

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 078**

51 Int. Cl.:

C07D 285/08 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2013 PCT/JP2013/052985**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.08.2013 WO13118854**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2013 E 13746373 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2813491**

54 Título: **Derivado de cicloalcano**

30 Prioridad:

09.02.2012 JP 2012025754
27.11.2012 JP 2012259122

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2017

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi-honcho, Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es:

SHINOZUKA, TSUYOSHI;
KOBAYASHI, HIROYUKI;
SUZUKI, SAYAKA;
TANAKA, KYOSUKE;
KIMOTO, HIROKO y
DOMON, YUKI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 613 078 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

Derivado de cicloalcano

Antecedente de la invención**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un novedoso derivado de cicloalcano, una sal farmacológicamente aceptable o un hidrato del mismo, útil como agente farmacéutico, particularmente con una acción analgésica. La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para tratar y/o prevenir el dolor administrando el novedoso derivado de cicloalcano de la presente invención. La presente invención también se refiere al compuesto, a una sal farmacológicamente aceptable o a un hidrato del mismo, para tratar y/o prevenir la crisis de una enfermedad asociada con los canales de sodio. Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar y/o prevenir una enfermedad asociada a los canales de sodio administrando el novedoso derivado de cicloalcano de la presente invención.

Descripción de la técnica relacionada

15 Se conoce una diversidad de dolores, incluyendo el dolor agudo, tal como el dolor inflamatorio y el dolor nociceptivo; dolor crónico intratable tal como dolor neurogénico, dolor miogénico y fibromialgia; y dolor de la extremidad fantasma probablemente derivado de un factor psicogénico, como dolores patogénicos. Como el dolor degrada enormemente la calidad de vida de un paciente en muchos casos, la pérdida social causada por el dolor es incalculable.

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

25 La pregabalina y similares se usa actualmente como agentes terapéuticos para el dolor neurogénico, pero se informa que la pregabalina muestra una relación terapéutica eficaz de aproximadamente el 50 % basada en la autoevaluación de pacientes con neuropatía diabética dolorosa (documento no de patente 1) y, por tanto, no puede decirse que la satisfacción del paciente con el tratamiento se obtenga siempre.

30 Los canales de sodio abiertos por voltaje (Nav) son canales de iones que incluyen cada uno una subunidad α que tiene cuatro dominios y subunidades β auxiliares, habiéndose informado hasta ahora de al menos nueve subtipos de las mismas, y estos subtipos tienen respectivamente diferentes distribuciones de expresión y acciones fisiológicas para regular las funciones biológicas.

35 Los canales de sodio son una esencia de las actividades neurales, y fármacos tales como el anestésico local lidocaína, el antiarrítmico mexiletina y el antiepiléptico carbamazepina son conocidos como inhibidores para los canales de sodio. Dichos fármacos tienen, sin embargo, baja selectividad para los subtipos de Nav. Como los canales de sodio de los diferentes subtipos se expresan en músculos, en células de músculo cardíaco y en el sistema nervioso central como se muestra en la Tabla 1, surge un problema de acción adversa del fármaco causado cuando dichos fármacos se administran de forma sistémica.

[Tabla 1]

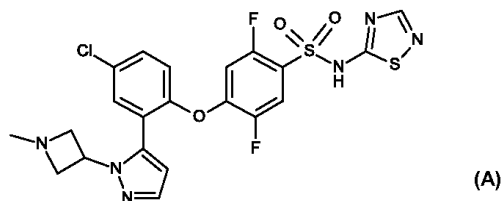
Subtipo	Sitio de expresión principal
Nav1.1	Sistema nervioso central
Nav1.2	Sistema nervioso central
Nav1.3	Sistema nervioso central
Nav1.4	Músculo esquelético
Nav1.5	Células de músculo cardíaco
Nav1.6	Sistema nervioso sensorial/motor
Nav1.7	Sistema nervioso sensorial
Nav1.8	Sistema nervioso sensorial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

40 Por otro lado, se sabe que un defecto de Nav 1.7 causa insensibilidad al dolor en seres humanos (documento no de patente 2), y como se observa una tendencia similar en ratones KO (documento no de patente 3), se considera que un inhibidor selectivo de Nav 1.7 es una diana prometedoras como agente terapéutico para diversos dolores.

45 La literatura de patente 1 se refiere a un modulador de Nav 1.7 y describe específicamente, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (A) siguiente (en el Ejemplo 811). Las características del compuesto descrito en esta literatura de patente son aquellas en las que dos anillos aromáticos están conectados a través de un átomo de oxígeno, y adicionalmente, sulfonamida N-sustituida está conectada a uno de los anillos aromáticos (grupo fenilo). El

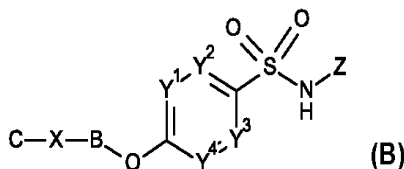
compuesto de la presente invención se diferencia de los mismos en que un cicloalcano está conectado a un anillo aromático a través de un átomo de oxígeno. La literatura de patente 1 ni describe ni sugiere la estructura del compuesto de la presente invención.

[Fórmula 1]



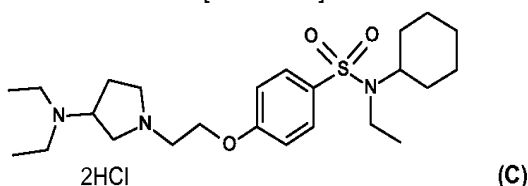
5 Específicamente, el compuesto desvelado en la literatura de patente 1 se describe en las reivindicaciones como que entra dentro de una estructura representada por la fórmula (B) siguiente. El resto B en esta estructura se define como "fenilo o Het², en el que Het² se define como un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene (a) de uno a cuatro átomos de nitrógeno, (b) un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o (c) un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y uno o dos átomos de nitrógeno". Por lo tanto, el resto B es un sustituyente aromático. La referencia de patente no desvela que este resto sea un sustituyente saturado ni que se forme un cicloalcano.

[Fórmula 2]



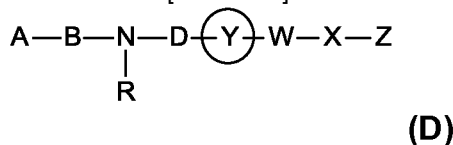
15 La literatura de patente 2 se refiere a un inhibidor del canal de calcio de tipo N y describe específicamente, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (C) siguiente (en el Ejemplo 5(11)). El compuesto descrito en esta referencia de patente tiene una estructura en la que un anillo aromático y un anillo heterocíclico saturado están conectados a través de una cadena de polimetileno(oxi). Una sulfonamida N-sustituida está enlazada a un anillo aromático (grupo fenilo), y dos sustituyentes se introducen adicionalmente en el átomo de nitrógeno de esta sulfonamida. Específicamente, la característica de este compuesto es que el átomo de nitrógeno de la sulfonamida está di-sustituido. El compuesto de la presente invención se diferencia de los mismos en que: el anillo saturado no es un anillo heterocíclico; un cicloalcano y un anillo aromático están conectados a través de un átomo de oxígeno y no a través de una cadena de polimetileno; y el resto de sulfonamida está monosustituido en su átomo de nitrógeno. La literatura de patente 2 ni describe ni sugiere el compuesto de la presente invención en absoluto.

[Fórmula 3]



No se sugiere mediante la descripción relacionada con esta estructura que sea el compuesto de la presente invención que entra dentro de una estructura representada por la fórmula (D) siguiente descrita en la reivindicaciones de la literatura de patente 2, ni que sea la estructura del compuesto de la presente invención.

[Fórmula 4]



30 [Literatura de la técnica anterior]
[Literatura de patente]

[Literatura de patente 1] documento WO2010/079443
[Literatura de patente 2] documento WO2006/038594

[Literatura no de patente]

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

[Literatura no de patente 2] Cox, J. J. y col., Nature, 2006, 444 (7121), 894-898

[Literatura no de patente 3] Nassar, M. A. y col., Proc. Natl. Acad. Sci., 2004, 101(34), 12706-12711

5 Sumario de la invención

[Problema a resolver por la invención]

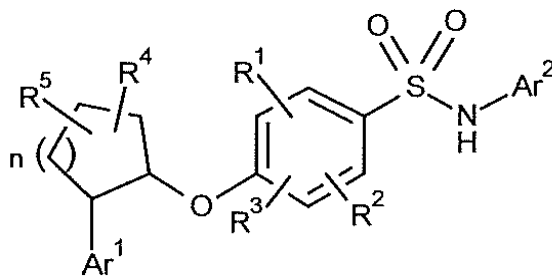
Un objetivo de la presente invención es proporcionar un inhibidor de canales de sodio que tiene una alta selectividad con altas actividades inhibitoras del dolor y está dirigido adicionalmente para reducir la acción adversa del fármaco causada por la administración sistémica, en respuesta a, por ejemplo, bajos niveles de satisfacción con agentes terapéuticos convencionales para dolor neurogénico y para las bajas actividades y selectividad de los agentes convencionales inhibidores de canales de sodio.

[Medio para resolver el problema]

Los presentes inventores han realizado previamente estudios y por consiguiente completaron la presente invención descubriendo que un compuesto representado por la fórmula (I) a continuación que tiene una estructura en que un grupo fenilo al que está conectado un grupo sulfonamida sustituido por sustituyente N-aromático, y al que está conectado un grupo alquilo cíclico que tiene un grupo aromático como sustituyente a través de un átomo de oxígeno a la posición para con respecto al grupo sulfonamida, una sal, o un hidrato del mismo, muestra excelente control del dolor y actividades inhibitoras de canales de sodio con alta selectividad.

Específicamente, la presente invención se refiere a:

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



en la que cada uno de Ar^1 y Ar^2 representa independientemente un grupo heteroarilo o un grupo arilo, cada uno de R^1 , R^2 y R^3 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 halogenado, un grupo hidroxialquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7 o un grupo ciano,

25 cada uno de R^4 y R^5 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7 o un grupo alcoxi C1-C6, y n representa un número entero de 1 a 3, y

30 en la que el grupo heteroarilo o el grupo arilo tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7, un grupo carboxi, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilamino C1-C3 y un grupo di-alquilamino C1-C3, y cuando el grupo heteroarilo o el grupo arilo tiene dos sustituyentes, los dos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

La presente invención también se refiere a lo siguiente:

(2) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en el que en la fórmula (I), cada uno de Ar^1 y Ar^2 representa independientemente un grupo heteroarilo, cada uno de R^1 , R^2 y R^3 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 halogenado o un grupo cicloalquilo C3-C7, cada uno de R^4 y R^5 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alquilo C1-C6 halogenado, y

40 el sustituyente en el grupo heteroarilo es uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7, un grupo amino, un grupo alquilamino C1-C3 y un grupo di-alquilamino C1-C3.

(3) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1) o (2), en el que el grupo

heteroarilo es un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno.

(4) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (3), en el que Ar¹ es un grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazolilo o grupo imidazolilo, que tiene opcionalmente un sustituyente.

(5) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (4), en el que Ar¹ es un grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazolilo o grupo imidazolilo, que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo amino, un grupo metilamino y un grupo dimetilamino.

(6) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (5), en el que Ar² es un grupo tiadiazolilo, grupo tiazolilo, grupo pirimidinilo, grupo isoxazolilo, grupo oxazolilo o grupo isotiazolilo, que tiene opcionalmente un sustituyente.

(7) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (6), en el que Ar² es un grupo tiadiazolilo, grupo tiazolilo, grupo pirimidinilo, grupo isoxazolilo, grupo oxazolilo o grupo isotiazolilo, que tiene opcionalmente un átomo de cloro, un átomo de flúor o un grupo metilo como un sustituyente.

(8) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (7), donde cada uno de R¹, R² y R³ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo ciano.

(9) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (8), donde cada uno de R⁴ y R⁵ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo de flúor o un grupo metilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

o

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

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

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

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

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

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

a;

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

2,6-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida;
4-[[[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzeno-
sulfonamida;

4-[[[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida;
5 5-cloro-2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida;
2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida;
4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzeno- sulfonamida;
2-fluoro-5-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida;
5-cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida;
10 4-[[[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida;
2-fluoro-5-metil-4-[[[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida; o
2,6-difluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida.

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

15 2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida;
4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida;
5-cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida;
2,6-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida;
4-[[[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida;
20 5-cloro-2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida;
2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida;
4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzeno- sulfonamida;
4-[[[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida; o
2,6-difluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida.

25 (13) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal una farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(14) Una composición farmacéutica como se define en (13), para su uso en el tratamiento y/o prevención del dolor.

30 (15) Una composición farmacéutica como se define en (13), para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o síntoma seleccionado del grupo que consiste en dolor agudo; dolor crónico; dolor causado por lesión a tejidos blandos o tejidos periféricos; neuralgia post-herpética; dolor central; dolor neuropático; migraña; dolor asociado con osteoartritis o artritis reumatoide; contusión; dolor asociado con esguince o traumatismo; espondilalgia; dolor causado por lesión a la médula espinal o el tronco encefálico; dolor de la zona lumbar; neuralgia ciática; dolor dental; síndrome de dolor miofascial; dolor de la sección perineal; dolor por gota; dolor cardiaco; dolor muscular; dolor ocular; dolor inflamatorio; dolor orofacial; dolor abdominal; dismenorrea; dolor de parto o dolor asociado con endometriosis; dolor somático; dolor asociado con lesión nerviosa o radicular; amputación; tic doloroso; dolor asociado con neuroma o vasculitis; dolor causado por neuropatía diabética o dolor neuropático periférico diabético; dolor causado por neuropatía inducida por quimioterapia; prosopalgia atípica; dolor de la zona lumbar neuropático; neuralgia del trigémino; neuralgia occipital; mielómero o neuralgia intercostal; neuralgia asociada a VIH; neuralgia asociada a SIDA; hiperalgesia; dolor por quemadura térmica; dolor idiopático; dolor causado por quimioterapia; neuralgia occipital; dolor psicogénico; dolor asociado con cálculos biliares; dolor neuropático o no neuropático asociado con cáncer; dolor de la extremidad fantasma; dolor abdominal funcional; cefalea; cefalea por tensión aguda o crónica; cefalea sinusal; cefalea en racimos; dolor de la articulación temporomandibular; dolor del seno maxilar; dolor causado por espondiloartritis anquilosante; dolor postoperatorio; dolor por cicatrización; dolor no neuropático crónico; fibromialgia; esclerosis lateral amiotrófica; epilepsia (particularmente, epilepsia parcial, crisis parciales por epilepsia en adultos y crisis parcial de un paciente epiléptico); y trastorno de ansiedad generalizada y síndrome de piernas inquietas.

(16) Una composición farmacéutica como se define en (13), para el su uso en el tratamiento y/o prevención del dolor causado por neuropatía diabética.

50 (17) Una composición farmacéutica como se define en (13), para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad asociada a canales de sodio.

(18) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de (1) a (12), para su uso en el tratamiento y/o prevención del dolor.

(19) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de (1) a (12), para su uso en el tratamiento y/o prevención del dolor causado por neuropatía diabética.

55 (20) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de (1) a (12), para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad asociada a canales de sodio.

(21) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de (1) a (12), para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o síntoma seleccionado del siguiente grupo:

60 dolor agudo; dolor crónico; dolor causado por lesión a tejidos blandos o tejidos periféricos; neuralgia post-herpética; dolor central; dolor neuropático; migraña; dolor asociado con osteoartritis o artritis reumatoide; contusión; dolor asociado con esguince o traumatismo; espondilalgia; dolor causado por lesión a la médula espinal o el tronco encefálico; dolor de la zona lumbar; neuralgia ciática; dolor dental; síndrome de dolor miofascial; dolor de la sección perineal; dolor por gota; dolor cardiaco; dolor muscular; dolor ocular; dolor inflamatorio; dolor orofacial; dolor abdominal; dismenorrea; dolor de parto o dolor asociado con endometriosis;
65 dolor somático; dolor asociado con lesión nerviosa o radicular; amputación; tic doloroso; dolor asociado con

5 neuroma o vasculitis; dolor causado por neuropatía diabética o dolor neuropático periférico diabético; dolor causado por neuropatía inducida por quimioterapia; prosopalgia atípica; dolor de la zona lumbar neuropático; neuralgia del trigémino; neuralgia occipital; mielómero o neuralgia intercostal; neuralgia asociada a VIH; neuralgia asociada a SIDA; hiperalgesia; dolor por quemadura térmica; dolor idiopático; dolor causado por quimioterapia; neuralgia occipital; dolor psicogénico; dolor asociado con cálculos biliares; dolor neuropático o no neuropático asociado con cáncer; dolor de la extremidad fantasma; dolor abdominal funcional; cefalea; cefalea por tensión aguda o crónica; cefalea sinusal; cefalea en racimos; dolor de la articulación temporomandibular; dolor del seno maxilar; dolor causado por espondiloartritis anquilosante; dolor postoperatorio; dolor por cicatrización; dolor en paciente no neuropático crónico; fibromialgia; esclerosis lateral amiotrófica; epilepsia (particularmente, epilepsia parcial, crisis parciales por epilepsia en adultos y crisis parcial de un paciente epiléptico); y trastorno de ansiedad generalizada y síndrome de piernas inquietas.

[Efectos ventajosos de la invención]

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

Breve descripción de los dibujos

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

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

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

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

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

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La presente invención se describirá ahora en detalle.

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

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

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

50 En la presente memoria descriptiva, un "grupo alquilo C1-C6 halogenado" se refiere a un grupo obtenido sustituyendo un "grupo alquilo C1-C6" definido anteriormente con un "átomo de halógeno" definido anteriormente. El número de átomos de halógeno como sustituyentes no está particularmente limitado, pero la sustitución puede ser de mono-sustitución a per-sustitución. La posición de sustitución no está particularmente limitada pero la mono-sustitución está preferentemente en el átomo de carbono terminal del grupo alquilo. El grupo alquilo C1-C6 halogenado incluye, por ejemplo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo dibromometilo, un grupo fluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-yodoetilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 4-fluorobutilo y un grupo 6-yodohehexilo.

55 En la presente memoria descriptiva, un "grupo hidroxialquilo C1-C6" se refiere a un grupo obtenido sustituyendo un "grupo alquilo C1-C6" definido anteriormente con un grupo hidroxilo. La posición de sustitución del grupo hidroxilo no está

particularmente limitada, pero el átomo de carbono terminal del grupo alquilo está más preferentemente sustituido. El grupo hidroxialquilo C1-C6 incluye, por ejemplo, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxiopropilo, un grupo 4-hidroxi-butilo, un grupo 5-hidroxipentilo, un grupo 6-hidroxihexilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxiopropilo y un grupo 2-hidroxiopropilo.

5 En la presente memoria descriptiva, un "grupo alcoxi C1-C6" se refiere a un grupo formado enlazando un átomo de oxígeno al terminal de un "grupo alquilo C1-C6" definido anteriormente. El grupo alcoxi C1-C6 incluye, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentoxi, un grupo isopentoxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo neopentoxi, un grupo hexiloxi, un grupo 4-metilpentoxi, un grupo 3-metilpentoxi y un grupo 2-metilpentoxi.

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

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

20 En la presente memoria descriptiva, un "grupo alquilamino C1-C3" se refiere a un grupo amino en el que un "grupo alquilo C1-C3" definido anteriormente está enlazado a su átomo de nitrógeno. El grupo alquilamino C1-C3 incluye, por ejemplo, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino y un grupo isopropilamino.

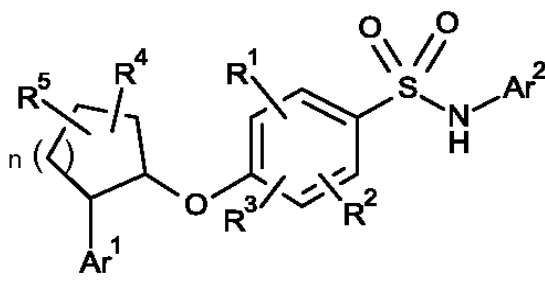
En la presente memoria descriptiva, un "grupo di-alquilamino C1-C3" se refiere a un grupo amino en el que dos "grupos alquilo C1-C3" definidos anteriormente están enlazados a su átomo de nitrógeno. Los dos grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes entre sí. El grupo di-alquilamino C1-C3 incluye, por ejemplo, un grupo dimetilamino, un grupo etilmetilamino, un grupo dietilamino, un grupo metilpropilamino, un grupo etilpropilamino, un grupo dipropilamino, un grupo isopropilmetilamino, un grupo etilisopropilamino y un grupo diisopropilamino.

En la presente memoria descriptiva, un "grupo arilo" se refiere a un sustituyente de hidrocarburo aromático e incluye, por ejemplo, un grupo fenilo y un grupo naftilo, y el grupo arilo puede estar enlazado en cualquier posición.

