) a 40°C bajo nitrógeno. La suspensión resultante fue agitada a 40°C durante 20 minutos. Se formó un precipitado espeso de tal manera que la reacción fue detenida con ácido acético (4.78 mL, 83.49 mmol) en etanol (100.0 mL) y la solución resultante fue agitada durante 20 minutos adicionales antes de ser evaporada hasta sequedad. El sólido resultante fue sometido a partición entre agua (500 mL) y EtOAc (500 mL). La capa acuosa mostró un pH=4~5. La capa orgánica fue separada y la acuosa reextraída con EtOAc (2 x 250 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (100 mL), secadas sobre MgSO₄ y evaporadas in vacuo para dar el producto crudo. Este fue recristalizado desde etanol caliente (250 mL) para dar un sólido amarillo el cual fue lavado con éter (100 mL) y secado bajo vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (4.82 g, 79 %).

[¹H RMN (400.132 MHz, DMSO) δ 1.09 - 1.19 (2H, m), 1.46 - 1.57 (2H, m), 1.70 - 1.78 (1H, m), 1.81 - 1.87 (4H, m), 2.15 (2H, d), 2.58 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.29 (1H, s), 7.36 (2H, d), 7.57 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.98 (1H, s), 11.98 (1H, s)].

Se determinó un punto de fusión con un valor de inicio de aproximadamente 225°C para el ácido {trans-4-[4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil} acético.

Intermediario 1-8: 2-((1s,4s)-4-(4-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)ciclohexil) acetato de metilo



Una solución de 6-cloro-3,5-dimetilpirazin-2-carboxamida (véase Intermediario 21-4) (3.15 g, 16.97 mmol), 2-((1s,4s)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohexil) acetato de metilo (véase Intermediario 64-8) (6.08 g, 16.97 mmol) y fosfato de tripotasio (4.32 g, 20.37 mmol) en DME (120 mL), etanol (75 mL) y agua (30.0 mL) fue desgasificada antes de la adición de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (0.698 g, 0.85 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C, bajo nitrógeno, y se dejó en agitación durante la noche por 16 horas. La mezcla de reacción fue dejada en enfriamiento a temperatura ambiente y luego evaporada. El producto crudo fue sometido a partición entre agua (250 mL) y EtOAc (250 mL). El catalizador fue filtrado de la mezcla bifásica. La fase orgánica fue separada y lavada con salmuera (100 mL), secada (Na₂SO₄) y evaporada. El producto crudo fue

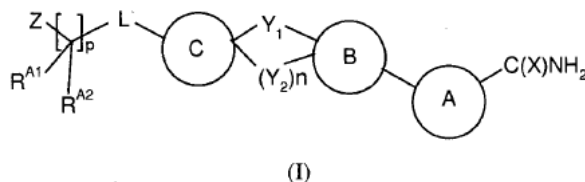
ES 2 535 083 T3

purificado por cromatografía instantánea en sílica, con gradiente de elución de 5 a 90% de EtOAc en isohexano sobre una columna de 330 g de sílice. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta sequedad para genera el compuesto del título (6.47 g, 100 %) en forma de un sólido amarillo.

5 [¹H RMN (400.132 MHz, DMSO) δ 1.10 - 1.21 (2H, m), 1.46 - 1.56 (2H, m), 1.73 - 1.86 (5H, m), 2.25 (2H, d), 2.58 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.28 (1H, s), 3.60 (3H, s), 7.35 (2H, d), 7.58 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.97 (1H, s); HPLC tR= 2.53 min.]

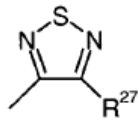
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo,

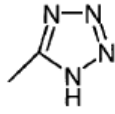


en donde

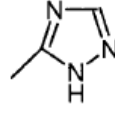
- 5 el Anillo A es 2,6-pirazindiilo sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-3C)alquilo, (2-3C)alquenoilo, (2-3C)alquinilo, (1-2C)alcoxi, metoximetilo, amino y ciano lineales;
- X es =O o =S;
- 10 el Anillo B es 1,4-fenileno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, amino, ciano, (1-4C)alquilo, (2-3C)alquenoilo, (2-3C)alquinilo, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo;
- Y_1 es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C o Y_1 es -O-, -S- o -NRa- en donde Ra es hidrógeno o (1-4C)alquilo;
- 15 Y_2 es $-(CH_2)_r-$ en donde r es 2 o 3, e Y_2 está enlazado al mismo átomo de carbono que Y_1 en el Anillo C e Y_2 está enlazado a un átomo de carbono adyacente a Y_1 en el Anillo B;
- n es 0 o n es 1 cuando Y_1 es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C y cuando el Anillo B es 1,4-fenileno y el Anillo C es (4-6C)cicloalcano, de manera que se forma un sistema de anillo espiro de 5 o 6 miembros y el Anillo C es trienlazado;
- 20 El Anillo C es un anillo o sistema de anillo dienlazado (excluyendo enlaces a través de los mismos átomos o adyacentes) escogido de entre (4-6C)cicloalcano, (7-10C)bicicloalcano y (8-12C)tricicloalcano cada uno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible, incluyendo el átomo de carbono de anillo que porta el grupo que contiene Z, por un sustituyente seleccionado de entre hidroxilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo;
- 25 o el Anillo C es un anillo o sistema de anillo dienlazado (excluyendo enlaces a través de los mismos enlaces o adyacentes) seleccionado de entre fenileno, piridindiilo, piperidinadiilo Enlazado en N a Y_1 , piperazinediilo, furandiilo, tiofendiilo, pirroldiilo, oxazoldiilo, tiazoldiilo, imidazoldiilo, isoxazoldiilo, isotiazoldiilo, pirazoldiilo y azabiciclo[3.1.0]hexanodiilo;
- 30 cada uno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de entre fluoro, cloro, bromo, ciano, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo;
- L es un enlace directo al Anillo C, -O-, -S- o -NH-;
- p es 0 (cuando L es un enlace directo), 1 o 2 y cuando p es 1 o 2 R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente hidrógeno o (1-4C)alquil o R^{A1} y R^{A2} están enlazados entre sí para formar un anillo (3-6C)espiroalquilo;
- 35 Z es carboxi o un imitador o bioisótero del mismo, hidroxilo o -CONRbRc en donde Rb y Rc son seleccionados independientemente de entre hidrógeno y (1-4C)alquilo, grupo alquilo (1-4C) que puede ser sustituido opcionalmente por carboxi o un imitador o bioisótero del mismo;
- y en donde cualquier átomo de carbono en un grupo que contiene(1-3C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-4C)alquil o (1-4C)alcoxi lineales definidos más arriba puede ser sustituido opcionalmente por hasta 3 átomos de flúor;
- 40 en donde un imitador o un bioisótero de un grupo carboxi es seleccionado de entre $-SO_3H$, $-S(O)_2NHR^{13}$, $S(O)_2NHC(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{13}$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NHCN$, $-CH(CF_3)OH$, $C(CF_3)_2OH$, $-P(O)(OH)_2$ y grupos de la subfórmula (a)-(i') más abajo



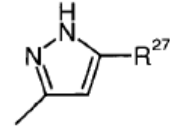
(a)



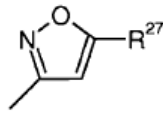
(b)



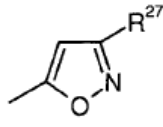
(c)



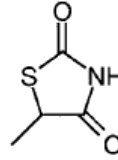
(d)



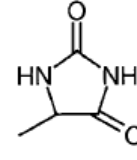
(e)



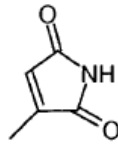
(f)



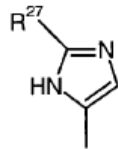
(g)



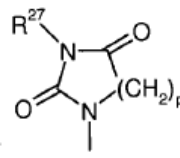
(h)



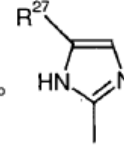
(i)



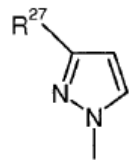
(j)



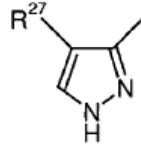
(k)



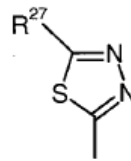
(l)



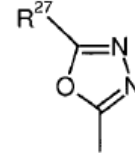
(m)



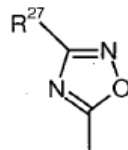
(n)