30 En la presente memoria descriptiva, un "grupo heteroarilo" se refiere a un sustituyente heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. El grupo heteroarilo incluye, por ejemplo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiofenilo y un grupo furanilo. Tal grupo heterocíclico aromático puede estar enlazado en cualquier posición (nótese que los nombres descritos anteriormente de los grupos se mencionan meramente como designaciones genéricas de sustituyentes pero no especifican ninguna posición de formación de enlace).

40 El compuesto de la presente invención tiene una estructura representada por la fórmula (I). Específicamente, un grupo de sulfonamida sustituida con un sustituyente N-monoaromático está enlazado a un grupo fenilo (el grupo aromático en el átomo de nitrógeno de este grupo sulfonamida se denomina como Ar²); un grupo cicloalquilo está conectado a través de un átomo de oxígeno en la posición para con respecto a la posición en la que está enlazada la sulfonamida; y un grupo aromático (denominado como Ar¹) está enlazado al átomo de carbono adyacente al átomo de carbono donde está enlazado el grupo cicloalquilo al átomo de oxígeno.

[Fórmula 6]



(I)

45 En el compuesto de fórmula (I), los dos grupos aromáticos representados por Ar¹ y Ar² pueden cada uno representar independientemente un grupo arilo (grupo hidrocarburo aromático) o un grupo heteroarilo (grupo heterocíclico

aromático). Cada uno de estos grupos aromáticos puede tener adicionalmente uno o más sustituyentes. También, el grupo fenilo al que está conectada la sulfonamida puede tener de uno a tres sustituyentes. El grupo cicloalquilo conectado a través del átomo de oxígeno al grupo fenilo al que está conectada la sulfonamida puede tener cualquiera de un tamaño de anillo de 5 a 7 miembros. Este anillo puede tener 1 o 2 sustituyentes, y cuando el anillo tiene dos de tales grupos, los dos grupos pueden ser iguales o diferentes entre sí.

El grupo aromático Ar¹ puede ser un grupo arilo, pero más preferentemente es un grupo heteroarilo. El grupo heteroarilo puede ser cualquiera de un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos. El uno o más heteroátomos son preferentemente uno o más átomos de nitrógeno.

El grupo heteroarilo de 5 miembros puede seleccionarse entre aquellos ilustrados anteriormente, pero es preferentemente un grupo que contienen únicamente uno o más átomos de nitrógeno como heteroátomos. Los ejemplos preferentes de los mismos pueden incluir un grupo pirazolilo y un grupo imidazolilo. Un grupo pirazolilo es más preferido.

La posición de conexión de tal grupo heteroarilo de 5 miembros al grupo alquilo cíclico no está particularmente limitada. En el caso de un grupo pirazolilo o un grupo imidazolilo, los ejemplos pueden incluir pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-1-ilo e imidazol-4-ilo. Entre ellos, se prefiere pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-4-ilo o similares.

El grupo heteroarilo de 6 miembros contiene preferentemente únicamente uno o más átomos de nitrógeno como heteroátomos, como en el anillo de 5 miembros. Se prefiere un grupo piridilo o un grupo piridazinilo. El sitio de unión no está limitado, pero es preferentemente piridin-4-ilo, piridin-3-ilo o piridazin-4-ilo.

Ar¹ puede tener uno o más sustituyentes y estos pueden ser 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7, un grupo amino, un grupo alquilamino C1-C3 y un grupo di-alquilamino C1-C3. Entre estos, se prefieren más un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 halogenado, un grupo amino, un grupo alquilamino C1-C3 o un grupo di-alquilamino C1-C3. Los ejemplos de tales sustituyentes pueden incluir un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo amino, un grupo metilamino y un grupo dimetilamino. El sustituyente o los sustituyentes de Ar¹ son preferentemente un grupo amino o un grupo alquilo. El grupo alquilo es preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo. El grupo alquilo puede sustituir un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono.

Los ejemplos de Ar¹ pueden incluir un grupo fenilo, un grupo 1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, un grupo 1-etil-1H-pirazol-5-ilo, un grupo 3-amino-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1H-imidazol-1-ilo, un grupo 1-metil-1H-imidazol-5-ilo, un grupo piridin-3-ilo, un grupo 2-aminopiridin-3-ilo, un grupo 2-metilpiridin-3-ilo y un grupo 2-piridazin-4-ilo. Entre estos, se prefiere un grupo fenilo, un grupo 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, un grupo 1-etil-1H-pirazol-5-ilo, un grupo 1H-pirazol-4-ilo o un grupo 3-amino-1H-pirazol-4-ilo.

De forma análoga, el grupo aromático Ar² es más preferentemente un grupo heteroarilo. El grupo heteroarilo puede ser cualquiera de un anillo de 5 o 6 miembros que contiene dos o más heteroátomos. Los ejemplos del grupo heteroarilo de 5 miembros pueden incluir un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo y un grupo oxadiazolilo. Los ejemplos del grupo heteroarilo de 6 miembros pueden incluir un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo y un grupo pirazinilo. Entre estos, se prefiere más un grupo tiadiazolilo, un grupo tiazolilo o un grupo pirimidinilo.

Ar² puede tener un sustituyente y puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7, un grupo amino, un grupo alquilamino C1-C3 y un grupo di-alquilamino C1-C3. Entre estos, se prefiere un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-C6. Tal sustituyente es un átomo de cloro, un átomo de flúor o un grupo metilo.

Los ejemplos de Ar² pueden incluir un grupo 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, un grupo 1,3-tiazol-4-ilo, un grupo pirimidin-4-ilo, un grupo 6-fluoropirimidin-4-ilo y un grupo 2-fluoropirimidin-4-ilo. Entre ellos, se prefiere más un grupo pirimidin-4-ilo.

El grupo fenilo que constituye la bencenosulfonamida puede tener de 1 a 3 sustituyentes. Los ejemplos de tales sustituyentes pueden incluir un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 halogenado, un grupo hidroxialquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7 y un grupo ciano. Entre estos, se prefiere un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alquilo C1-C6 halogenado. Son más preferidos de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo y un grupo ciano. Cuando el grupo fenilo tiene dos o más de tales grupos, los dos o más grupos pueden ser iguales o diferentes entre sí.

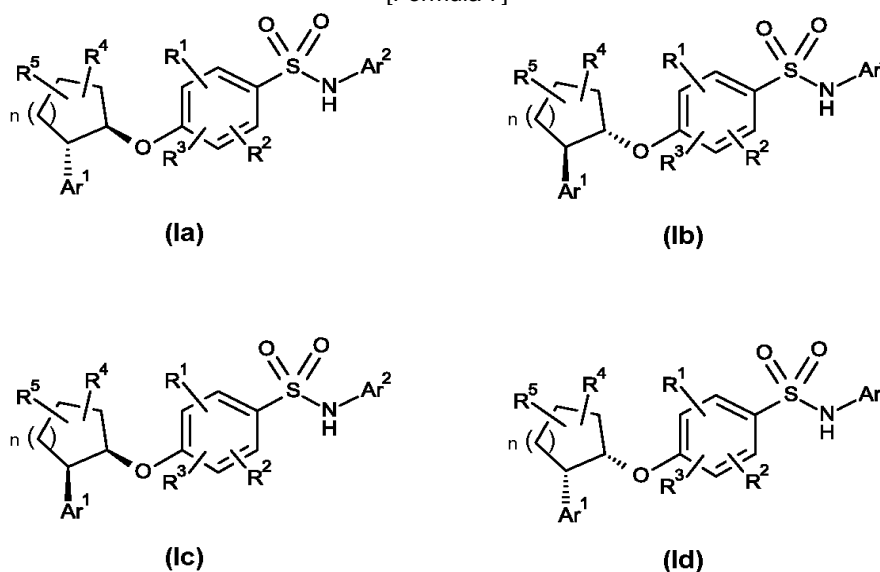
Los ejemplos del grupo fenilo opcionalmente sustituido que constituye la benceno sulfonamida pueden incluir un grupo 3-metilfenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 2,3-difluorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 2,6-difluorofenilo, un grupo 2-cloro-5-fluorofenilo, un grupo 5-cloro-2-fluorofenilo, un grupo 3-trifluorometilfenilo, un grupo 2-fluoro-3-metilfenilo, un grupo 2-fluoro-5-metilfenilo, un grupo 5-etil-2-fluorofenilo, un grupo 3-cianofenilo y un grupo 5-ciano-2-fluorofenilo. Entre estos, se prefiere un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo

5-cloro-2-fluorofenilo o un grupo 2-fluoro-3-metilfenilo (aquí, el número de posición se indica con la posición enlazada al grupo sulfonamida como 1).

El resto cicloalquilo puede ser cualquiera de un alquilo cíclico de 5 a 7 miembros pero es preferentemente alquilo cíclico de 5 o 6 miembros.

- 5 Este grupo cicloalquilo puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7 y un grupo alcoxi C1-C6. Entre estos, se prefiere un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alquilo C1-C6 halogenado. Un átomo de flúor o un grupo metilo es más preferido.
- 10 En el compuesto de la presente invención, el grupo aromático Ar¹ en el grupo cicloalquilo y el resto feniloxi que tiene el grupo sulfonamida se sustituye en átomos de carbono adyacentes para formar los siguientes cuatro isómeros que tienen una relación diastereoisomérica, todos los cuales están incluidos en la presente invención. Entre estos, la conformación más preferida es la de (Ib).

[Fórmula 7]



- 15 El presente compuesto representado por la fórmula (I) puede estar en forma de una sal farmacológicamente aceptable si se desea. Una sal farmacológicamente aceptable significa una sal que no es altamente tóxica pero puede usarse como un producto farmacéutico. Puede cambiarse el presente compuesto representado por la fórmula (I) en forma de una sal provocando una reacción entre el compuesto y un ácido si este tiene un grupo básico.

- 20 Los ejemplos de sales basadas en un sustituyente básico y un grupo heteroarilo básico incluyen sales de hidrácidos halogenados, tales como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato; sales de ácido inorgánico, tales como clorhidrato, nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; sulfonatos de alcano inferior, tales como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato; arilo sulfonatos, tales como benzenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales de ácidos orgánicos, tales como acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, oxalato y maleato; y sales de aminoácidos, tales como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato y aspartato.
- 25 Entre estos, preferentemente, se usan sales de ácidos inorgánicos o aril sulfonatos, y más preferentemente, clorhidrato, benzenosulfonato o p-toluenosulfonato.

- Los ejemplos de sales basadas en un sustituyente ácido incluyen sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio, sal de potasio y sal de litio; sales de metal alcalinotérreo, tales como sal de calcio y sal de magnesio; sales de metales, tales como sal de aluminio y sal de hierro; sales inorgánicas, tales como sal de amonio; sales de amina de sales orgánicas, tales como sal de t-octilamina, sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de glucosamina, sal de alquil éster de fenilglicina, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de guanidina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de dicitlohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina, sal de cloroprocaina, sal de procaina, sal de dietanolamina, sal de N-bencilfenetilamina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio, sal de tris(hidroximetil)aminometano; y sales de aminoácido, tales como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato y aspartato.
- 30
- 35

Cuando el compuesto representado por la fórmula (I) se deja reposar al aire o se recristaliza, este puede absorber humedad para tener agua absorbida, por lo que puede haber cambiado a un hidrato, y tales hidratos también están incluidos en las sales de la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo algunas veces absorbe un disolvente de un tipo dado, por lo que puede haber cambiado a un solvato, y tal solvato también está incluido en la sal de la presente invención.

5 El compuesto representado por la fórmula (I) tiene átomos de carbono asimétricos en su molécula y por tanto incluye isómeros ópticos. Estos isómeros y mezclas de estos isómeros están todos representados por una sola fórmula, es decir, la fórmula (I). Por consiguiente, isómeros ópticos individuales del compuesto representado por la fórmula (I) y mezclas de estos isómeros ópticos cualquier proporción están todos incluidos en el alcance de la presente invención.

10 Un isómero óptico como se ha descrito anteriormente puede obtenerse sintetizando el compuesto de acuerdo con la presente invención usando un compuesto de partida ópticamente activo o usando el enfoque de síntesis asimétrica o inducción asimétrica. Como alternativa, un isómero óptico pueden obtenerse mediante aislamiento desde el compuesto sintetizado de acuerdo con la presente invención usando un procedimiento de resolución óptica general o, por ejemplo, un procedimiento de separación usando un vehículo ópticamente activo.

15 El compuesto de la presente invención también puede contener, en una proporción no natural, uno o más isótopos atómicos de uno o más de los átomos que constituyen tal compuesto. Los ejemplos de uno o más isótopos atómicos incluyen deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) y carbono-14 (^{14}C). Además, el compuesto puede radiomarcarse con un radioisótopo, tal como tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Tal compuesto radiomarcado es útil como agente terapéutico o preventivo, reactivos para investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes para el diagnóstico por imágenes *in vivo*. Todas las variantes isotópicas del presente compuesto están incluidas en el alcance de la presente invención independientemente de si son radioactivas o no.

20 El presente compuesto representado por la fórmula (I) y una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene excelentes actividades inhibitoras del canal 1.7 de sodio abierto por voltaje (Nav 1.7) y tiene excelente selectividad de subtipo y, por tanto, tiene un excelente efecto de alivio del dolor, así como que muestra excelentes actividades inhibitoras de los canales de sodio en animales de sangre caliente (preferentemente mamíferos incluyendo seres humanos).

25 Por consiguiente, el presente compuesto y una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene excelente eficacia de tratamiento y/o eficacia preventiva para las siguientes enfermedades o síntomas: dolor causado por neuropatía diabética; dolor agudo; dolor crónico; dolor causado por lesión de tejidos blandos o tejidos periféricos; dolor nervioso post-herpético; dolor central; dolor neuropático; migraña; dolor asociado con osteoartritis o artritis reumatoide; contusión; dolor asociado con esguince o traumatismo; espondialgia; dolor causado por lesión a la médula espinal o el tronco encefálico; dolor de la zona lumbar; neuralgia ciática; dolor dental; síndrome de dolor miofascial; dolor de la sección perineal; dolor por gota; dolor cardiaco; dolor muscular; dolor ocular; dolor inflamatorio; dolor orofacial; dolor abdominal; dismenorrea; dolor de parto o dolor asociado con endometriosis; dolor somático; dolor asociado con lesión nerviosa o radicular; amputación; tic doloroso; dolor asociado con neuroma o vasculitis; dolor causado por neuropatía diabética o dolor neuropático periférico diabético; dolor causado por neuropatía inducida por quimioterapia; prosopalgia atípica; dolor de la zona lumbar neuropático; neuralgia del trigémino; neuralgia occipital; mielómero o neuralgia intercostal; neuralgia asociada a VIH; neuralgia asociada a SIDA; hiperalgesia; dolor por quemadura térmica; dolor idiopático; dolor causado por quimioterapia; neuralgia occipital; dolor psicogénico; dolor asociado con cálculos biliares; dolor neuropático o no neuropático asociado con cáncer; dolor de la extremidad fantasma; dolor abdominal funcional; cefalea; cefalea por tensión aguda o crónica; cefalea sinusal; cefalea en racimos; dolor de la articulación temporomandibular; dolor del seno maxilar; dolor causado por espondilitis anquilosante; dolor postoperatorio; dolor por cicatrización; dolor no neuropático crónico, fibromialgia y similares.

Puede esperarse que el presente compuesto muestre adicionalmente excelente eficacia de tratamiento y/o eficacia preventiva para disuria, esclerosis múltiple, cistitis intersticial, síndrome de cistalgia, síndrome del colon irritable, pulso irregular, miotonía, entumecimiento, infarto cerebral y similares.

45 El presente compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede administrarse de diversas formas. Ejemplos de vías de administración incluyen administración oral usando comprimidos, cápsulas, gránulos, emulsiones, píldoras, polvos, jarabes (soluciones) y similares, y administración parenteral usando inyecciones (intravenosa, intramuscular, subcutánea o administración intraperitoneal), infusiones por goteo, supositorios (administración rectal) y similares. Estas diversas formulaciones pueden prepararse como productos de fármaco de acuerdo con los procedimientos habitualmente empleados seleccionando apropiadamente y usando auxiliares generalmente usados en el campo de la formulación farmacéutica, tales como excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes aromatizantes, auxiliares de disolución, agentes de suspensión y agentes de recubrimiento, a añadirse a un ingrediente activo.

55 Cuando se usa como un comprimido, ejemplos de un vehículo útil incluyen excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, una solución de glucosa, una solución de almidón, una solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato potásico y polivinilpirrolidona; disgregantes tales como almidón seco, alginato sódico, agar en polvo, laminarano en polvo, hidrogenocarbonato sódico, carbonato cálcico, éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán, lauril sulfato sódico, monoglicérido esteárico, almidón y lactosa;

- inhibidores de la disgregación tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao y aceite hidrogenado; potenciadores de la absorción tales como sal de amonio cuaternario y lauril sulfato sódico; humectantes tales como glicerina y almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silicio coloidal; y lubricantes tales como talco purificado, estearato, ácido bórico en polvo y polietilenglicol. Además, pueden prepararse comprimidos que
- 5 tienen un recubrimiento general, por ejemplo, comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con gelatina, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con película, comprimidos con doble capa y comprimidos con múltiples capas, según lo necesario.
- Cuando se usa como una píldora, ejemplos de un vehículo útil incluyen excipientes tales como glucosa, lactosa, manteca de cacao, almidón, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; aglutinantes tales como goma arábiga en
- 10 polvo, tragacanto en polvo, gelatina y etanol; y disgregantes tales como laminarano y agar.
- Cuando se usa como un supositorio, puede usarse una amplia gama de vehículos convencionalmente conocidos en este campo, y los ejemplos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina y glicéridos semi-sintéticos.
- Cuando se usa como una inyección, las formulaciones pueden prepararse como una solución, una emulsión o una
- 15 suspensión. Esta solución, emulsión o suspensión preferentemente está esterilizada y es isotónica con la sangre. El disolvente usado para producir estas soluciones, emulsiones y suspensiones no está particularmente limitado siempre que pueda usarse como un diluyente para uso médico, y ejemplos del disolvente incluyen agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado y ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán. En este caso, puede incluirse una cantidad suficiente de cloruro sódico, de glucosa o de glicerina en la formulación para
- 20 preparar una solución isotónica, y también pueden incluirse auxiliares de disolución generales, tampones, agentes calmantes y similares.
- Además, pueden añadirse agentes colorantes, conservantes, perfumes, agentes aromatizantes, edulcorantes y similares a las formulaciones mencionadas anteriormente si fuera necesario. Además, también puede añadirse otros agentes farmacéuticos.
- 25 La cantidad de compuesto de ingrediente activo contenida en las formulaciones no está particularmente limitada, sino que se selecciona de forma amplia y apropiada, y es generalmente del 0,5 al 70 % en peso y preferentemente del 1 al 30 % en peso de la composición completa.
- La dosis varía dependiendo de los síntomas, edad y similares de un paciente (un animal de sangre caliente, en particular, un ser humano). En el caso de administración oral, una dosificación diaria para un adulto es de un límite inferior de 0,1 mg (preferentemente de 1 mg y más preferentemente de 10 mg) hasta un límite superior de 2000 mg
- 30 (preferentemente 100 mg), que se administra dividida como 1 a 6 dosis dependiendo de los síntomas.
- El presente compuesto representado por la fórmula (I) puede producirse de acuerdo con los procedimientos A a C que se describen más adelante. El compuesto representado por la fórmula (V) puede producirse de acuerdo con los procedimientos D a H.
- 35 Los disolventes usados en las reacciones de las etapas respectivas de los procedimientos A a K siguientes no están particularmente limitados siempre y cuando no inhiban las reacciones pero disuelvan en cierto grado los compuestos implicados en las reacciones. Los disolventes se seleccionan entre, por ejemplo, el grupo que consiste en los siguientes disolventes. Como alternativa, los disolventes pueden ser mezclas de los mismos. El grupo de disolventes que pueden usarse consiste en hidrocarburos, tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo, ligroína y ciclohexano; amidas, tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona y triamida hexametilfosfórica; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano y dimetil éter de dietilenglicol; alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, t-butanol, isoamil alcohol, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metil cellosolve; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; sulfonas, tales como sulfolano; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo y isobutironitrilo; ésteres, tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; cetonas, tales como acetona, metil etil cetona, 4-metil-2-pentanona, metil isobutil cetona, isoforona y ciclohexanona; compuestos de nitro, tales como nitro etano y nitro benceno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, diclorobenceno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido butírico y ácido trifluoroacético; y
- 40 45 50 agua.
- Los ejemplos de bases usadas en las reacciones descritas más adelante incluyen carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de litio y carbonato de cesio; hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico e hidrogenocarbonato de litio; hidruros de metal alcalino, tales como hidruro de litio, hidruro sódico e hidruro potásico; hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de bario e hidróxido de litio; bases inorgánicas de fluoruros de metal alcalino, tales como fluoruro sódico y fluoruro potásico; alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, t-butóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, t-butóxido potásico y metóxido de litio; trialquil
- 55

5 siloxuros de metal alcalino, tales como trimetilsiloxuro sódico, trimetilsiloxuro potásico y trimetilsiloxuro de litio; metales alcalinos de mercaptano, tales como metil mercaptano sódico y etil mercaptano sódico; bases orgánicas, tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropilamina, dicitclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]nona-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeca-7-eno (DBU); y bases organometálicas, tales como butillitio, diisopropilamida de litio y bis(trimetilsilil)amida de litio.