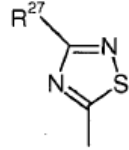
(o)



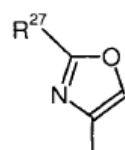
(p)



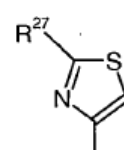
(q)



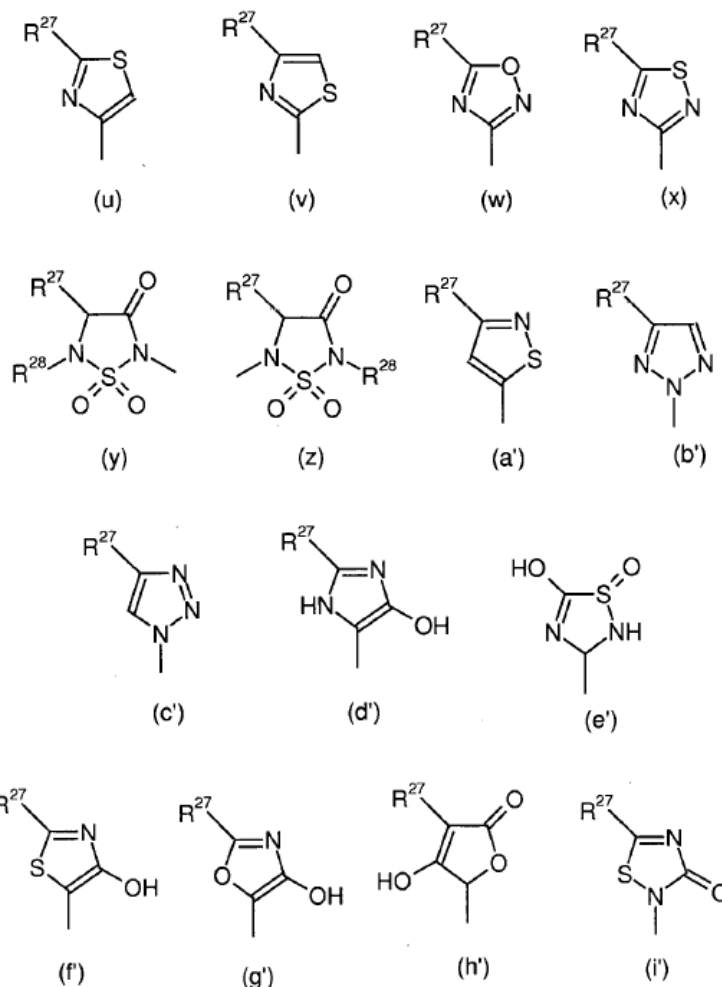
(r)



(s)



(t)



5 en donde cuando p en la subfórmula (k) es 1 o 2, R^{27} y R^{28} son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, (1-6C)alcoxi, tiol, (1-6C)alquiltio, $-C(O)R^{29}$, $-S(O)R^{30}$, $-SO_2R^{31}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NHCN$, halógeno y trihalometilo, donde R^{29} , R^{30} y R^{31} son $-OR^{34}$, (1-6C)alquilo, $-NR^{32}R^{33}$ o trihalometilo, R^{32} y R^{33} son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, (1-6C)alquilo, $-SO_2R^{34}$ y $-COR^{35}$, donde R^{35} es (1-6C)alquilo o trihalometilo, y R^{34} es hidrógeno, (1-6C)alquilo o trihalometilo y R^{13} es seleccionado de entre hidrógeno, (1-6C)alquilo, hidroxilo, halo, amino, ciano, ((1-3C)alquilo)CONH-, carboxi, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alcoxicarbonilo, carbamoilo, N-((1-6C)alquilo)carbamoilo, halo((1-6C)alquilo) (tal como trifluorometilo), (1-6C)alquilsulfonyl o (1-6C)alquilsulfinilo;

10 y en donde un profármaco del mismo es un éster de un grupo carboxi seleccionado de entre un (1-6C)alquiléster, un (1-6C)alcoximetiléster, un (1-6C)alcanoiloximetiléster, un ftalidiléster, un (3-8C)cicloalcoxicarbonilo(1-6C)alquiléster, un 1,3-dioxolan-2-ilmetiléster, un (1-6C)alcoxicarboniloxietiléster, un aminocarbonilmetiléster y una versión mono- o di-N-((1-6C)alquilo) de un aminocarbonilmetil éster.