10 Los ejemplos de ácidos usados en las reacciones descritas más adelante incluyen: ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido hipocloroso, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido fluorhídrico, ácido tetrafluorobórico y ácido fluorosulfónico; ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y trifluorometanosulfónico; y ácidos de Lewis, tales como trifluoruro de boro, un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, un complejo de trifluoruro de boro-dimetilsulfóxido, un complejo de trifluoruro de boro-piridina, un complejo de trifluoruro de boro-tetrahidrofurano, tricloruro de boro, triyoduro de boro, trimetilaluminio, trietilaluminio y tetracloruro de titanio.

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

25 Los ejemplos de catalizadores cobre usados en las reacciones descritas más adelante incluyen catalizadores de cobre cero-valentes, monovalentes o divalentes y complejos de los mismos, tales como cobre, cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (I), un complejo de bromuro de cobre (I)- sulfuro de dimetilo, bromuro de cobre (II), acetato de cobre (II), sulfato de cobre (II) y acetato de cobre (II).

30 Los ejemplos de ligandos de catalizador de cobre usados en las reacciones descritas más adelante incluyen ligandos de diamina, tales como N,N'-dimetiletilediamina, trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, 2-(difenilfosfina)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 1,10-fenantrolina y N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina.

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

40 Los ejemplos de reactivos de hidroboração usados en las reacciones descritas más adelante incluyen: complejos de borano, tales como un complejo de borano-tetrahidrofurano, un complejo de borano-sulfuro de dimetilo, un complejo de borano-dimetilamina y un complejo de borano-morfolina; y dialquil borano, tal como isopinocanfenilborano, disiamilborano y 9-borabicyclo[3,3,1]nonano.

Los ejemplos de reactivos de oxidación usados en las reacciones descritas más adelante incluyen peróxido de hidrógeno, agua y perborato tetrahidrato sódico.

45 Los ejemplos de reactivos de epoxidación usados en la reacción de la etapa F1 descrita más adelante incluyen: perácidos, tales como ácido 3-cloroperbenzoico, ácido perbenzoico y ácido peracético; peróxidos, tales como hidroperóxido de t-butilo (TBHP) y peróxido de hidrógeno; y peroximonosulfato potásico.

50 Los ejemplos de agentes de reducción usados en las reacciones descritas más adelante incluyen: borohidruros de metal alcalino, tales como borohidruro sódico, borohidruro de litio, cianoborohidruro sódico y triacetoxiborohidruro sódico; complejos de borano, tales como un complejo de borano-tetrahidrofurano y un complejo de borano-sulfuro de dimetilo; compuestos de hidruro de aluminio tales como hidruro diisobutilaluminio, hidruro de litio y aluminio e hidruro de etóxido de litio y aluminio; y metales alcalinos, tales como hidruro de telurio sódico, hidruro de diisobutil aluminio e hidruro de sodio bis(metoxietoxi)aluminio.

55 En las reacciones realizadas en cada etapa de los procedimientos A a I, la temperatura de reacción se varía dependiendo del disolvente, material de partida, reactivo y similares, y el tiempo de reacción se varía dependiendo del disolvente, material de partida, reactivo, temperatura de la reacción y similares.

En las reacciones realizadas en cada etapa de los procedimientos A a I, después de completar la reacción, el compuesto diana se recoge de la mezcla de reacción de acuerdo con un procedimiento empleado generalmente en

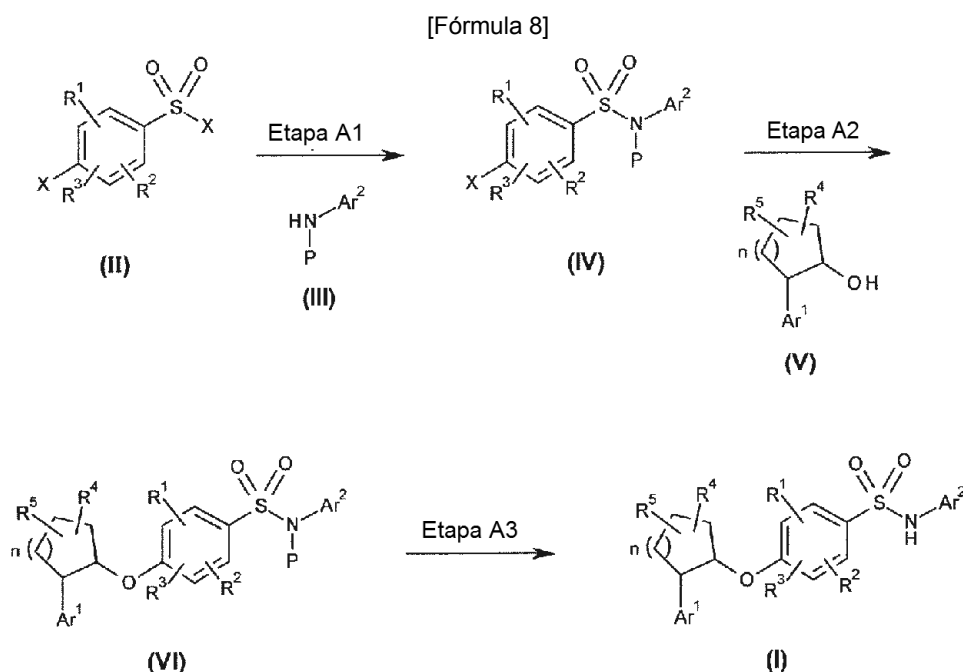
este campo técnico. Por ejemplo, la mezcla de reacción se neutraliza adecuadamente, y si hay un material insoluble, se retira por filtración. Después de esto, se añaden agua y un disolvente orgánico inmiscible con agua, tal como acetato de etilo al material resultante, para separar una fase orgánica que contiene el compuesto diana. La fase orgánica se lava con agua o similar, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, sulfato sódico anhidro, hidrogenocarbonato sódico anhidro o similar, y se filtra, y el disolvente se evapora, para producir el compuesto diana.

El compuesto diana así obtenido puede, si es necesario, separarse y purificarse por un procedimiento empleado generalmente en este campo técnico, por ejemplo, mediante una combinación adecuada de procedimientos empleados habitualmente para la separación/purificación de un compuesto orgánico, tal como recristalización y reprecipitación, seguido de elución con un eluyente adecuado usando cromatografía. Si el compuesto diana es insoluble en un disolvente, este puede purificarse lavando un producto sólido en bruto con un disolvente. Como alternativa, el compuesto diana de cada etapa puede usarse según está, en una reacción posterior sin purificación.

Después, se describirán las reacciones realizadas en las etapas respectivas de los procedimientos A a K.

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

[Procedimiento A]



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

P , P^1 o P^2 no está particularmente limitado siempre y cuando se a un grupo protector usado generalmente para un grupo amino. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo formilo, un grupo fenilcarbonilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo feniloxicarbonilo, un grupo 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, un grupo adamantiloxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo bencilcarbonilo, un grupo bencilo, un grupo 2,4-dimetoxibencilo, un grupo benzhidrido, un grupo tritilo y un grupo ftaloilo.

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

Y no está particularmente limitado siempre y cuando se use usa como un sustituyente que pueda funcionar como un nucleófilo o un electrófilo en la reacción de acoplamiento cruzado provocada por un catalizador de metal de transición. Los ejemplos de los mismos incluyen un grupo yodo, un grupo bromo, un grupo cloro, un grupo boronilo y un grupo tributilestanilo.

Etapa A1

Esta etapa es la etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (IV).

Esta etapa se realiza provocando una reacción, en un disolvente y en presencia de una base, entre un compuesto representado por la fórmula (II) y un compuesto representado por la fórmula (III).

5 El compuesto representado por la fórmula (II) y el compuesto representado por la fórmula (III) usados en esta etapa son compuestos conocidos o pueden producirse fácilmente a partir de compuestos conocidos usados como materiales de partida por procedimientos conocidos o procedimientos similares a procedimientos conocidos.

El disolvente usado de esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres, nitrilos o hidrocarburos halogenados, y más preferentemente, tetrahidrofurano, acetonitrilo o diclorometano.

10 La base usada en esta etapa es preferentemente una cualquiera de carbonatos de metal alcalino o bases orgánicas, y más preferentemente, carbonato potásico, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 1,4-diazabicyclo[2,2.2]octano (DABCO), LiHMDS o 1,8- diazabicyclo[5,4.0]undec-7-eno (DBU).

La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de 0 °C a 100 °C y preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 0,5 horas a 48 horas, y la reacción se completa generalmente en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

15 Etapa A2

Esta etapa es la etapa de producir un compuesto representado por la fórmula (VI).

Esta etapa se realiza provocando una reacción, en un disolvente y en presencia de una base, entre el compuesto representado por la fórmula (IV) y un compuesto representado por la fórmula (V).

20 El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres o amidas, y más preferentemente, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

La base usada en esta etapa es preferentemente una cualquiera de alcóxidos de metal alcalino, hidruros de metal alcalino o hidróxido de metal alcalino, y más preferentemente, t-butoxido sódico, t-butoxido potásico, metóxido sódico, metóxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, hidróxido sódico o hidróxido potásico.

25 La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de 0 °C a 200 °C y preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 0,5 horas a 48 horas y la reacción se completa generalmente en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

Etapa A3

Esta etapa es la etapa de producción del compuesto representado por la fórmula (I).

30 Esta etapa se realiza provocando una reacción, en un disolvente y, si se desea, en presencia de un eliminador, entre un ácido y el compuesto representado por la fórmula (VI).

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres o hidrocarburos halogenados, y más preferentemente, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o diclorometano.

35 El eliminador usado en esta etapa es preferentemente trialkilsilano o aril éter, y más preferentemente, trietilsilano o anisol.

El ácido usado en esta etapa es preferentemente un ácido orgánico o un ácido inorgánico, y más preferentemente, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.

La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de 0 °C a 200 °C y preferentemente de temperatura ambiente a 150 °C.

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

También, esta etapa se realiza desprotegiendo el compuesto representado por la fórmula (VI) en un disolvente y en presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno.

45 El disolvente usado en este caso es preferentemente uno cualquiera de éteres o alcoholes, y más preferentemente, tetrahidrofurano, metanol o etanol.

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

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

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

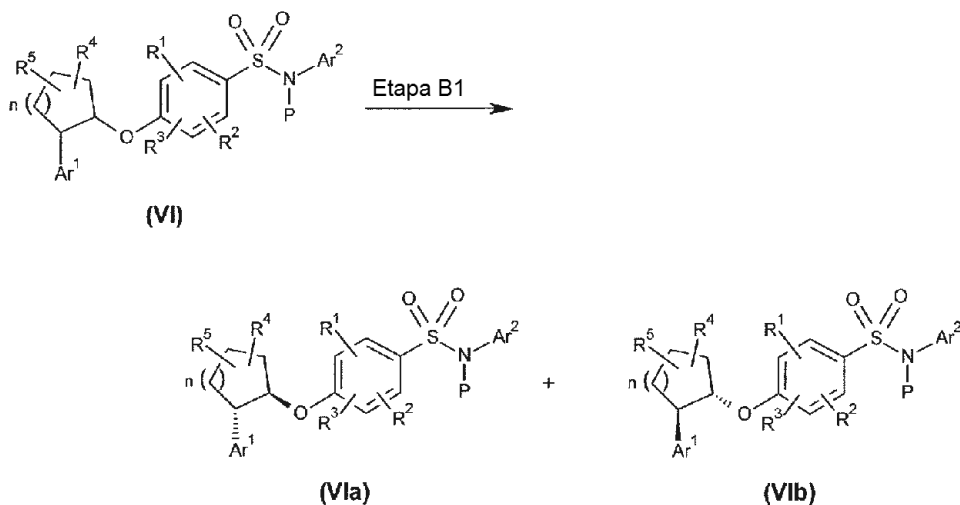
- 5 Un compuesto representado por la fórmula (Ia) o (Ib) es un isómero óptico del compuesto representado por la fórmula (I) y se produce combinando el procedimiento A con el procedimiento B descrito más adelante.

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

[Procedimiento B]

10

[Fórmula 9]



En las fórmulas anteriores, Ar¹, Ar², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, P y n representan lo mismo que se ha definido anteriormente.

Etapa B1

- 15 Esta etapa es la etapa de producción de los compuestos representados por las fórmulas (VIa) y (VIb). Esta etapa se realiza mediante resolución óptica del compuesto representado por la fórmula (VI) en los compuestos representados por (VIa) y (VIb) usando una columna quiral.

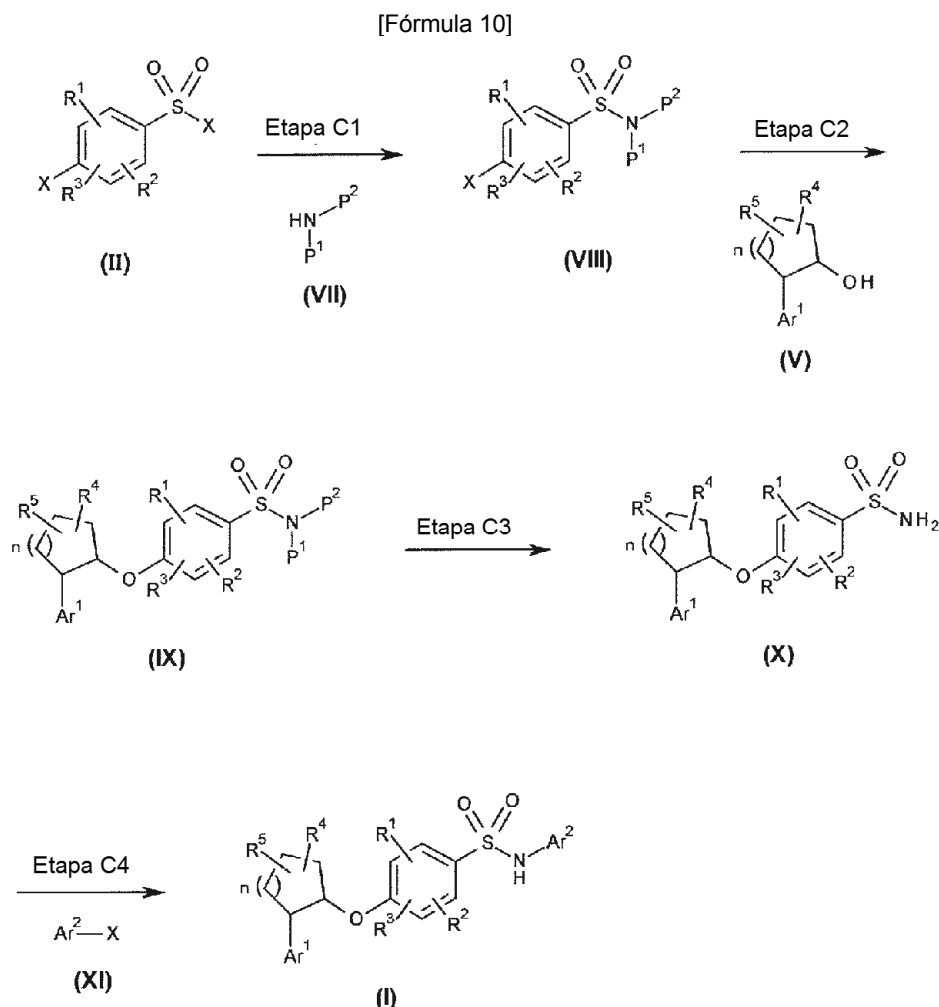
El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de hidrocarburos, alcoholes o disolventes mixtos de los mismos, y más preferentemente, un disolvente mixto de hexano e isopropanol o un disolvente mixto de hexano y etanol.

- 20 La columna usada en la resolución óptica no está particularmente limitada siempre y cuando sea una columna quiral capaz de resolución óptica. Se prefiere CHIRALPAK (marca registrada) AD-H o CHIRALPAK (marca registrada) IC fabricadas por Daicel Corp.

La temperatura que debe emplearse en esta etapa es generalmente de 0 °C a 40 °C y preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente.

- 25 El Procedimiento C es otro procedimiento para producir el compuesto representado por la fórmula (I).

[Procedimiento C]



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

5 Etapa C1

Esta etapa es la etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (VIII).

Esta etapa se realiza provocando una reacción, en un disolvente y en presencia de una base, entre un compuesto representado por la fórmula (II) y un compuesto representado por la fórmula (VII).

10 El compuesto representado por la fórmula (II) y el compuesto representado por la fórmula (VII) usados en esta etapa son compuestos conocidos o pueden producirse fácilmente a partir de compuestos conocidos usados como materiales de partida por procedimientos conocidos o procedimientos similares a procedimientos conocidos.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres, nitrilos o hidrocarburos halogenados y más preferentemente, tetrahidrofurano, acetonitrilo o diclorometano.

15 La base usada en esta etapa es preferentemente una cualquiera de carbonatos de metal alcalino o bases orgánicas, y más preferentemente, carbonato potásico, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 1,4-diazabicyclo[2,2.2]octano (DABCO), LiHMDS o 1,8-diazabicyclo[5,4.0]undec-7-eno (DBU).

La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ y preferentemente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temperatura ambiente.

20 El tiempo de reacción de esta reacción es de 0,5 horas a 48 horas, y la reacción se completa generalmente en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

Etapa C2

Esta etapa es la etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (IX).

Esta etapa se realiza provocando una reacción, en un disolvente y en presencia de una base, entre el compuesto representado por la fórmula (V) y el compuesto representado por la fórmula (VIII).

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres o amidas, y más preferentemente, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

- 5 La base usada en esta etapa es preferentemente una cualquiera de alcóxidos de metal alcalino, hidruros de metal alcalino o hidróxidos de metal alcalino, y más preferentemente, t-butóxido sódico, t-butóxido potásico, metóxido sódico, metóxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, hidróxido sódico o hidróxido potásico.

La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de 0 °C a 200 °C y preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente.

- 10 El tiempo de reacción de esta reacción es de 0,5 horas a 48 horas, y la reacción se completa generalmente en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

Etapa C3

Esta etapa es la etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (X).

- 15 Esta etapa se realiza provocando una reacción, en un disolvente y, si se desea, en presencia de un eliminador, entre un ácido y el compuesto representado por la fórmula (IX).

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres o hidrocarburos halogenados, y más preferentemente, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o diclorometano.

El eliminador usado en esta etapa es preferentemente trialkilsilano o aril éter, y más preferentemente, trietilsilano o anisol.

- 20 El ácido usado en esta etapa es preferentemente un ácido orgánico o un ácido inorgánico, y más preferentemente, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.

La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de 0 °C a 200 °C y preferentemente de temperatura ambiente a 150 °C.

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

Como alternativa, esta etapa también se realiza desprotegiendo el compuesto representado por la fórmula (IX) en un disolvente y en presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno.

El disolvente usado en este caso es preferentemente uno cualquiera de éteres o alcoholes, y más preferentemente, tetrahidrofurano, metanol o etanol.

- 30 El catalizador usado es preferentemente un catalizador de paladio cero-valente, y más preferentemente, carbono activado con paladio o carbono activado por hidróxido de paladio.

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

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

Etapa C4

- 35 Esta etapa es la etapa de producción del compuesto representado por la fórmula (I).

Esta etapa se realiza provocando una reacción, en un disolvente y en presencia de una base, entre el compuesto representado por la fórmula (X) y un compuesto representado por la fórmula (XI). Esta etapa puede realizarse en presencia de un catalizador de cobre y un ligando del mismo.

- 40 El compuesto representado por la fórmula (XI) usado en esta etapa es un compuesto conocido o puede producirse fácilmente a partir de compuestos conocidos usados como materiales de partida por procedimientos conocidos o procedimientos similares a procedimientos conocidos.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres, amidas o hidrocarburos halogenados, y más preferentemente, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o diclorometano.

- 45 La base usada en esta etapa es preferentemente una cualquiera de bases orgánicas o carbonatos de metal alcalino, y más preferentemente, trietilamina, carbonato de cesio o carbonato potásico.

El catalizador de cobre usado en esta etapa es preferentemente cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I) o trifluorometanosulfonato de cobre (I).

El ligando usado en esta etapa es preferentemente N,N'-dimetiletilendiamina, trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina o N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina.