15 2. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el Anillo A es 2,6-pirazindilo, sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-3C)alquilo, (2-3C)alqueno, (2-3C)alquino, (1-2C)alcoxi, metoximetilo, amino y ciano lineales;

X es =O o =S;

20 el anillo B es 1,4-fenileno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, amino, ciano, (1-4C)alquilo, (2-3C)alqueno, (2-3C)alquino, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo;

Y_1 es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C o Y_1 es $-O-$, $-S-$ o $-NRa-$ en donde Ra es hidrógeno o (1-4C)alquilo;

Y_2 es $-(CH_2)_r-$ en donde r es 2 o 3, e Y_2 está enlazado al mismo átomo de carbono que Y_1 en el Anillo C e Y_2 está enlazado a un átomo de carbono adyacente a Y_1 en el Anillo B;

n es 0 o n es 1 cuando Y_1 es un enlace directo entre el Anillo B y el Anillo C y cuando el Anillo B es 1,4-fenileno y el Anillo C es (4-6C)cicloalcano, de manera que se forma un sistema de anillo espiral de 5 o 6 miembros;

5 el Anillo C es un anillo o sistema de anillo dienlazado (excluyendo enlaces a través de los mismos átomos o adyacentes) escogido de entre (4-6C)cicloalcano, (7-10C)bicicloalcano y (8-12C)tricicloalcano cada uno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible, incluyendo el átomo de carbono de anillo que porta el grupo que contiene Z, por un sustituyente seleccionado de entre, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo;

10 o el Anillo C es un anillo o sistema de anillo dienlazado (excluyendo enlaces a través de los mismos enlaces o adyacentes) seleccionado de entre fenileno, piridindiilo, piperidinadiilo Enlazado en N a Y_1 , furandiilo, tiofendiilo, pirroldiilo, oxazoldiilo, tiazoldiilo, imidazoldiilo, isoxazoldiilo, isotiazoldiilo y pirazoldiilo;

cada uno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de entre fluoro, cloro, bromo, ciano, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo;

15 L es un enlace directo al Anillo C, -O-, -S- o -NH-;

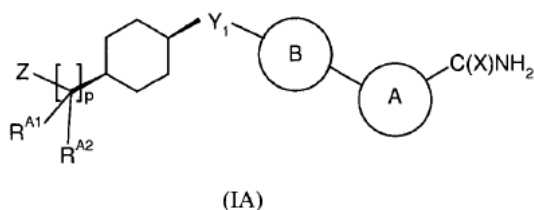
p es 0, 1 o 2 y cuando p es 1 R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente hidrógeno o (1-4C)alquil o R^{A1} y R^{A2} están enlazados entre sí para formar un anillo (3-6C)espiroalquilo;

20 Z es carboxi o un imitador o bioisótero del mismo, hidroxilo -CONR^bR^c en donde R^b y R^c son seleccionados independientemente de entre hidrógeno y (1-4C)alquilo, grupo alquilo (1-4C) que puede ser sustituido opcionalmente por carboxi o un imitador o bioisótero del mismo;

y en donde cualquier átomo de carbono en un grupo que contiene(1-3C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-4C)alquil o (1-4C)alcoxi lineales definidos más arriba puede ser sustituido opcionalmente por hasta 3 átomos de flúor;

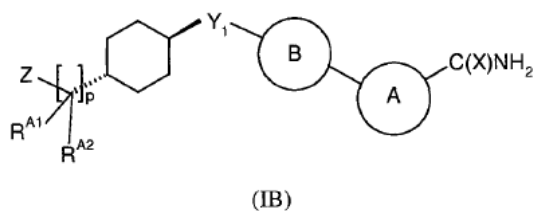
en donde una imitación o un bioisótero del grupo carboxi es como se define en la reivindicación 1.

25 3. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, compuesto que es un compuesto de la fórmula (IA):



en donde X, El Anillo A, El Anillo B, Y_1 , p , R^{A1} , R^{A2} y Z son como se define en la reivindicación 1 o 2.

4. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, compuesto que es un compuesto de la fórmula (IB)



30

en donde X, El Anillo A, El Anillo B, Y_1 , p , R^{A1} , R^{A2} y Z son como se define en la reivindicación 1 o 2.