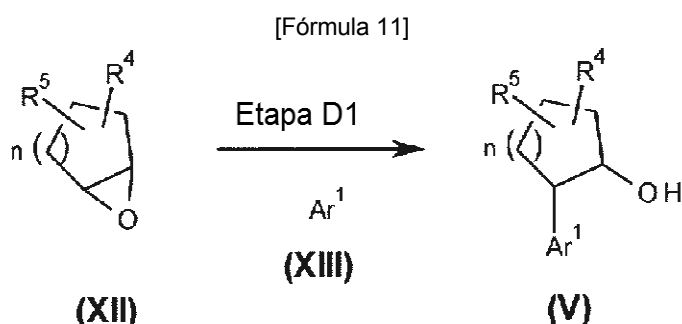
- 5 La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de 0 °C a 200 °C y preferentemente de temperatura ambiente a 150 °C.

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

El compuesto representado por la fórmula (V) puede producirse de acuerdo con los procedimientos D a H.

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

[Procedimiento D]



En las fórmulas anteriores, Ar¹, R⁴, R⁵ y n representan lo mismo que se ha definido anteriormente.

- 15 Etapa D1

Esta etapa es la etapa de producción del compuesto representado por la fórmula (V).

Esta etapa se realiza convirtiendo un compuesto representado por la fórmula (XIII) en una sal de metal mediante desprotonación o intercambio de halógeno metal en un disolvente y después haciendo reaccionar la sal de metal con un compuesto representado por la fórmula (XII).

- 20 El compuesto representado por la fórmula (XII) y el compuesto representado por la fórmula (XIII) usados en esta etapa son compuestos conocidos o pueden producirse fácilmente a partir de compuestos conocidos usados como materiales de partida por procedimientos conocidos o procedimientos similares a procedimientos conocidos.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres, hidrocarburos o hidrocarburos halogenados, y más preferentemente, tetrahidrofurano, tolueno o diclorometano.

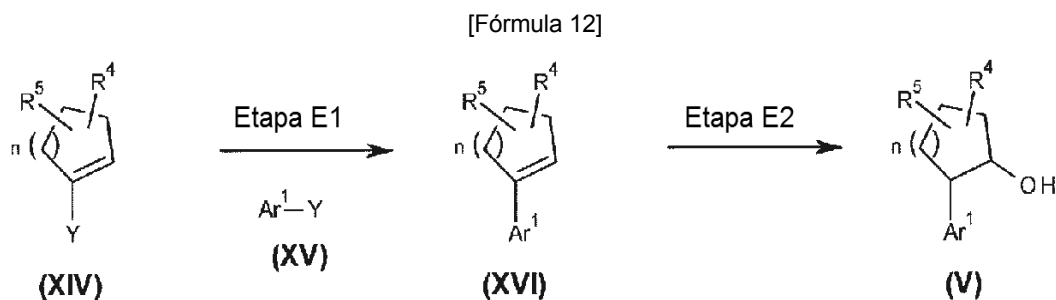
- 25 La desprotonación o reactivo de intercambio halógeno metal usado en esta etapa es preferentemente haluro de alquil magnesio o metal alcalino de alquilo, y más preferentemente, n-butilitio, sec-butilitio o cloruro de isopropil magnesio.

La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de -100 °C a 100 °C y preferentemente de -80 °C a temperatura ambiente.

- 30 El tiempo de reacción de esta reacción es de 0,5 horas a 48 horas, y la reacción se completa generalmente en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

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

[Procedimiento E]



En las fórmulas anteriores, Ar¹, R⁴, R⁵, Y y n representan lo mismo que se ha definido anteriormente.

Etapa E1

5 Esta etapa es la etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (XVI).

Esta etapa se realiza provocando una reacción, en un disolvente y en presencia de un catalizador, entre un compuesto representado por la fórmula (XIV) y un compuesto representado por la fórmula (XV).

10 Los compuestos representados por las fórmulas (XIV) y (XV) usados en esta etapa son compuestos conocidos o pueden producirse fácilmente a partir de compuestos conocidos usados como materiales de partida por procedimientos conocidos o procedimientos similares a procedimientos conocidos.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres, amidas, agua o disolventes mixtos de los mismos, y más preferentemente, un disolvente mixto de 1,4-dioxano o agua, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

15 El catalizador usado en esta etapa es preferentemente un catalizador de paladio cero-valente o un catalizador de paladio divalente y más preferentemente, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) o dicloruro de [1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio (II).

La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de 0 °C a 150 °C y preferentemente de temperatura ambiente a 120 °C.

20 El tiempo de reacción de esta reacción es de 0,5 horas a 60 horas, y la reacción se completa generalmente en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.

Etapa E2

Esta etapa es la etapa de producción del compuesto representado por la fórmula (V).

Esta etapa se realiza hidroborando el compuesto representado por la fórmula (XVI) en un disolvente, seguido de oxidación.

25 El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres, y más preferentemente, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano.

El agente de hidroboración usado en esta etapa es preferentemente un complejo de borano-tetrahidrofurano o un complejo de borano-sulfuro de dimetilo.

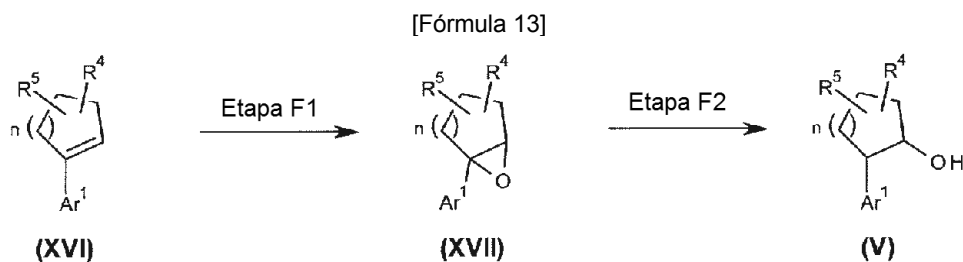
30 El agente de oxidación usado en esta etapa es preferentemente peróxido de hidrógeno o tetrahidrato de perborato sódico.

La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de 0 °C a 150 °C y preferentemente de temperatura ambiente a 120 °C.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 0,5 horas a 60 horas, y la reacción se completa generalmente en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.

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

[Procedimiento F]



En las fórmulas anteriores, Ar¹, R⁴, R⁵ y n representan lo mismo que se ha definido anteriormente.

Etapa F1

- 5 Esta etapa es la etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (XVII).

Esta etapa se realiza epoxidando el compuesto representado por la fórmula (XVI) en un disolvente.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de cetonas o hidrocarburos halogenados, y más preferentemente, cloroformo o diclorometano.

- 10 El reactivo de epoxidación usado en esta etapa es preferentemente ácido 3-cloroperbenzoico o peroximonosulfato potásico.

La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de -20 °C a 120 °C y preferentemente de 0 °C a 80 °C.

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

- 15 Etapa F2

Esta etapa es la etapa de producción del compuesto representado por la fórmula (V).

Esta etapa se realiza reduciendo el compuesto representado por la fórmula (XVII) en un disolvente.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres o alcoholes, y más preferentemente, tetrahidrofurano, metanol o etanol.

- 20 El agente de reducción usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de borohidruros de metal alcalino o compuestos de hidruro de aluminio, and más preferentemente, borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio.

La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de -20 °C a 120 °C y preferentemente de 0 °C a 80 °C.

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

Esta etapa también se realiza reduciendo el compuesto representado por la fórmula (XVII) en un disolvente y en presencia de un catalizador en una atmósfera de hidrógeno o en una atmósfera de nitrógeno en presencia de un catalizador.

- 30 El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres o alcoholes, y más preferentemente, tetrahidrofurano, metanol o etanol.

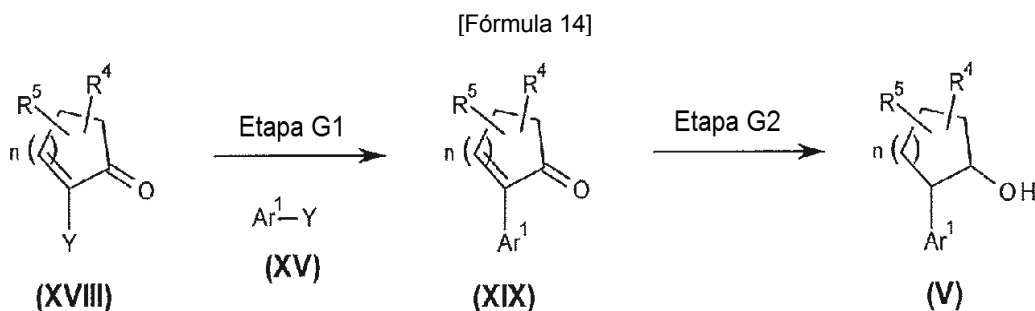
El catalizador usado en esta etapa es preferentemente un catalizador de paladio o un catalizador de níquel, y más preferentemente, carbono activado con paladio, carbono activado por hidróxido de paladio o níquel Raney.

La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de 0 °C a 200 °C y preferentemente de temperatura ambiente a 120 °C.

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

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

[Procedimiento G]



En las fórmulas anteriores, Ar¹, R⁴, R⁵, Y y n representan lo mismo que se ha definido anteriormente.

Etapa G1

- 5 Esta etapa es la etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (XIX).

Esta etapa se realiza provocando una reacción, en un disolvente y en presencia de un catalizador, entre un compuesto representado por la fórmula (XVIII) y un compuesto representado por la fórmula (XV).

- 10 Los compuestos representados por las fórmulas (XVIII) y (XV) usados en esta etapa son compuestos conocidos o pueden producirse fácilmente a partir de compuestos conocidos usados como materiales de partida por procedimientos conocidos o procedimientos similares a procedimientos conocidos.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres, amidas, agua o disolventes mixtos de los mismos, y más preferentemente, un disolvente mixto de 1,4-dioxano y agua, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

- 15 El catalizador usado en esta etapa es preferentemente un catalizador de paladio cero-valente o un catalizador de paladio divalente, y más preferentemente, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) o dicloruro de [1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio (II).

La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de 0 °C a 150 °C y preferentemente de temperatura ambiente a 120 °C.

- 20 El tiempo de reacción de esta reacción es de 0,5 horas a 60 horas, y la reacción se completa generalmente en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.

Etapa G2

Esta etapa es la etapa de producción del compuesto representado por la fórmula (V).

Esta etapa se realiza reduciendo el compuesto representado por la fórmula (XIX) en un disolvente.

- 25 El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres o alcoholes, y más preferentemente, tetrahidrofurano, etanol o metanol.

El agente de reducción usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de borohidruros de metal alcano o compuestos de hidruro aluminio, y más preferentemente, borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio.

La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de -20 °C a 120 °C y preferentemente de 0 °C a 80 °C.

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

Esta etapa también se realiza reduciendo el compuesto representado por la fórmula (XIX) en un disolvente y en presencia de un catalizador en una atmósfera de hidrógeno o en una atmósfera de nitrógeno en presencia de un catalizador.

- 35 El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres o alcoholes, y más preferentemente, tetrahidrofurano, metanol o etanol.

El catalizador usado en esta etapa es preferentemente un catalizador de paladio o un catalizador de níquel, y más preferentemente, carbono activado con paladio, carbono activado por hidróxido de paladio o níquel Raney.

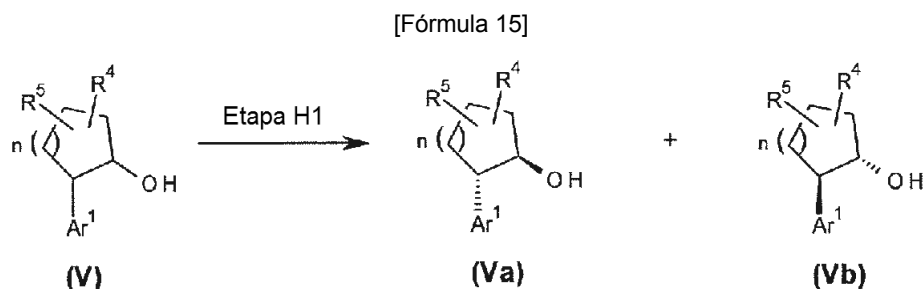
- 40 La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de 0 °C a 200 °C y preferentemente de temperatura ambiente a 120 °C.

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

Un compuesto representado por la fórmula (Va) o (Vb) es un isómero óptico del compuesto representado por la fórmula (V) y se produce combinando los procedimientos D a G con el procedimiento H descrito más adelante.

- 5 El procedimiento H es un procedimiento para producir los isómeros ópticos (Va) y (Vb) del compuesto (V) mediante resolución óptica. El compuesto representado por la fórmula (Ia) o (Ib) se produce a través de las etapas A2 y A3 a partir del isómero óptico (Va) o (Vb).

[Procedimiento H]



10

En las fórmulas anteriores, Ar¹, R⁴, R⁵ y n representan lo mismo que se ha definido anteriormente.

Etapa H1

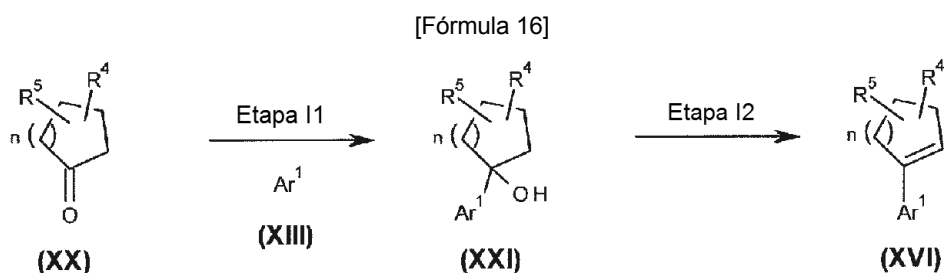
- 15 Esta etapa es la etapa de producción de los compuestos representados por las fórmulas (Va) y (Vb). Esta etapa se realiza mediante resolución óptica del compuesto representado por la fórmula (V) en los compuestos representados por las fórmulas (Va) y (Vb) usando una columna quiral.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de hidrocarburos, alcoholes o disolventes mixtos de los mismos, y más preferentemente, un disolvente mixto de hexano e isopropanol o un disolvente mixto de hexano y etanol.

La columna usada en la resolución óptica puede ser cualquiera de las ilustradas anteriormente.

- 20 La temperatura que debe emplearse en esta etapa es generalmente de 0 °C a 40 °C y preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente.

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



- 25 En las fórmulas anteriores, Ar¹, R⁴, R⁵ y n representan lo mismo que se ha definido anteriormente.

Etapa I1

Esta etapa es la etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (XXI).

- 30 Esta etapa se realiza convirtiendo un compuesto representado por la fórmula (XIII) en una sal de metal mediante desprotonación o intercambio de halógeno metal en un disolvente y después haciendo reaccionar la sal de metal con un compuesto representado por la fórmula (XX).

Los compuestos representados por las fórmulas (XIII) y (XX) usados en esta etapa son compuestos conocidos o pueden producirse fácilmente a partir de compuestos conocidos usados como materiales de partida por procedimientos conocidos o procedimientos similares a procedimientos conocidos.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres, hidrocarburos o hidrocarburos halogenados, y más preferentemente, tetrahidrofurano, tolueno o diclorometano.

5 El reactivo de desprotonación o intercambio de halógeno metal usado en esta etapa es preferentemente haluro de alquil magnesio o metal alcalino de alquilo, y más preferentemente, n-butillitio, sec-butillitio o cloruro de isopropil magnesio.

La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de -100 °C a 100 °C y preferentemente de -80 °C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 0,5 horas a 48 horas, y la reacción se completa generalmente en aproximadamente hora a aproximadamente 24 horas.

10 Etapa I2

Esta etapa es la etapa de producción del compuesto representado por la fórmula (XVI).

Esta etapa se realiza provocando una reacción, en un disolvente, entre un ácido y el compuesto representado por la fórmula (XXI).

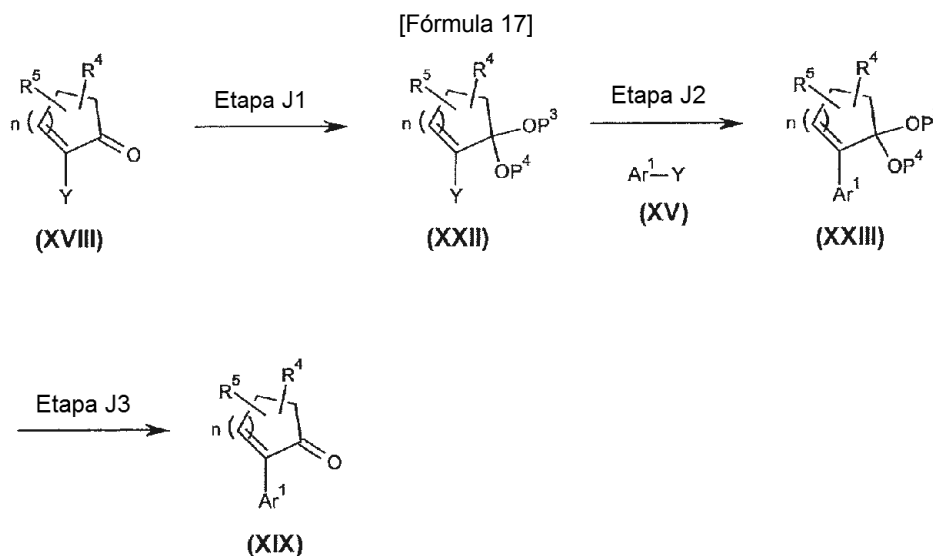
15 El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de alcoholes, hidrocarburos aromáticos o hidrocarburos halogenados, y más preferentemente, etanol, tolueno o diclorometano.

El ácido usado en esta etapa es preferentemente un ácido orgánico o un ácido inorgánico, y más preferentemente, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético o ácido p-toluenosulfónico.

La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de 0 °C a 200 °C y preferentemente de temperatura ambiente a 150 °C.

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

[Procedimiento J]



25 En las fórmulas anteriores, Ar¹, R⁴, R⁵, p³, p⁴, Y y n representan lo mismo que se ha definido anteriormente.

Etapa J1

Esta etapa es la etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (XXII).

Esta etapa se realiza provocando una reacción, en un disolvente y en presencia de un agente de deshidratación o en condiciones de deshidratación, entre un ácido y el compuesto representado por la fórmula (XVIII).

30 El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de hidrocarburos aromáticos, y más preferentemente, tolueno o benceno.

El ácido usado en esta etapa es preferentemente un ácido orgánico o un ácido inorgánico, y más preferentemente, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico.

El agente de deshidratación usado en esta etapa es preferentemente un ortoéster, y más preferentemente, ácido clorhídrico o trimetoximatano, trimetoxietano o trietoxietano.

La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de 0 °C a 200 °C y preferentemente de temperatura ambiente a 150 °C.

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

Etapa J2

Esta etapa es la etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (XXIII).

- 10 Esta etapa se realiza provocando una reacción, en un disolvente y en presencia de un catalizador, entre el compuesto representado por la fórmula (XXII) y un compuesto representado por la fórmula (XV).

El compuesto representado por la fórmula (XV) usado en esta etapa es un compuesto conocido o puede producirse fácilmente a partir de compuestos conocidos usados como materiales de partida por procedimientos conocidos o procedimientos similares a procedimientos conocidos.

- 15 El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres, amidas, agua o disolventes mixtos de los mismos, y más preferentemente, un disolvente mixto de 1,4-dioxano y agua, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

El catalizador usado en esta etapa es preferentemente un catalizador de paladio cero-valente o un catalizador de paladio divalente, y más preferentemente, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) o dicloruro de [1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio (II).

- 20 La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de 0 °C a 150 °C y preferentemente de temperatura ambiente a 120 °C.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 0,5 horas a 60 horas, y la reacción se completa generalmente en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.

Etapa J3

- 25 Esta etapa es la etapa de producción del compuesto representado por la fórmula (XIX).

Esta etapa se realiza provocando una reacción, en un disolvente acuoso, entre un ácido y el compuesto representado por la fórmula (XXIII).

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de alcoholes o éteres, y más preferentemente, etanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano.

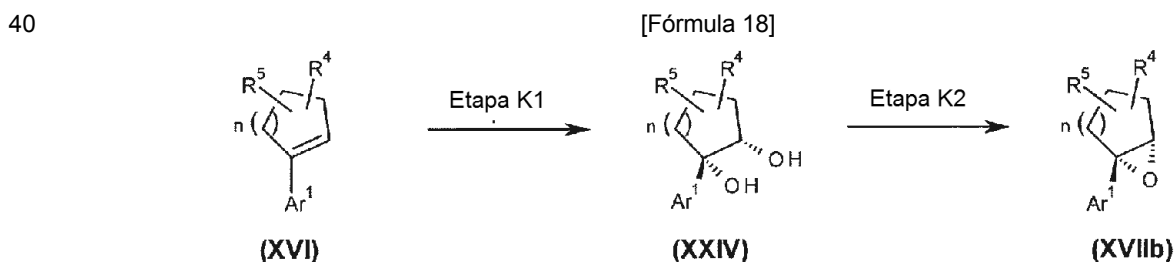
- 30 El ácido usado en esta etapa es preferentemente un ácido orgánico o un ácido inorgánico, y más preferentemente, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de 0 °C a 200 °C y preferentemente de temperatura ambiente a 150 °C.

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

El Procedimiento K es otro procedimiento para producir un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (XVIIb) del compuesto representado por la fórmula (XVII). También, un enantiómero del mismo puede producirse seleccionando adecuadamente un reactivo en la etapa K1.

[Procedimiento K]



En las fórmulas anteriores, Ar¹, R⁴, R⁵ y n representan lo mismo que se ha definido anteriormente.

Etapa K1

Esta etapa es la etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (XXIV).

5 Esta etapa se realiza convirtiendo el compuesto representado por la fórmula (XVI) en un diol ópticamente activo en un disolvente.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de alcoholes, agua o disolventes mixtos de los mismos, y más preferentemente, un disolvente mixto de t-butanol y agua.

El reactivo para conversión asimétrica en un diol usado en esta etapa es preferentemente AD-mix α o AD-mix β (Sigma-Aldrich Corp.).

10 La temperatura de reacción que debe emplearse en esta etapa es generalmente de -20 °C a 120 °C y preferentemente de 0 °C a 80 °C.

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

Etapa K2

15 Esta etapa es la etapa de producción del compuesto representado por la fórmula (XVIIb).

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

20 El disolvente usado en (I) es preferentemente uno cualquiera de hidrocarburos halogenados, y más preferentemente, diclorometano.

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

El ortoéster usado en (I) es preferentemente trimetoximatano, trimetoxietano o trietoxietano.

25 La temperatura de reacción que debe emplearse en (I) es generalmente de -20 °C a 120 °C y preferentemente de 0 °C a 80 °C.

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

El disolvente usado en (II) es preferentemente uno cualquiera de nitrilos, y más preferentemente, acetonitrilo.

30 La base usada en (II) es preferentemente una cualquiera de sales de metal alcalino, y más preferentemente, bromuro potásico, bromuro sódico o bromuro de litio.

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

La temperatura de reacción que debe emplearse en (II) es generalmente de -20 °C a 120 °C y preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente.

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

El disolvente usado en (III) es preferentemente uno cualquiera de alcoholes, y más preferentemente, etanol o metanol.

La base usada en (III) es preferentemente una cualquiera de carbonatos de metal alcalino, y más preferentemente, carbonato potásico, carbonato de litio o carbonato sódico.

40 La temperatura de reacción que debe emplearse en (III) es generalmente de -20 °C a 120 °C y preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente.

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

Ejemplos

45 La presente invención se describirá ahora con mayor detalle con referencia a ejemplos y ejemplos de ensayo, pero el

alcance de la presente invención no está limitado a estos ejemplos.

En los ejemplos descritos a continuación, se realizó elusión en cromatografía en columna bajo observación mediante TLC (Cromatografía de capa fina). En la observación de TLC, se adoptó gel de sílice 60F254 fabricado por Merck & Co. como placa de TLC; se adoptó un disolvente usado como un disolvente de elusión en cromatografía en columna como un disolvente de desarrollo; y se adoptó un detector de UV como un procedimiento de detección. Se usó gel de Sílice SK-85 (malla 230-400) también fabricado por Merck & Co. o Chromatorex NH (malla 200-350) fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. como gel de sílice para columnas. Además de cromatografía en columna general, se usó adecuadamente un aparato de cromatografía automática (Purif- α 2 o Purif-espoir2) fabricado por Shoko Scientific Co., Ltd. Un disolvente descrito en cada ejemplo se usó como disolvente de elusión a una proporción especificada (o a una proporción cambiada adecuadamente si fuera necesario). Las abreviaturas usadas en los ejemplos significan lo siguiente:

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

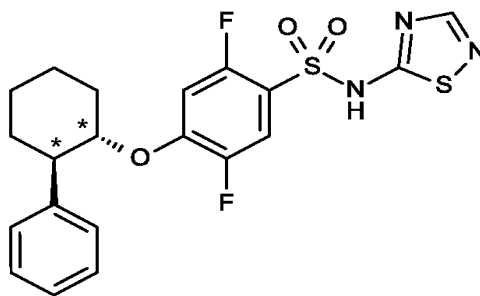
En los ejemplos descritos a continuación, se indican espectros de resonancia magnética nuclear (en lo sucesivo en el presente documento denominada como RMN ^1H) en valores de δ (ppm) en términos de valores de desplazamiento químico con tetrametilsilano usado como patrón. Los patrones de división se representaron mediante s para singlete, d para doblete, t para triplete, c para cuadruplete, m para multiplete y a para ancho.

Se determinaron datos de difracción de rayos X de polvo con el siguiente equipo con las siguientes condiciones de medición:

Fabricante del equipo: Rigaku Corp.
 Modelo: RINT TTR-III
 Fuente: rayos de Cu-K α
 Longitud de onda (angstrom): 1,54
 Detector: contador de centelleo
 Sistema óptico: procedimiento de haz paralelo
 Voltaje del tubo (kV): 50
 Corriente del tubo (mA): 300
 Intervalo de exploración 2θ (grad): de 2 a 40
 Etapa de muestreo (grad): 0,02
 Velocidad de exploración (grad/min): 2
 Portamuestras: portamuestras no reflectante

(Ejemplo 1) 2,5-Difluoro-4-[[$(1S^*,2R^*)$ -2-fenilciclohexiloxil-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)]bencenosulfonamida

[Fórmula 19]



(1a) N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[$(1S^*,2R^*)$ -2-fenilciclohexil]oxil-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)]bencenosulfonamida

A una solución de N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (documento WO2010079443; 600 mg, 1,35 mmol) y $(1S^*,2R^*)$ -2-fenilciclohexanol (240 mg, 1,36 mmol) en DMSO (6,0 ml), se le añadió hidruro sódico (63 %; 100 mg, 2,63 mmol) con refrigeración en hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (100 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica así obtenida se lavó dos veces con agua (200 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4:1) para producir el compuesto del título (270 mg, 33 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,40-1,68 (4H, m), 1,86-2,05 (3H, m), 2,17-2,21 (1H, m), 2,82-2,89 (1H, m), 3,65 (3H, s), 3,71 (3H, s), 4,25 (1H, dt, d=3,9, 10,6 Hz), 5,21 (2H, s), 6,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,30-6,34 (2H, m), 7,13-7,24 (6H, m), 7,34 (1H, dd, J = 6,7, 10,2 Hz), 8,17 (1H, s).

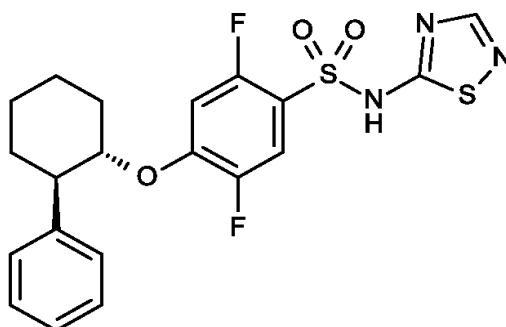
(1b) 2,5-Difluoro-4-[[$(1S^*,2R^*)$ -2-fenilciclohexil]oxil-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)]bencenosulfonamida

A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-fenilciclohexil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (270 mg, 0,449 mmol) preparada en el Ejemplo 1a y trietilsilano (0,30 ml) en diclorometano (3,0 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (3,0 ml) a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 95:5) para producir el compuesto del título (186 mg, 92 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,39-1,70 (4H, m), 1,82-2,02 (3H, m), 2,20-2,23 (1H, m), 2,83-2,89 (1H, m), 4,27 (1H, dt, d=4,33, 10,6 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 5,1, 11,4 Hz), 7,10-7,21 (5H, m), 7,49 (1H, dd, J = 4,7, 9,8 Hz), 8,05 (1H, s). EM (FAB)m/z: 452[M+H]⁺.

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

10

[Fórmula 20]



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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (documento WO2010079443; 126 mg, 0,283 mmol), (1S,2R)-2-fenilciclohexanol (50,0 mg, 0,284 mmol), hidruro sódico (63 %, 21,6 mg, 0,567 mol) y DMSO (2,0 ml), para producir el compuesto del título (55,7 mg, 33 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,40-1,68 (4H, m), 1,86-2,05 (3H, m), 2,17-2,21 (1H, m), 2,82-2,89 (1H, m), 3,65 (3H, s), 3,71 (3H, s), 4,25 (1H, dt, d=3,9, 10,6 Hz), 5,21 (2H, s), 6,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,30-6,34 (2H, m), 7,13-7,24 (6H, m), 7,34 (1H, dd, J = 6,7, 10,2 Hz), 8,17 (1H, s).

20

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

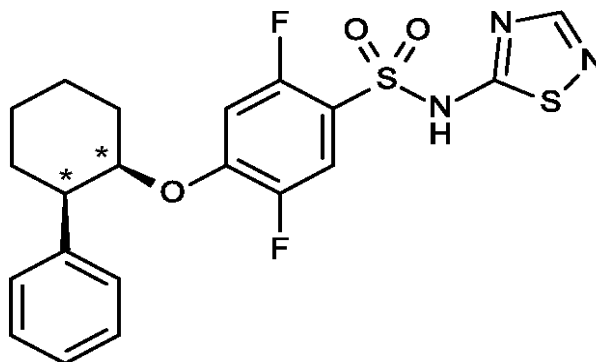
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S,2R)-2-fenilciclohexil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (55,7 mg, 0,0926 mmol) preparada en el Ejemplo 2a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (31,0 mg, 74 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,39-1,70 (4H, m), 1,82-2,02 (3H, m), 2,20-2,23 (1H, m), 2,83-2,89 (1H, m), 4,27 (1H, dt, d=4,33, 10,6 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 5,1, 11,4 Hz), 7,10-7,21 (5H, m), 7,49 (1H, dd, J = 4,7, 9,8 Hz), 8,05 (1H, s). EM (IEN) m/z: 452 [M+H]⁺; [α]_D²⁵ = -53,24 (c 0,216, DMSO).

25

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

30

[Fórmula 21]



(3a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1R*,2R*)-2-fenilciclohexil]oxil]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida (documento WO2010079443; 177 mg, 0,397 mmol), (1R*,2R*)-2-fenilciclohexanol (70,0 mg, 0,397 mmol), hidruro sódico (63 %; 30,3 mg, 0,794 mol)

5 y DMSO (5,0 ml), para producir el compuesto del título (53,0 mg, 22 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,47-1,70 (4H, m), 1,78-1,81 (1H, m), 1,95-1,99 (1H, m), 2,07-2,10 (1H, m), 2,28 (1H, dc, J = 3,5, 12,9 Hz), 2,87 (1H, dt, J = 3,5, 11,7 Hz), 3,65 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,55 (1H, s), 5,20 (1H, d, J = 16,0 Hz), 5,25 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,17 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,24 (1H, dd, J = 2,7, 11,7 Hz), 6,33 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,13-7,28 (6H, m), 7,43 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 8,16 (1H, s).

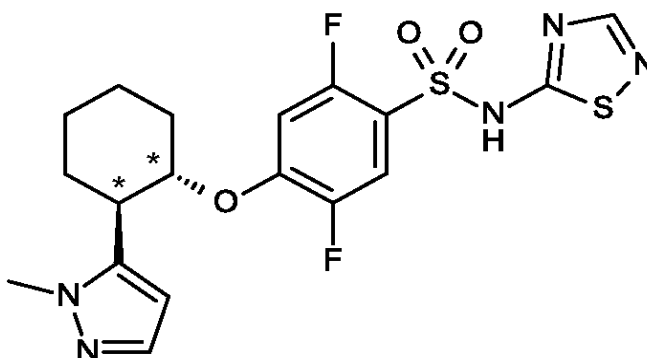
10 (3b) 2,5-Difluoro-4-[[[(1R*,2R*)-2-fenilciclohexil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1R*,2R*)-2-fenilciclohexil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida (53,0 mg, 0,088 mmol) preparada en el Ejemplo 3a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (44,6 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,50-1,80 (5H, m), 1,95-1,98 (1H, m), 2,10-2,13 (1H, m), 2,29 (1H, dc, J = 3,5, 12,5 Hz), 2,86 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,56 (1H, s), 6,39 (1H, dd, J = 6,3, 11,3 Hz), 7,13-7,28 (5H, m), 7,58 (1H, dd, J = 6,7, 9,8 Hz), 8,04 (1H, s). EM (IEN)m/z: 452 [M+H]⁺.

(Ejemplo 4) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxil]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida

20

[Fórmula 22]



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

A una solución de 1-metilpirazol (9,34 g, 114 mmol) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (17,1 ml, 114 mmol) en THF (300 ml), se le añadió butillitio (solución 1,63 M en hexano; 81,7 ml, 133 mmol) a -78 °C. La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después, se le añadió óxido de ciclohexeno (13,9 ml, 137 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua (1 l), seguido de la extracción con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) para producir el compuesto del título (11,2 g, 55 %) en forma de un sólido incoloro.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,30-1,48 (4H, m), 1,76-1,91 (4H, m), 2,09-2,15 (1H, m), 2,57-2,63 (1H, m), 3,59-3,65 (1H, m), 3,86 (3H, s), 6,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(4b)

N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida

35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida (documento WO2010079443; 600 mg, 1,35 mmol), (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (240 mg, 1,33 mmol) preparado en el Ejemplo 4a, hidruro sódico (63 %; 100 mg, 2,63 mmol) y DMSO (6,0 ml), para producir el compuesto del título (340 mg, 42 %) en forma de un sólido incoloro.

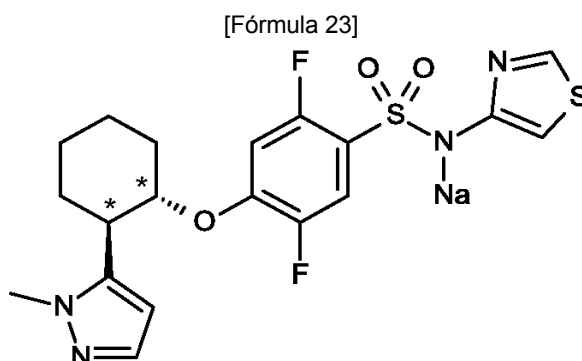
40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,39-1,70 (4H, m), 1,87-1,90 (1H, m), 1,94-1,98 (1H, m), 2,05-2,09 (1H, m), 2,17-2,21 (1H, m), 2,97-3,03 (1H, m), 3,65 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,08 (1H, dt, J = 3,9, 10,2 Hz), 5,21 (1H, d, J = 15,7 Hz), 5,28 (1H, d, J = 15,7 Hz), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,34 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 6,34-6,39 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,36 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 6,7, 10,2 Hz), 8,18 (1H, s).

(4c) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxil-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxil-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida (340 mg, 0,561 mmol) preparada en el Ejemplo 4b, trietilsilano (0,4 ml), ácido trifluoroacético (4,0 ml) y diclorometano (4,0 ml), para producir el compuesto del título (259 mg, 43 %) en forma de un sólido incoloro.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,37-1,60 (4H, m), 1,71-1,81 (2H, m), 1,90-1,94 (1H, m), 2,16-2,19 (1H, m), 3,07-3,13 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,57 (1H, dt, J = 4,3, 9,8 Hz), 6,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 6,7, 11,7 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 6,7, 10,6 Hz), 8,53 (1H, s).
EM (FAB)m/z: 456[M+H]⁺.

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



15 (5a) [(2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]fenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando (1,3-tiazol-4-il)[(2,4,5-trifluorofenil)sulfonil]carbamato de terc-butilo (documento WO2010079443; 219 mg, 0,555 mmol), el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (100 mg, 0,555 mmol) preparado en el Ejemplo 4a, hidruro sódico (63 %; 42,3 mg, 1,11 mol) y DMF (3,0 ml), para producir el compuesto del título (177 mg, 57 %) en forma de un aceite incoloro.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,35 (9H, s), 1,44-1,70 (4H, m), 1,88-1,91 (1H, m), 1,96-1,99 (1H, m), 2,06-2,10 (1H, m), 2,26-2,30 (1H, m), 3,00-3,06 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,18 (1H, dt, J = 3,9, 10,2 Hz), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 6,3, 11,0 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz).

25 (5b) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(1,3-tiazol-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando el [(2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]fenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo (177 mg, 0,319 mmol) preparada en el Ejemplo 5a, ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (260 mg, 87 %) en forma de un sólido incoloro.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,40-1,69 (4H, m), 1,85-1,88 (1H, m), 1,92-1,95 (1H, m), 2,03-2,07 (1H, m), 2,21-2,25 (1H, m), 2,95-3,01 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,09 (1H, dt, J = 3,9, 10,6 Hz), 6,01 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 6,3, 11,0 Hz), 6,89 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,33 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 7,0, 10,2 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,4 Hz).

35 (5c) Sal de Na de 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(1,3-tiazol-4-il)benzenosulfonamida

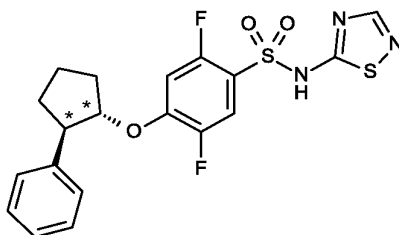
A una solución de la 2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(1,3-tiazol-4-il)benzenosulfonamida (51,0 mg, 0,112 mmol) preparada en el Ejemplo 5b en metanol (5,0 ml), se le añadió una solución 1 M de hidróxido sódico (0,112 ml, 0,112 mol). La solución de reacción se concentró para producir el compuesto del título (47,0 mg, 88 %) en forma de un sólido incoloro.

40 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,24-2,01 (7H, m), 2,24-2,26 (1H, m), 3,04-3,09 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,28-4,32 (1H, m), 6,14 (1H, s), 6,27 (1H, s), 6,74-6,78 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,43-7,46 (1H, m), 8,53 (1H, s).
EM (IEN)m/z: 455[M+H]⁺

(Ejemplo 6) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-fenilciclopentil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida

45

[Fórmula 24]



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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (documento WO2010079443; 500 mg, 1,12 mmol), (1S*,2R*)-2-fenilciclopentanol (200 mg, 1,23 mmol), hidruro sódico (63 %; 100 mg, 2,63 mol) y DMSO (5,0 ml), para producir el compuesto del título (220 mg, 33 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,76-1,85 (1H, m), 1,92-1,98 (3H, m), 2,14-2,21 (1H, m), 2,27-2,35 (1H, m), 3,30-3,35 (1H, m), 3,70 (6H, s), 4,59-4,63 (1H, m), 5,27 (2H, s), 6,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,32 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 6,36-6,39 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,21-7,24 (3H, m), 7,31-7,35 (2H, m), 7,48 (1H, dd, J = 6,7, 10,2 Hz), 8,17 (1H, s).

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

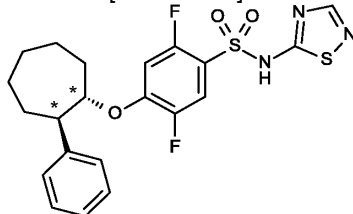
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-fenilciclopentil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (220 mg, 374 mmol) preparada en el Ejemplo 6a, trietilsilano (0,3 ml), ácido trifluoroacético (3,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (155 mg, 95 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,75-1,83 (1H, m), 1,91-1,99 (3H, m), 2,13-2,22 (1H, m), 2,26-2,34 (1H, m), 3,31-3,37 (1H, m), 4,63-4,66 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J = 6,3, 11,3 Hz), 7,21-7,23 (3H, m), 7,28-7,32 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 7,0, 10,2 Hz), 8,07 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 438 [M+H]⁺.

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

[Fórmula 25]



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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (documento WO2010079443; 350 mg, 0,786 mmol), (1S*,2R*)-2-fenilcicloheptanol (150 mg, 0,788 mmol), hidruro sódico (63 %; 60 mg, 1,58 mol) y DMSO (4,0 ml), para producir el compuesto del título (140 mg, 29 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,49-1,68 (4H, m), 1,80-2,00 (6H, m), 3,04 (1H, dt, J = 2,4, 9,4 Hz), 3,62 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,37-4,41 (1H, m), 5,20 (1H, d, J = 15,7 Hz), 5,25 (1H, d, J = 15,7 Hz), 6,16 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,22 (1H, dd, J = 6,3, 11,4 Hz), 6,33 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 7,13-7,25 (6H, m), 7,34 (1H, dd, J = 6,7, 10,2 Hz), 8,16 (1H, s).