5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde X es =O;

el Anillo A es 2,6-pirazindiilo sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-3C)alquilo, (2-3C)alqueno, (2-3C)alquino, (1-2C)alcoxi, metoximetilo, amino y ciano lineales;

5 el Anillo B es 1,4-fenileno sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, amino, ciano, (1-4C)alquilo, (2-3C)alqueno, (2-3C)alquino, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo;

el Anillo C es 1,4-ciclohexano;

n es 0 e Y_1 es un enlace directo o Y_1 es -O-;

L es un enlace directo;

10 p es 1 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno hidrógeno;

Z es carboxi, un grupo tetrazol, -C(O)NHS(O)₂Me, hidroxilo o -CONR_bR_c en donde R_b y R_c son seleccionados independientemente de entre hidrógeno y (1-4C)alquilo, grupo alquilo (1-4C) que puede ser sustituido opcionalmente por carboxi; y en donde cualquier átomo de carbono en un grupo que contiene(1-3C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxi lineales definidos más arriba puede ser sustituido opcionalmente por hasta 3 átomos de flúor.

15 6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el Anillo A es 2,6-pirazindiilo sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes lineales (1-3C) alquilo.

20 7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo, como se reivindica en la reivindicación 5, en donde X=O; el Anillo A es 2,6-pirazindiilo sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes metilo; el Anillo B es 1,4-fenileno (sustituido opcionalmente sobre un átomo de carbono disponible por uno o dos sustituyentes fluoro); n es 0 e Y_1 es un enlace directo entre el Anillo B y Anillo C; p es 1 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno hidrógeno; L es un enlace directo y Z es un carboxi o un grupo tetrazol.

25 8. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o 2 seleccionado de ácido {trans-4-[4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil} acético;

3,5-Dimetil-6-[4-(trans-4-{2-[(metilsulfonil)amino]-2-oxoetil]ciclohexil}-fenil]pirazin-2-carboxamida;

6-{4-[trans-4-(2-Amino-2-oxoetil)ciclohexil]fenil}-3,5-dimetilpirazin-2-carboxamida;

N-({trans-4-[4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil}acetil)-2-metilalanina;

6-{4-[trans-4-(2-Hidroxietil)ciclohexil]fenil}-3,5-dimetil pirazin-2-carboxamida;

30 ácido (trans-4-{4-[6-Carbamoil-5-(difluorometil)-3-metilpirazin-2-il]fenil]ciclohexil}acético;

ácido {trans-4-[4-(6-Carbamoil-3-etil-5-metilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil}acético;

ácido {trans-4-[4-(6-Carbamoil-5-etil-3-metilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil}acético y

ácido {trans-4-[4-(6-Carbamoil-3-metilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil}acético;

ácido 2-((1r,4s)-5'-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-il)acético;

35 ácido (1r,4s)-5'-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno]-4-carboxílico;

ácido 2-((1r,4r)-4-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)ciclohexil)-2-metilpropanoico;

ácido 2-(1-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)pirrolidin-3-il)acético;

ácido (1R,5S,6R)-3-(4-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico

6-(4-((1r,4r)-4-((1H-Tetrazol-5-il)metil)ciclohexil)fenil)-3,5-dimetilpirazin-2-carboxamida;

40 ácido 4'-(6-Carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)bifenil-4-carboxílico;

trans-4-{4-[6-(aminocarbonil)-3-metilpirazin-2-il]fenil}-ciclohexanocarboxilato de metilo;

ácido trans-4-{4-[6-(Aminocarbonil)-3-metilpirazin-2-il]fenil]ciclo-hexanocarboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos.

9. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o 2 el cual es ácido {trans-4-[4-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil}acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 10. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o 2 el cual es ácido {trans-4-[4-(6-carbamoil-3,5-dimetilpirazin-2-il)fenil]ciclohexil}acético.
11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso como medicamento.
- 10 12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo como se reivindica en la reivindicación 11, para uso como un medicamento para tratar diabetes mellitus y/o obesidad en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.
13. El uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de una inhibición de la actividad de DGAT-1 en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.
- 15 14. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo, como se reivindica en la reivindicación 13, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de diabetes mellitus y/o obesidad en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.
- 20 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.