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

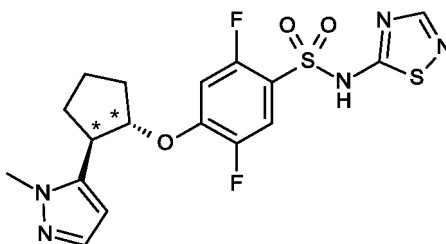
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-fenilcicloheptil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (140 mg, 0,227 mmol) preparada en el Ejemplo 7a, trietilsilano (0,3 ml), ácido trifluoroacético (3,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (84,4 mg, 80 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,53-1,64 (4H, m), 1,81-2,01 (6H, m), 3,05 (1H, dt, J = 1,6, 9,8 Hz), 4,38-4,43 (1H, m), 6,35 (1H, dd, J = 6,3, 11,7 Hz), 7,10-7,24 (5H, m), 7,52 (1H, dd, J = 6,7, 9,8 Hz), 8,04 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 466[M+H]⁺.

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

[Fórmula 26]



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

- 5 A una solución de 1-metilpirazol (13,4 g, 163 mmol) en THF (1 l), se le añadió gota a gota n-butillitio (solución 1,63 M en hexano; 100 ml, 163 mmol) a -78 °C durante 40 minutos. A la solución de reacción, se le añadió óxido de ciclopenteno (15,1 g, 179 mmol) a -78 °C, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro.
- 10 Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 97:3) para producir el compuesto del título (5,77 g, 21 %) en forma de un aceite incoloro.
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,63-1,91 (4H, m), 2,05-2,12 (1H, m), 2,17-2,24 (1H, m), 3,03 (1H, c, J = 8,3 Hz), 3,86 (3H, s), 4,24 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,03 (1H, s), 7,39 (1H, s).

15 (8b) N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

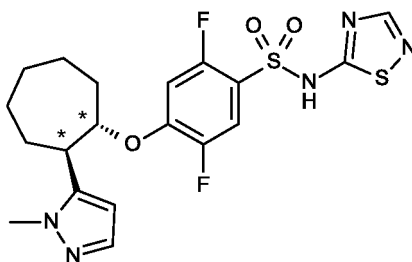
- La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (documento WO2010079443; 500 mg, 1,12 mmol), la (1S*,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (200 mg, 1,20 mmol) preparada en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 100 mg, 2,63 mol) y DMSO (5,0 ml), para producir el compuesto del título (340 mg, 51 %) en forma de un aceite incoloro.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,76-1,99 (4H, m), 2,17-2,24 (1H, m), 2,27-2,35 (1H, m), 3,44-3,50 (1H, m), 3,71 (6H, s), 3,87 (3H, s), 4,57-4,61 (1H, m), 5,29 (2H, s), 6,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,34 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 6,3, 11,0 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 6,7, 10,2 Hz), 8,18 (1H, s).

25 (8c) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

- La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (340 mg, 0,574 mmol) preparada en el Ejemplo 8b, trietilsilano (0,4 ml), ácido trifluoroacético (4,0 ml) y diclorometano (4,0 ml), para producir el compuesto del título (211 mg, 83 %) en forma de un sólido incoloro.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,76-2,00 (4H, m), 2,18-2,35 (2H, m), 3,34-3,50 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,60-4,64 (1H, m), 6,07 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 6,3, 11,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 6,7, 9,8 Hz), 8,07 (1H, s). EM (IEN)m/z: 442 [M+H]⁺.

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

[Fórmula 27]



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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 4a usando 1-metilpirazol (3,66 g,

44,6 mmol), N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (6,68 ml, 44,6 mmol), n-butillitio (solución 1,63 M en hexano; 32 ml, 52,2 mmol), 1,2-epoxicicloheptano (5,0 g, 44,6 mmol) y THF (60 ml), para producir el compuesto del título (1,13 g, 13 %) en forma de un aceite incoloro.

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,56-1,89 (9H, m), 1,98-2,05 (1H, m), 2,76-2,82 (1H, m), 3,80-3,86 (1H, m), 3,84 (3H, s), 6,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,4 Hz).

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

10 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (documento WO2010079443; 450 mg, 1,01 mmol), el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (200 mg, 1,03 mmol) preparado en el Ejemplo 9a, hidruro sódico (63 %; 100 mg, 2,63 mol) y DMSO (5,0 ml), para producir el compuesto del título (146 mg, 23 %) en forma de un aceite incoloro.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,58-1,97 (10H, m), 3,22 (1H, dt, J = 2,7, 9,4 Hz), 3,65 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,30-4,35 (1H, m), 5,23 (1H, d, J = 16,0 Hz), 5,29 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,01 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,19 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,31-6,35 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,35 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 6,7, 10,2 Hz), 8,18 (1H, s).

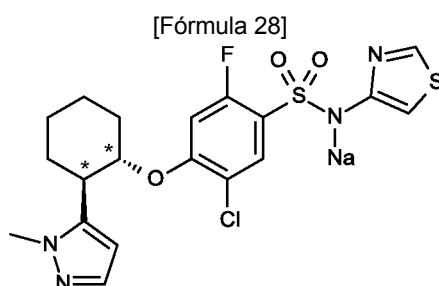
(9c) 2,5-Difluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

20 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (146 mg, 0,236 mmol) preparada en el Ejemplo 9b, trietilsilano (0,3 ml), ácido trifluoroacético (3,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (86,0 mg, 78 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,54-1,91 (10H, m), 3,26-3,29 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,78-4,82 (1H, m), 6,12 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,28 (1H, dd, J = 6,3, 11,7 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 6,7, 10,2 Hz), 8,52 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 470 [M+H]⁺.

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



1

30 (10a) Ácido terc-butil [(5-cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]fenil]sulfonil)(1,3-tiazol-4-il)carbámico

35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando ácido terc-butil[(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbámico (documento WO2010079443; 479 mg, 1,17 mmol), el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (200 mg, 1,11 mmol) preparado en el Ejemplo 4a, hidruro sódico (63 %; 84,5 mg, 2,22 mol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (367 mg, 58 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,34 (9H, s), 1,40-1,67 (4H, m), 1,86-1,89 (1H, m), 1,94-1,96 (1H, m), 2,05-2,08 (1H, m), 2,21-2,25 (1H, m), 3,02-3,09 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,21 (1H, dt, J = 3,9, 10,2 Hz), 6,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,48 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,00 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2,4 Hz).

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

40 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando el ácido terc-butil[(5-cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]fenil]sulfonil)(1,3-tiazol-4-il)carbámico (367 mg, 0,643 mmol) preparado en el Ejemplo 10a, ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (304 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

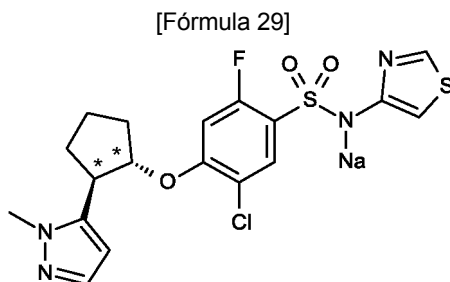
45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38-1,69 (4H, m), 1,85-1,89 (1H, m), 1,92-1,95 (1H, m), 2,05-2,07 (1H, m), 2,18-2,21 (1H, m), 3,00-3,06 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,10-4,16 (1H, m), 6,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,48 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,89 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,36 (1H, s a).

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 5c usando la 5-cloro-2-fluoro-4-[[{(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexiloxil-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida (303 mg, 0,643 mmol) preparada en el Ejemplo 10b, y una solución 1 M de hidróxido sódico (0,643 ml, 0,643 mol), para producir el compuesto del título (300 mg, 95 %) en forma de un sólido incoloro.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,44-1,60 (3H, m), 1,66-1,77 (1H, m), 1,85-1,90 (2H, m), 1,97-2,01 (1H, m), 2,21-2,24 (1H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,36-4,42 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,28-6,30 (1H, m), 6,80 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,28 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,4 Hz).
EM (IEN)m/z: 471[M+H]⁺

- 10 (Ejemplo 11) Sal de Na de 5-cloro-2-fluoro-4-[[{(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentiloxil-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida



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

- 15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando [(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonyl][(1,3-tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo (documento WO2010079443; 600 mg, 1,46 mmol), el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (270 mg, 1,62 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 110 mg, 2,89 mmol) y DMF (6,0 ml), para producir el compuesto del título (520 mg, 64 %) en forma de un aceite incoloro.
- 20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38 (9H, s), 1,80-2,01 (4H, m), 2,24-2,36 (2H, m), 3,50-3,55 (1H, m), 3,91 (3H, s), 4,67-4,70 (1H, m), 6,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,60 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,42 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,79 (1H, d, J = 2,4 Hz).

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

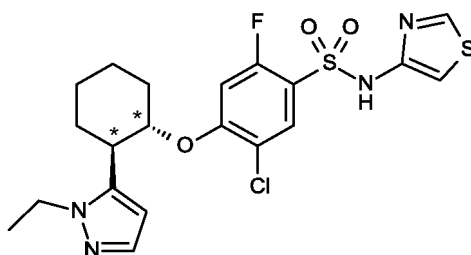
- 25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando el [(5-cloro-2-fluoro-4-[[{(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]fenil)sulfonyl][(1,3-tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo (520 mg, 0,934 mmol) preparado en el Ejemplo 11a, ácido trifluoroacético (5,0 ml) y diclorometano (5,0 ml), para producir el compuesto del título (427 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.
- 30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,78-1,95 (4H, m), 2,18-2,33 (2H, m), 3,46-3,50 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,58-4,61 (1H, m), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,51 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,92 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,2 (1H, s a).

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

- 35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 5c usando la 5-cloro-2-fluoro-4-[[{(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida (427 g, 0,934 mmol) preparada en el Ejemplo 11b y una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (0,467 ml, 0,934 mol), para producir el compuesto del título (412 mg, 92 %) en forma de un sólido incoloro.
- 40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,59-1,71 (2H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 2,18-2,25 (2H, m), 3,42-3,46 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,84-4,87 (1H, m), 5,96-5,98 (1H, m), 6,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,55 (1H, d, J = 2,0 Hz).
EM (IEN)m/z: 457 [M+H]⁺.

(Ejemplo 12) 5-Cloro-4-[[{(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxil-2-fluoro-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 30]



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

5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 4a usando 1-etilpirazol (2,50 g, 26,0 mmol), butillitio (solución 1,63 M en hexano; 18,1 ml, 29,5 mmol), óxido de ciclohexeno (2,97 g, 30,3 mmol) y THF (60 ml), para producir el compuesto del título (2,86 g, 57 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,30-1,47 (4H, m), 1,43 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,66 (1H, s a), 1,76-1,79 (1H, m), 1,87-1,90 (2H, m), 2,10-2,13 (1H, m), 2,56-2,62 (1H, m), 3,61-3,66 (1H, m), 4,10-4,26 (2H, m), 6,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 1,6 Hz).

10 (12b) Ácido terc-butil[(5-cloro-2-fluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]fenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbámico

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando ácido terc-butil[(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbámico (documento WO2010079443; 222 mg, 0,540 mmol), el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (100 mg, 0,515 mmol) preparado en el Ejemplo 12a, hidruro sódico (63 %; 39,2 mg, 1,03 mmol) y DMF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (125 mg, 41 %) en forma de un aceite incoloro.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,35 (9H, s), 1,44 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,44-1,70 (4H, m), 1,87-1,90 (1H, m), 1,96-1,98 (1H, m), 2,05-2,09 (1H, m), 2,24-2,27 (1H, m), 3,04-3,10 (1H, m), 4,12-4,34 (3H, m), 6,04 (1H, s), 6,59 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,38 (1H, s), 7,50 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,79 (1H, s).

20 (12c) 5-Cloro-2-fluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxil-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

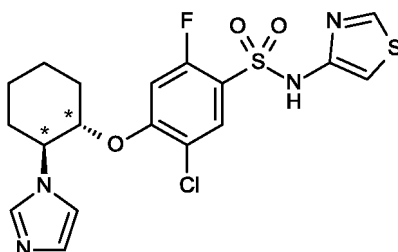
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando el ácido terc-butil[(5-cloro-2-fluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]fenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbámico (125 mg, 0,213 mmol) preparado en el Ejemplo 12b, ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (70,0 mg, 68 %) en forma de un sólido incoloro.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,46-1,67 (4H, m), 1,84-1,87 (1H, m), 1,91-1,94 (1H, m), 2,03-2,06 (1H, m), 2,19-2,22 (1H, m), 3,00-3,06 (1H, m), 4,10-4,21 (2H, m), 4,28-4,37 (1H, m), 6,00 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,49 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,40 (1H, s a).

EM (IEN)m/z: 485[M+H]⁺.

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

[Fórmula 31]



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

35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando ácido terc-butil[(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbámico (documento WO2010079443; 390 mg, 0,949 mmol), (1S*,2S*)-2-(1H-imidazol-1-il)ciclohexanol (Heterocycles, 31(3), 537-48, 1990; 160 mg, 0,963 mmol), hidruro sódico (63 %; 75,0 mg, 1,97 mmol) y DMF (4,0 ml), para producir el compuesto del título (340 mg, 64 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,36 (9H, s), 1,50-1,65 (3H, m), 1,87-2,00 (3H, m), 2,30-2,35 (2H, m), 4,21-4,28 (2H, m), 6,46 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,01 (2H, d, J = 1,2 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,63 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz).

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

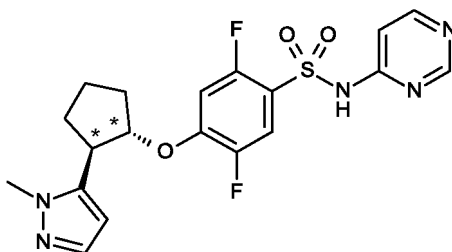
5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando el ácido terc-butil[[5-cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2S*)-2-(1H-imidazol-1-il)ciclohexil]oxi]fenil]sulfonil]](1,3-tiazol-4-il)carbámico (340 mg, 0,610 mmol) preparado en el Ejemplo 13a, ácido trifluoroacético (5,0 ml) y diclorometano (5,0 ml), para producir el compuesto del título (292 mg, 67 %) en forma de un sólido incoloro.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,48-1,60 (4H, m), 1,90-1,95 (1H, m), 2,03-2,05 (1H, m), 2,25-2,37 (2H, m), 4,30-4,37 (1H, m), 4,65-4,72 (1H, m), 6,70 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,93 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,25-7,28 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,25 (1H, s a).

EM (IEN)m/z: 457 [M+H]⁺.

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

[Fórmula 32]



15

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

Una solución de 4-aminopirimidina (20,0 g, 210 mmol), 2,4-dimetoxibenzaldehído (69,9 g, 421 mmol) y piperidina (2,08 ml, 21,0 mmol) en tolueno (1 l) se agitó durante 7 horas a reflujo y el disolvente se sometió a destilación azeotrópica con agua. Después de dejar que se enfriara, la solución de reacción se diluyó con etanol (500 ml). Se le añadió borohidruro sódico (7,96 g, 210 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua (500 ml) y se extrajo una fase orgánica. La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 95:5) para producir el compuesto del título (27,0 g, 52 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,80 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,44 (2H, s a), 5,33 (1H, s a), 6,34 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,15 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H, s).

20

25

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

A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (0,76 g, 3,10 mmol) preparada en el Ejemplo 14a y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,70 g, 6,20 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se le añadió cloruro de 2,4,5-trifluorobencenosulfonilo (1,43 g, 6,20 mmol) con refrigeración en hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 67:33) para producir el compuesto del título (0,72 g, 53 %) en forma de un sólido incoloro.

30

35

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,78 (3H, s), 3,80 (3H, s), 5,23 (2H, s), 6,42-6,43 (2H, m), 6,99-7,04 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,22 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,91-7,96 (1H, m), 8,48 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,78 (1H, s).

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,76 g, 1,73 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0,29 g, 1,73 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 100 mg, 2,59 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (0,89 g, 88 %) en forma de un aceite incoloro.

40

45

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,78-1,97 (4H, m), 2,20-2,33 (2H, m), 3,45-3,49 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,60-4,64 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,40-6,42 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 5,9, 10,7 Hz), 7,18-7,20 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,4, 10,3 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

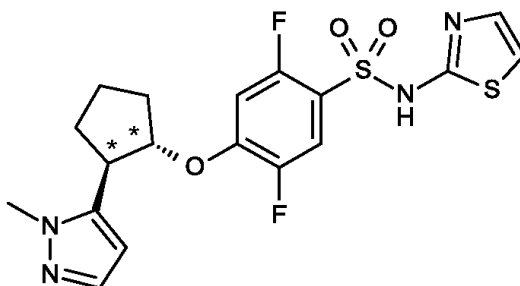
(14d) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-

dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[{(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxil-N-(1,3-tiazol-2-il)benzenosulfonamida (0,54 g, 1,24 mmol) preparada en el Ejemplo 14c, trietilsilano (1,98 ml, 12,4 mmol), ácido trifluoroacético (0,96 ml, 12,4 mmol) y diclorometano (20 ml), para producir el compuesto del título (0,54 g, 99 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,66-1,83 (4H, m), 2,19-2,27 (2H, m), 3,47-3,51 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,92-4,95 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,97 (1H, s a), 7,20-7,24 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,68-7,71 (1H, m), 8,25 (1H, s a), 8,57 (1H, s). EM (IEN)m/z: 436[M+H]⁺.

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

[Fórmula 33]



10 (15a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,3-tiazol-2-il)benzenosulfonamida

A una solución de N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(1,3-tiazol-2-il)amina (documento WO2010/035166; 1,00 g, 4,00 mmol) en THF (12 ml), LiHMDS (1,0 M en THF, 4,8 ml, 4,8 mmol) se le añadió a -78 °C. La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Después, se le añadió cloruro de 2,4,5-trifluorobencenosulfonilo (1,05 g, 4,42 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (100 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica así obtenida se lavó dos veces con agua (200 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4:1) para producir el compuesto del título (960 mg, 54 %) en forma de un aceite incoloro.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,73 (3H, s), 3,77 (3H, s), 5,19 (2H, s), 6,36-6,39 (2H, m), 7,01-7,07 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,42 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,70-7,76 (1H, m).

20 (15b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[{(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(1,3-tiazol-2-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,3-tiazol-2-il)benzenosulfonamida (184 mg, 0,414 mmol) preparada en el Ejemplo 15a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (68,7 mg, 0,414 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 31,6 mg, 0,830 mol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (180 mg, 73 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,76-1,83 (1H, m), 1,88-1,98 (3H, m), 2,19-2,25 (1H, m), 2,27-2,33 (1H, m), 3,44-3,49 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,61-4,64 (1H, m), 5,18 (2H, s), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,36-6,38 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 6,98 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,38-7,41 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 6,4, 10,3 Hz).

30 (15c) 2,5-Difluoro-4-[[{(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxil-N-(1,3-tiazol-2-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[{(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxil-N-(1,3-tiazol-2-il)benzenosulfonamida (180 mg, 0,305 mmol) preparada en el Ejemplo 15b, trietilsilano (0,1 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (110 mg, 82 %) en forma de un sólido incoloro.

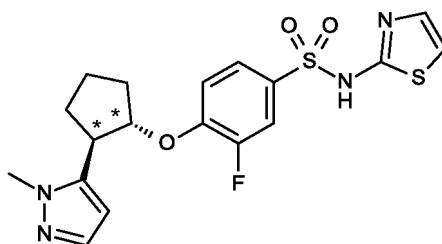
35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,77-1,96 (4H, m), 2,19-2,23 (1H, m), 2,27-2,32 (1H, m), 3,44-3,48 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,59-4,62 (1H, m), 6,05 (1H, s), 6,54-6,57 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,40 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz). EM (IEN)m/z: 441 [M+H]⁺.

(Ejemplo 16) 3-Fluoro-4-[[{(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxil-N-(1,3-tiazol-2-il)benzenosulfonamida

40

45

[Fórmula 34]



(16a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-3,4-difluorobenzenosulfonamida

5 A una solución de 2,4-dimetoxibencilamina (3,35 ml, 22,3 mmol) y piridina (9,02 ml, 111,5 mmol) en diclorometano (75 ml), se le añadió cloruro de 3,4-difluorobenzenosulfonylo (3,04 ml, 22,3 mmol) con refrigeración en hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 2 M (100 ml) y se extrajo una fase orgánica se extrajo. La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (7,66 g, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,72 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,14 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,13 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,33 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,13-7,19 (1H, m), 7,47-7,53 (2H, m).

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

15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-difluorobenzenosulfonamida (1,00 g, 2,91 mmol) preparada en el Ejemplo 16a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0,73 g, 4,37 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 0,55 g, 14,6 mmol) y DMF (15 ml), para producir el compuesto del título (920 mg, 65 %) en forma de un sólido incoloro.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,78-1,99 (4H, m), 2,16-2,34 (2H, m), 3,43-3,49 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,08 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,64-4,68 (1H, m), 5,24 (1H, t, J = 6,3 Hz), 6,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,26 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,30 (1H, dd, J = 2,0, 8,2 Hz), 6,73 (1H, t, J = 8,6 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,40-7,43 (3H, m).
EM (IEN)m/z: 490 [M+H]⁺.

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

25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-3-fluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]benzenosulfonamida (0,92 g, 1,88 mmol) preparada en el Ejemplo 16b, trietilsilano (1,5 ml), ácido trifluoroacético (15 ml) y diclorometano (15 ml), para producir el compuesto del título (0,60 g, 94 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,77-1,97 (4H, m), 2,18-2,36 (2H, m), 3,44-3,50 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,70-4,74 (1H, m), 6,07 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,86 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,60-7,64 (2H, m).

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

30 Una solución de la 3-fluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]benzenosulfonamida (0,07 g, 0,21 mmol) preparada en el Ejemplo 16c, 2-bromotiazol (0,07 g, 0,41 mmol), yoduro de cobre (0,01 g, 0,04 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,01 g, 0,09 mmol) y carbonato de cesio (0,20 g, 0,62 mmol) en DMF (2,0 ml) se agitó a 120 °C durante 20 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de dejar que se enfriara, la solución de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó con HPLC para producir el compuesto del título

35 (75 mg, 86 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,78-1,98 (4H, m), 2,20-2,36 (2H, m), 3,42-3,49 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,66-4,69 (1H, m), 6,11 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,83 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,14 (1H, d, J = 4,7 Hz), 7,48 (1H, s), 7,58-7,63 (2H, m). EM (IEN)m/z: 423[M+H]⁺.

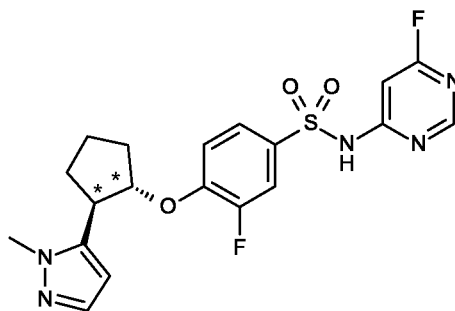
(Ejemplo

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

17)

40

[Fórmula 35]



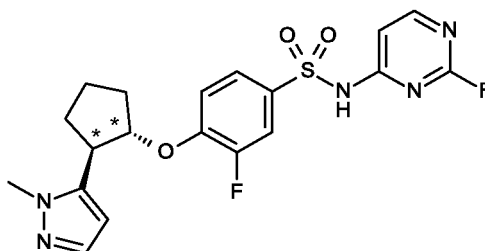
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 16d usando la 3-fluoro-4-(((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)bencenosulfonamida (0,07 g, 0,21 mmol) preparada en el Ejemplo 16c, 4,6-difluoropirimidina (0,07 g, 0,62 mmol), carbonato potásico (0,11 g, 0,83 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (56 mg, 63 %) en forma de un sólido incoloro.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,76-1,98 (4H, m), 2,23-2,36 (2H, m), 3,44-3,49 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,69-4,72 (1H, m), 6,06 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,85 (1H, s), 6,88 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,61-7,67 (2H, m), 8,63 (1H, s).
 EM (IEN)m/z: 436[M+H]⁺.

(Ejemplo

18)

10 3-Fluoro-N-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-(((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)bencenosulfonamida

[Fórmula 36]

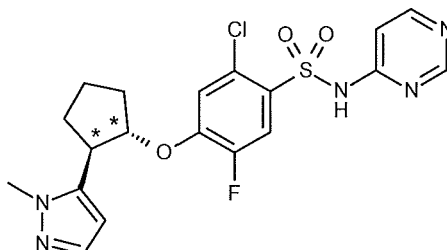


La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 16d usando la 3-fluoro-4-(((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)bencenosulfonamida (0,10 g, 0,29 mmol) preparada en el Ejemplo 16c, 2,4-difluoropirimidina (0,10 g, 0,88 mmol), carbonato potásico (0,16 g, 1,18 mmol) y DMF (3,0 ml), para producir el compuesto del título (56 mg, 63 %) en forma de un sólido incoloro.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,77-1,96 (4H, m), 2,21-2,32 (2H, m), 3,42-3,47 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,68-4,71 (1H, m), 6,06 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,84 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,05 (1H, t, J = 3,5 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,64-7,68 (2H, m), 8,34 (1H, d, J = 7,0 Hz).
 EM (IEN)m/z: 436[M+H]⁺.

(Ejemplo 19)

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

[Fórmula 37]



25 (19a) 2-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-4,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 14b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (150 mg, 0,611 mmol) preparada en el Ejemplo 14a, cloruro de 2-cloro-4,5-difluorobencenosulfonilo (302 mg, 1,22 mmol), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (137 mg, 1,22 mmol) y acetonitrilo (5,0 ml), para producir el compuesto del título (58,8 mg, 21 %) en forma de un aceite incoloro.
 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,78 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,29 (2H, s), 6,43-6,46 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,26-7,31 (2H, m), 8,23 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,43 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,69 (1H, s).

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-4,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (58,8 mg, 0,129 mmol) preparada en el Ejemplo 19a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (25,7 mg, 0,155 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 5,9 mg, 0,155 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (50,6 mg, 64 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,64-1,99 (4H, m), 2,17-2,34 (2H, m), 3,44-3,49 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,64-4,67 (1H, m), 5,27 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,32 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,05 (1H, s), 6,41-6,45 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,01 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,05 (1H, d, J = 10,3 Hz), 8,39 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,70 (1H, s).

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (50,6 mg, 0,0840 mmol) preparada en el Ejemplo 19b, trietilsilano (0,05 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (15,0 mg, 39 %) en forma de un sólido incoloro.

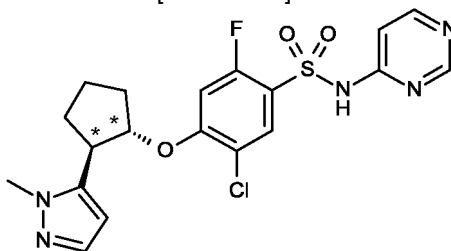
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,78-1,99 (4H, m), 2,23-2,32 (2H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,64-4,67 (1H, m), 6,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,85 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,39 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 10,7 Hz), 8,34 (1H, J = 5,9 Hz), 8,65 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 452 [M+H]⁺.

(Ejemplo 20)

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

[Fórmula 38]



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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 14b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidina-4-amina (150 mg, 0,611 mmol) preparada en el Ejemplo 14, cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonilo (302 mg, 1,22 mmol), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (137 mg, 1,22 mmol) y acetonitrilo (5,0 ml), para producir el compuesto del título (71,7 mg, 26 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,78 (3H, s), 3,79 (3H, s), 5,23 (2H, s), 6,41-6,43 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,16 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,13 (1H, t, J = 7,3 Hz), 8,49 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, s).

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (71,7 mg, 0,157 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (31,1 mg, 0,187 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 7,1 mg, 0,186 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (79,1 mg, 84 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,73-1,98 (4H, m), 2,17-2,35 (2H, m), 3,48-3,52 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,60-4,63 (1H, m), 5,22 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,26 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,06 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,39-6,41 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,18-7,21 (2H, m), 7,40 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, s).

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (79,1 mg, 0,131 mmol) preparada en el Ejemplo 20b, trietilsilano (0,05 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (30,0 mg, 51 %) en forma de un sólido incoloro.

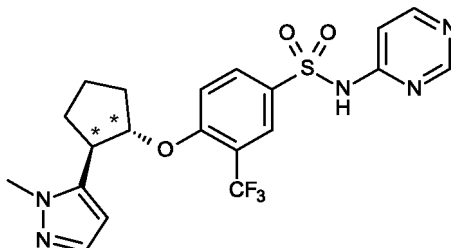
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,79-1,96 (4H, m), 2,20-2,33 (2H, m), 3,48-3,52 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,60-4,63 (1H, m), 6,05 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,26-7,27 (1H, m), 7,39 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,39 (1H, J = 4,9 Hz), 8,81 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 452 [M+H]⁺.

(Ejemplo 21)

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

[Fórmula 39]



5 (21a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 14b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (150 mg, 0,611 mmol) preparada en el Ejemplo 14a, cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)bencenosulfonilo (321 mg, 1,22 mmol), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (137 mg, 1,22 mmol) y acetonitrilo (5,0 ml), para producir el compuesto del título (94,7 mg, 33 %) en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,65 (3H, s), 3,78 (3H, s), 5,16 (2H, s), 6,36 (1H, s), 6,40 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,12-7,14 (2H, m), 7,27-7,30 (1H, m), 8,14-8,16 (2H, m), 8,53 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,55 (1H, s).

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

15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida (94,7 mg, 0,201 mmol) preparada en el Ejemplo 21a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (40,1 mg, 0,241 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 9,2 mg, 0,241 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (123 mg, 99 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,62-1,94 (4H, m), 2,10-2,35 (2H, m), 3,44-3,47 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,80-4,82 (1H, m), 5,17 (2H, s), 6,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,37-6,39 (2H, m), 6,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,16 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,47 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,82 (1H, s).

20 (21c) 4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

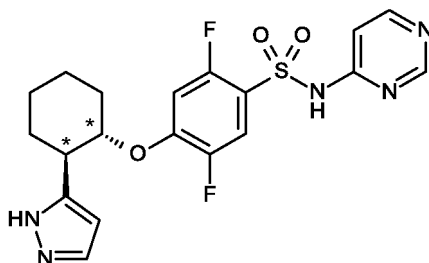
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida (123 mg, 0,199 mmol) preparada en el Ejemplo 21b, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (50,0 mg, 54 %) en forma de un sólido incoloro.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,76-1,97 (4H, m), 2,15-2,36 (2H, m), 3,43-3,47 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,80-4,82 (1H, m), 6,07 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,42 (1H, s), 8,04 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,16 (1H, J = 2,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,82 (1H, s).

30 EM (IEN)m/z: 468 [M+H]⁺.

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

[Fórmula 40]



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

35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 8a usando 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (5,50 g, 36,1 mmol), n-butillitio (solución 1,63 M en hexano; 24 ml, 39,1 mmol), óxido de ciclohexeno (3,80 g, 38,7 mmol) y THF (100 ml), para producir el compuesto del título (270 mg, 3,0 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un aceite incoloro.

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (360 mg, 0,819 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclohexanol (202 mg, 0,807 mmol) preparado en el Ejemplo 22a, hidruro sódico (63 %; 50 mg, 1,32 mmol) y DMF (4,0 ml), para producir el compuesto del título (366 mg, 68 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un aceite incoloro.

(22c) 2,5-Difluoro-4-(((1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

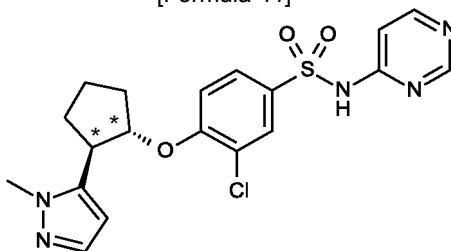
A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-(((1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclohexil)oxi)benzenosulfonamida (366 mg, 0,547 mmol) preparada en el Ejemplo 22b y trietilsilano (0,40 ml) en diclorometano (4,0 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (4,0 ml) a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió metanol (4,0 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 95:5) para producir el compuesto del título (182 mg, 61 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,32-1,77 (6H, m), 1,90-1,92 (1H, m), 2,10-2,23 (1H, m), 2,91-2,96 (1H, m), 4,64-4,68 (1H, m), 6,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,96 (1H, s a), 7,22-7,26 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,57-7,60 (1H, m), 8,25 (1H, s a), 8,58 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 436[M+H]⁺.

(Ejemplo 23) 3-Cloro-4-(((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 41]



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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 14b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (150 mg, 0,611 mmol) preparada en el Ejemplo 14a, cloruro de 3-cloro-4-fluorobenzenosulfonilo (280 mg, 1,22 mmol), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (137 mg, 1,22 mmol) y acetonitrilo (5,0 ml), para producir el compuesto del título (127 mg, 47 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,68 (3H, s), 3,78 (3H, s), 5,18 (2H, s), 6,39 (1H, s), 6,41 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,13-7,27 (3H, m), 7,80-7,83 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,86 (1H, s).

(23b)

3-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-(((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil)oxil)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (127 mg, 0,290 mmol) preparada en el Ejemplo 23a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (50,6 mg, 0,304 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 16,6 mg, 0,435 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (123 mg, 73 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,78-1,99 (4H, m), 2,20-2,34 (2H, m), 3,47-3,51 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,68-4,71 (1H, m), 5,19 (2H, s), 6,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,38-6,40 (2H, m), 6,76 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 2,0, 5,9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,47 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,83 (1H, s).

(23c) 3-Cloro-4-(((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-(((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (123 mg, 0,211 mmol) preparada en el Ejemplo 23b, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (85,0 mg, 54 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,79-1,97 (4H, m), 2,20-2,32 (2H, m), 3,46-3,50 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,70-4,72 (1H, m), 6,07 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,40 (1H, s), 7,79 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,97 (1H, J = 2,4 Hz), 8,41 (1H, s a), 8,77 (1H, s).

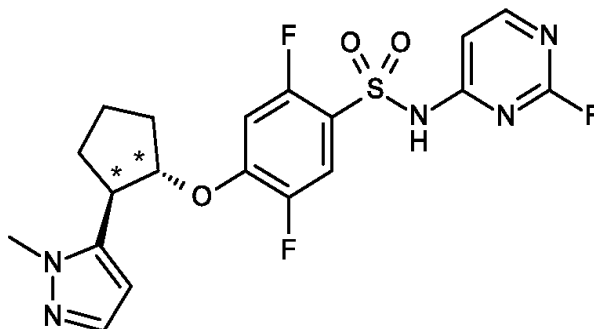
EM (IEN)m/z: 434 [M+H]⁺.

(Ejemplo 24)

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

[Fórmula 42]

5



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

Una solución de 2,4-difluoropirimidina (600 mg, 5,17 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (860 mg, 5,17 mmol) en THF (17 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró al vacío y después el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:2) para producir el compuesto del título (594 mg, 43 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3,74 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,36 (2H, d, J = 5,5 Hz), 6,47-6,50 (2H, m), 6,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,89-7,91 (1H, m), 8,19 (1H, s a).

15 (24b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(2-fluoropirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 15a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoropirimidin-4-amina (0,20 g, 0,76 mmol) preparada en el Ejemplo 24a, LiHMDS (1,0 M en THF, 0,91 ml, 0,91 mmol), cloruro de 2,4,5-trifluorobencenosulfonilo (0,19 g, 0,84 mmol) y THF (3,0 ml), para producir el compuesto del título (0,22 g, 63 %) en forma de un sólido incoloro.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,79 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,23 (2H, s), 6,43-6,45 (2H, m), 7,01-7,06 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,97 (1H, c, J = 8,3 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 2,0, 5,9 Hz).

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

25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(2-fluoropirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,10 g, 0,23 mmol) preparada en el Ejemplo 24b, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0,04 g, 0,23 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 0,01 g, 0,28 mmol) y DMF (1,0 ml), para producir el compuesto del título (648 mg, 46 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,76-1,98 (4H, m), 2,21-2,36 (2H, m), 3,45-3,50 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,61-4,65 (1H, m), 5,22 (2H, s), 6,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,42-6,44 (2H, m), 6,54 (1H, dd, J = 6,3, 11,0 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 3,5, 5,9 Hz), 7,21 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 6,7, 10,2 Hz), 8,31 (1H, dd, J = 2,0, 5,5 Hz).

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

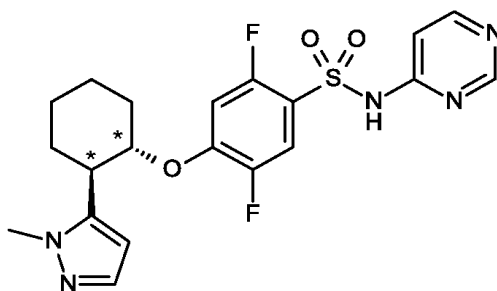
35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-(((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxil)bencenosulfonamida (648 mg, 0,13 mmol) preparada en el Ejemplo 24c, trietilsilano (0,11 ml), ácido trifluoroacético (0,13 g) y diclorometano (1,3 ml), para producir el compuesto del título (0,06 g, 78 %) en forma de un sólido incoloro.

40 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,75-1,98 (4H, m), 2,26-2,35 (2H, m), 3,50-3,55 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,83-4,88 (1H, m), 6,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 3,9, 5,9 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 6,7, 11,3 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 6,7, 10,6 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 2,4, 5,9 Hz).

EM (IEN)m/z: 454 [M+H]⁺.

(Ejemplo 25) 2, 5-Difluoro-4-(((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxil)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 43]



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

- 5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (244 mg, 0,555 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (100 mg, 0,555 mmol) preparado en el Ejemplo 4a, hidruro sódico (63 %; 31,7 mg, 0,793 mmol) y DMF (3 ml), para producir el compuesto del título (268 mg, 80 %) en forma de un aceite incoloro.
- 10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,39-1,68 (4H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,04-2,07 (1H, m), 2,22-2,25 (1H, m), 2,98-3,03 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,08-4,14 (1H, m), 5,19 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,23 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,40 (2H, m), 6,47 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 7,17-7,19 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5, Hz), 8,78 (1H, s).

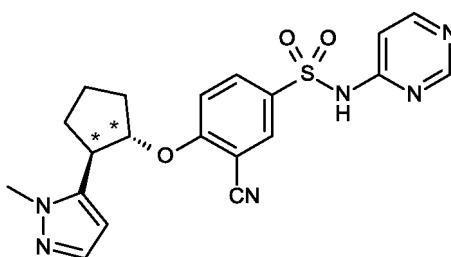
(25b) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxil]-N-(pirimidin-4-il)]bencenosulfonamida

- 15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxil]-N-(pirimidin-4-il)]bencenosulfonamida (268 mg, 0,447 mmol) preparada en el Ejemplo 25a, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (130 mg, 65 %) en forma de un sólido incoloro.
- 20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38-1,68 (4H, m), 1,86-1,89 (1H, m), 1,93-1,95 (1H, m), 2,05-2,07 (1H, m), 2,22-2,25 (1H, m), 2,97-3,02 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,07-4,12 (1H, m), 6,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 8,38 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,80 (1H, s).
- EM (IEN)m/z: 450 [M+H]⁺.

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

25

[Fórmula 44]



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

- La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 14b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidina-4-amina (600 mg, 2,44 mmol) preparada en el Ejemplo 14a, cloruro de 3-ciano-4-fluorobencenosulfonilo (1,07 g, 4,87 mmol), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (549 mg, 4,89 mmol) y acetonitrilo (12 ml), para producir el compuesto del título (200 mg, 19 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.
- 30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,60 (3H, s), 3,80 (3H, s), 5,15 (2H, s), 6,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 1,0, 5,9 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 2,0, 5,4 Hz), 8,20-8,23 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,87 (1H, s).

- 35 (26b)
3-Ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxil]-N-(pirimidin-4-il)]bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (200 mg, 0,47 mmol) preparada en el Ejemplo

26a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (81,5 mg, 0,49 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 26,7 mg, 0,70 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (91,0 mg, 34 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,79-2,01 (4H, m), 2,24-2,36 (2H, m), 3,50-3,54 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,75-4,78 (1H, m), 5,15 (2H, s), 6,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,38-6,42 (2H, m), 6,82 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,11-7,13 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,84 (1H, s).

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

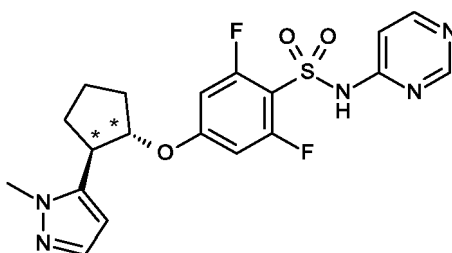
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (91,0 mg, 0,16 mmol) preparada en el Ejemplo 26b, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (53,3 mg, 79 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,80-1,99 (4H, m), 2,25-2,36 (2H, m), 3,50-3,54 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,76-4,79 (1H, m), 6,08 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,14 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,42 (1H, s), 8,09 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,39 (1H, s), 8,75 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 425[M+H]⁺.

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

[Fórmula 45]



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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 14b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (600 mg, 2,44 mmol) preparada en el Ejemplo 14a, cloruro de 2,4,6-trifluorobencenosulfonilo (1,50 g, 6,51 mmol), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (549 mg, 4,89 mmol) y acetonitrilo (12 ml), para producir el compuesto del título (192 mg, 18 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,78 (3H, s), 3,73 (3H, s), 5,26 (2H, s), 6,42-6,46 (2H, m), 6,78 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 1,5, 5,9 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,78 (1H, s).

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (192 mg, 0,44 mmol) preparada en el Ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (76,3 mg, 0,46 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 25,0 mg, 0,66 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (192 mg, 75 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,72-1,95 (4H, m), 2,17-2,32 (2H, m), 3,35-3,39 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,82 (6H, s), 4,62-4,65 (1H, m), 5,27 (2H, s), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,44 (4H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

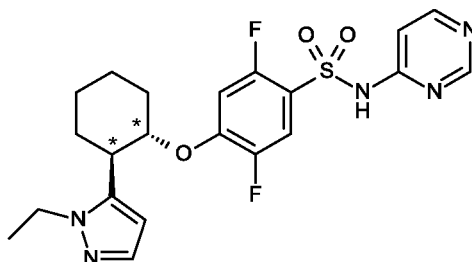
(27c) 2,6-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (192 mg, 0,33 mmol) preparada en el Ejemplo 27b, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (106 mg, 74 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,72-1,95 (4H, m), 2,17-2,31 (2H, m), 3,35-3,39 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,61-4,64 (1H, m), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,41 (2H, d, J = 10,7 Hz), 7,40-7,42 (2H, m), 8,42 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,87 (1H, s). EM (IEN)m/z: 436[M+H]⁺.

(Ejemplo 28) 4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 46]



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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (270 mg, 0,615 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (120 mg, 0,618 mmol) preparado en el Ejemplo 12a, hidruro sódico (63 %; 50 mg, 1,31 mmol) y DMF (3 ml), para producir el compuesto del título (220 mg, 58 %) en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,39-1,66 (4H, m), 1,43 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,85-1,88 (1H, m), 1,94-1,96 (1H, m), 2,03-2,06 (1H, m), 2,22-2,25 (1H, m), 2,97-3,03 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,12-4,32 (3H, m), 5,19 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,23 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,00 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,38-6,40 (2H, m), 6,47 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 7,17-7,19 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

15 (28b) 4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

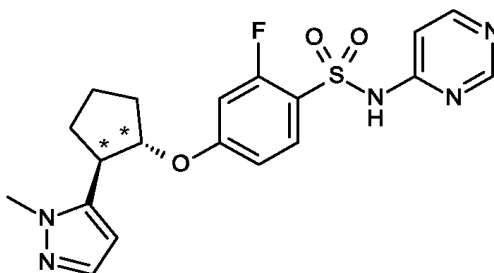
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (220 mg, 0,359 mmol) preparada en el Ejemplo 28a, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (3,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (160 mg, 96 %) en forma de un sólido incoloro.

20 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,37 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43-1,73 (4H, m), 1,81-1,83 (1H, m), 1,89-1,91 (1H, m), 1,96-1,99 (1H, m), 2,23-2,25 (1H, m), 3,06-3,11 (1H, m), 4,11-4,18 (1H, m), 4,26-4,33 (1H, m), 4,46-4,50 (1H, m), 6,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 6,8, 11,7 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 6,4, 10,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,54 (1H, s). EM (IEN)m/z: 464 [M+H]⁺.

(Ejemplo 29) 2-Fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

25

[Fórmula 47]



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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 14b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidina-4-amina (0,40 g, 1,63 mmol) preparada en el Ejemplo 14a, cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo (0,69 g, 3,26 mmol), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,37 g, 3,26 mmol) y acetonitrilo (11 ml), para producir el compuesto del título (403,8 mg, 59 %) en forma de un sólido incoloro.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 5,26 (2H, s), 6,41-6,44 (2H, m), 6,87-6,92 (1H, m), 7,01-7,06 (1H, m), 7,16 (1H, dd, J = 1,6, 5,9 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,12 (1H, dt, J = 5,9, 8,6 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,75 (1H, d, J = 1,2 Hz).

35 (29b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-

dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,40 g, 0,95 mmol) preparada en el Ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0,16 g, 0,95 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 0,040 g, 1,14 mmol) y DMF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (268,5 mg, 50 %) en forma de un aceite incoloro.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,59-1,99 (4H, m), 2,17-2,33 (2H, m), 3,35-3,40 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,65-4,69 (1H, m), 5,26 (2H, s), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,43 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 2,4, 12,1 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,17-7,23 (2H, m), 7,37-7,41 (1H, m), 7,94 (1H, t, J = 8,6 Hz), 8,41 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,75 (1H, d, J = 0,8 Hz).

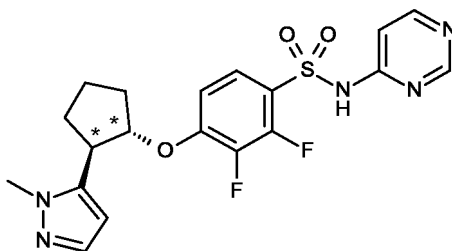
(29C) 2-Fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 10 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,27 g, 0,47 mmol) preparada en el Ejemplo 29b, trietilsilano (0,38 ml, 2,36 mmol), ácido trifluoroacético (0,47 g, 0,44 mmol) y diclorometano (5,0 ml), para producir el compuesto del título (0,21 g, 22 %) en forma de un sólido incoloro.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,76-1,95 (4H, m), 2,26-2,33 (2H, m), 3,45-3,49 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,86-4,91 (1H, m), 6,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,77-6,86 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,95 (1H, t, J = 8,6 Hz), 8,40 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,68 (1H, s).
EM (IEN)m/z: 418 [M+H]⁺.

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

[Fórmula 48]



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

- 25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 14b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidina-4-amina (400 mg, 1,63 mmol) preparada en el Ejemplo 14a, cloruro de 2,3,4-trifluorobencenosulfonilo (752 mg, 3,26 mmol), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (366 mg, 3,26 mmol) y acetonitrilo (8,0 ml), para producir el compuesto del título (221 mg, 31 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,78 (3H, s), 3,80 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,42-6,44 (2H, m), 7,11-7,16 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,84-7,89 (1H, m), 8,48 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,76 (1H, s).

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (190 mg, 0,43 mmol) preparada en el Ejemplo 30a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (75,5 mg, 0,45 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 24,7 mg, 0,65 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (190 mg, 75 %) en forma de un aceite incoloro.

- 35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,77-1,97 (4H, m), 2,22-2,34 (2H, m), 3,44-3,48 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,72-4,75 (1H, m), 5,24 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,28 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,42 (2H, m), 6,64 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,19-7,21 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,71 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,76 (1H, s).

- 40

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

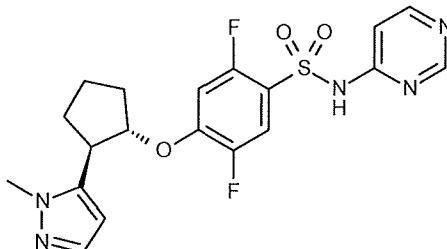
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamid a (190 mg, 0,32 mmol) preparada en el Ejemplo 30b, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (58,5 mg, 41 %) en forma de un sólido incoloro.

- 45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,77-1,96 (4H, m), 2,20-2,34 (2H, m), 3,44-3,48 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,71-4,74 (1H, m), 6,06 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,66 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,24-7,25 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,70 (1H, t, J = 9,3 Hz), 8,37 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,81 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 436[M+H]⁺.

Ejemplo 31) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 49]



5 (31a) N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

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

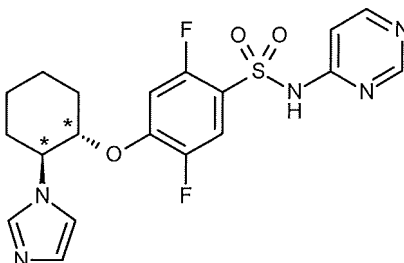
10 (31b) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (411 mg, 0,70 mmol) preparada en el Ejemplo 31a, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (241 mg, 79 %) en forma de un sólido incoloro.

15 $[\alpha]_D^{25} = -58,9$ (c 1,02, DMSO).

(Ejemplo 32) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2S*)-2-(1H-imidazol-1-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 50]



20 (32a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2S*)-2-(1H-imidazol-1-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (260 mg, 0,592 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, (1S*,2S*)-2-(1H-imidazol-1-il)ciclohexanol (Tetrahedron, 2007, 63, 469-473; 100 mg, 0,602 mmol), hidruro sódico (63 %; 50 mg, 1,31 mmol) y DMF (3,0 ml), para producir el compuesto del título (315 mg, 91 %) en forma de un aceite incoloro.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,43-1,63 (3H, m), 1,82-1,97 (3H, m), 2,26-2,31 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,14-4,17 (2H, m), 5,19 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,23 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,35 (1H, dd, J = 5,9, 10,7 Hz), 6,39-6,41 (2H, m), 6,96 (2H, s), 7,16-7,19 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

30 (32 b) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2S*)-2-(1H-imidazol-1-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

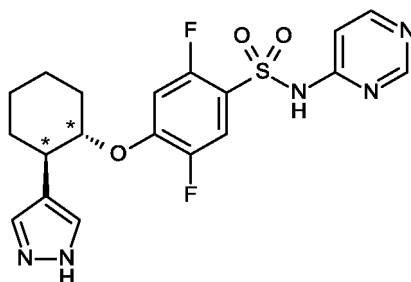
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2S*)-2-(1H-imidazol-1-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (315 mg, 0,538 mmol) preparada en el Ejemplo 32a, trietilsilano (0,40 ml), ácido trifluoroacético (4,0 ml) y diclorometano (4,0 ml), para producir el compuesto del título (220 mg, 94 %) en forma de un sólido incoloro.

35 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,55-1,62 (3H, m), 1,91-1,96 (2H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,26-2,28 (1H, m), 2,36-2,38 (1H, m), 4,60-4,71 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 7,48 (1H, s), 7,69 (1H, dd, J = 6,4, 10,3 Hz), 7,76 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,52 (1H, s), 9,03 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 436[M+H]⁺.

(Ejemplo 33) 2,5-Difluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 51]



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

- 5 Una solución de 4-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (J. Org. Chem. 2007, 72, 3589-3591; 2,00 g, 7,19 mmol), 2-ciclohex-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,50 g, 7,21 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (300 mg, 0,41 mmol) y carbonato potásico (3,00 g, 21,7 mmol) en DMF (13 ml) se agitó a 90 °C durante 3 horas en irradiación de microondas. Después de dejar que se enfriara, se añadió agua (50 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica así obtenida se lavó dos veces con agua (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 9:1) para producir el compuesto del título (637 mg, 38 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,58-1,76 (8H, m), 2,03-2,05 (2H, m), 2,08-2,16 (2H, m), 2,25-2,28 (2H, m), 3,69 (1H, dt, J = 2,4, 11,2 Hz), 4,04-4,07 (1H, m), 5,34 (1H, dd, J = 2,4, 9,8 Hz), 6,00-6,02 (1H, m), 6,96 (1H, s a), 7,52 (1H, s), 7,61 (1H, s).

15 (33b) (1S*,2R*)-2-[1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il) 1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

- A una solución del 4-ciclohex-1-en-1-il-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (775 mg, 3,34 mmol) preparada en el Ejemplo 33a en THF (4 ml), se le añadió un complejo de borano-THF (0,95 M; 3,4 ml, 3,23 mmol) con refrigeración en hielo y la solución de reacción se agitó durante 30 minutos con refrigeración en hielo. A la solución de reacción, se le añadió de nuevo un complejo de borano-THF (0,95 M; 3,4 ml, 3,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. A la solución de reacción, se le añadieron agua (5 ml) y posteriormente tetrahidrato de perborato sódico (1,00 g, 6,50 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 horas. A la solución de reacción, se le añadió tiosulfato sódico (2,0 g), seguido de la extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 97:3) para producir el compuesto del título (590 mg, 71 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24-1,94 (10H, m), 2,05-2,14 (4H, m), 2,37-2,43 (1H, m), 3,38-3,44 (1H, m), 3,67-3,73 (1H, m), 4,07 (1H, dd, J = 3,9, 11,7 Hz), 5,34 (1H, dd, J = 2,7, 9,8 Hz), 7,49 (1H, s), 7,50 (1H, s).

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

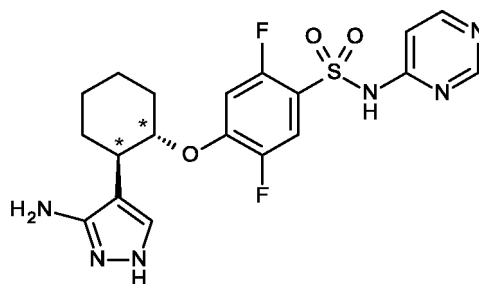
- La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (340 mg, 0,774 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (198 mg, 0,791 mmol) preparado en el Ejemplo 33b, hidruro sódico (63 %; 50 mg, 1,31 mmol) y DMF (4,0 ml), para producir el compuesto del título (302 mg, 58 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,40-1,67 (8H, m), 1,82-2,17 (6H, m), 2,85-2,90 (1H, m), 3,63-3,67 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,97-4,01 (2H, m), 5,22 (2H, s), 5,25-5,29 (1H, m), 6,39-6,41 (2H, m), 6,46-6,50 (1H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 7,43-7,46 (2H, m), 7,69 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

(33d) 2,5-Difluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-[(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi)bencenosulfonamida (302 mg, 0,451 mmol) preparada en el Ejemplo 33c, trietilsilano (0,40 ml), ácido trifluoroacético (4,0 ml), diclorometano (4,0 ml) y metanol (4,0 ml), para producir el compuesto del título (246 mg, 55 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CD₂OD) δ ppm: 1,37-1,57 (3H, m), 1,65-1,72 (1H, m), 1,78-1,81 (1H, m), 1,85-1,87 (1H, m), 2,03-2,05 (1H, m), 2,15-2,19 (1H, m), 2,82-2,88 (1H, m), 4,26-4,31 (1H, m), 6,94 (1H, dd, J = 6,8, 12,2 Hz), 7,02 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,45 (2H, s), 7,66 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,54 (1H, s). EM (IEN)m/z: 436[M+H]⁺.

(Ejemplo 34) 4-[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 52]



(34a) 4-Ciclohex-1-en-1-il-3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 33a usando 4-bromo-3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (documento WO2010/079443; 1,20 g, 4,35 mmol), 2-ciclohex-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,20 g, 5,77 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (250 mg, 0,342 mmol), carbonato potásico (2,00 g, 14,5 mmol) y DMF (13 ml), para producir el compuesto del título (950 mg, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,64-1,76 (8H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,14-2,18 (2H, m), 2,21-2,24 (2H, m), 3,69-3,74 (1H, m), 4,05-4,08 (1H, m), 5,40 (1H, dd, J = 2,9, 9,3 Hz), 5,84-5,86 (1H, m), 7,52 (1H, s).

(34b) (1S*,2R*)-2-[3-Nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 33b usando el 4-ciclohex-1-en-1-il-3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (950 mg, 3,43 mmol) preparado en el Ejemplo 34a, un complejo de borano-THF (0,95 M; 8,0 ml, 7,60 mmol), tetrahidrato de perborato sódico (1,10 g, 7,15 mmol), THF (5,0 ml) y agua (7,0 ml), para producir el compuesto del título (320 mg, 32 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,31-1,86 (8H, m), 2,01-2,17 (6H, m), 3,11-3,16 (1H, m), 3,50-3,55 (1H, m), 3,68-3,73 (1H, m), 4,04-4,09 (1H, m), 5,38-5,42 (1H, m), 7,62 (1H, s).

(34c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-(((1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)-oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (240 mg, 0,546 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (160 mg, 0,542 mmol) preparado en el Ejemplo 34b, hidruro sódico (63 %; 50 mg, 1,31 mmol) y DMF (3,0 ml), para producir el compuesto del título (310 mg, 80 %) en forma de un aceite incoloro.

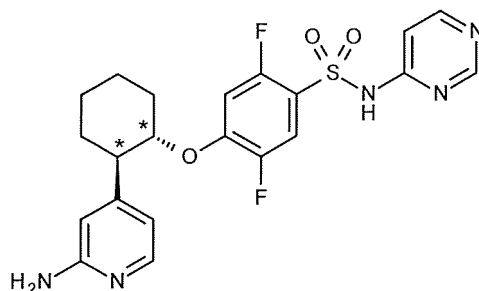
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45-1,69 (8H, m), 1,81-2,23 (6H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 3,61-3,70 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,95-4,01 (1H, m), 4,28-4,33 (1H, m), 5,22 (2H, s), 5,30-5,36 (1H, m), 6,40-6,41 (2H, m), 6,56-6,51 (1H, m), 7,18-7,20 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,64-7,69 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

(34d) 4-(((1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-(((1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (310 mg, 0,434 mmol) preparada en el Ejemplo 34c, polvo de hierro (300 mg, 5,37 mol) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5,0 ml) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 1 hora. Después de dejar que se enfriara, la solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se sometió a extracción con diclorometano (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para producir una amina en bruto. A una solución de la amina en bruto y trietilsilano (0,30 ml) en diclorometano (3,0 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (3,0 ml) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió metanol (3,0 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 90:10) para producir el compuesto del título (41,1 mg, 21 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,41-1,56 (3H, m), 1,64-1,73 (1H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 1,87-1,89 (1H, m), 1,96-1,99 (1H, m), 2,21-2,23 (1H, m), 2,80-2,85 (1H, m), 4,34-4,39 (1H, m), 7,00-7,03 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,69 (1H, dd, J = 6,4, 10,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,53 (1H, s). EM (IEN)m/z: 451[M+H]⁺.

(Ejemplo 35) 4-(((1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-4-il)ciclohexil)oxi)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 53]



(35a) 4-Ciclohex-1-en-1-ilpiridin-2-amina

5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 33a usando 2-amino-4-cloropiridina (927 mg, 7,21 mmol), 2-ciclohex-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,50 g, 7,21 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (416 mg, 0,360 mmol), carbonato potásico (3,98 g, 14,5 mmol) y DMF (13 ml), para producir el compuesto del título (180 mg, 14 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,63-1,68 (2H, m), 1,74-1,79 (2H, m), 2,17-2,22 (2H, m), 2,31-2,34 (2H, m), 4,39 (2H, s a), 6,27-6,29 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,68 (1H, dd, J = 1,5, 5,4 Hz), 7,98 (1H, d, J = 5,9 Hz).

10 (35b) (1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-4-il)ciclohexanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 33b usando la 4-ciclohex-1-en-1-ilpiridin-2-amina (180 mg, 1,03 mmol) preparada en el Ejemplo 35a, un complejo de borano-THF (0,95 M; 5,17 ml, 4,91 mmol), tetrahidrato de perborato sódico (159 mg, 1,03 mmol), THF (5,0 ml) y agua (5,0 ml), para producir el compuesto del título (27,0 mg, 14 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,25-1,84 (4H, m), 1,95-2,21 (4H, m), 2,30-2,36 (1H, m), 3,62-3,69 (1H, m), 4,62 (2H, s a), 6,40 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,92 (1H, s a).

(35c)

4-[[[(1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

20 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (64,8 mg, 0,147 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(2-aminopiridin-4-il)ciclohexanol (27,0 mg, 0,140 mmol) preparado en el Ejemplo 35b, hidruro sódico (63 %, 8,0 mg, 0,210 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (42,7 mg, 50 %) en forma de un aceite incoloro.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,37-1,69 (4H, m), 1,82-1,85 (1H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,23 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,73-2,79 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,25 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 4,36 (2H, s a), 5,21 (2H, s), 6,36-6,40 (3H, m), 6,52-6,54 (2H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 7,64 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

(35d) 4-[[[(1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-4-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

30 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*)-2-(2-aminopiridin-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (42,7 mg, 0,0698 mmol) preparada en el Ejemplo 35c, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (18,6 mg, 58 %) en forma de un sólido incoloro.

35 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,42-1,70 (4H, m), 1,82-1,94 (3H, m), 2,27-2,29 (1H, m), 2,90-2,96 (1H, m), 4,64 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 6,84-6,86 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 6,8, 11,2 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 6,4, 10,3 Hz), 7,72 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,18 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,49 (1H, s).

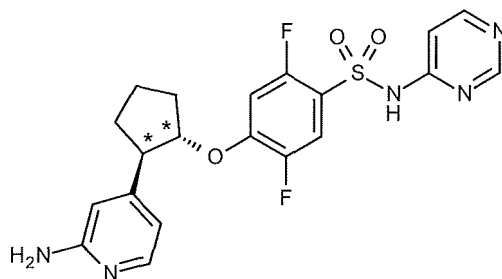
EM (IEN)m/z: 462 [M+H]⁺.

(Ejemplo 36) 4-[[[(1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-4-il)ciclopentil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

40

45

[Fórmula 54]



(36a) 4-Ciclopent-1-en-1-ilpiridina-2-amina

- 5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 33a usando 2-amino-4-cloropiridina (1,07 g, 8,32 mmol), 2-ciclopent-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,61 g, 8,29 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (303 mg, 0,414 mmol), carbonato potásico (4,59 g, 33,2 mmol) y DMF (15 ml), para producir el compuesto del título (552 mg, 41 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,00-2,04 (2H, m), 2,51-2,55 (2H, m), 2,62-2,66 (2H, m), 4,39 (2H, s a), 6,34 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,46 (1H, s), 6,74 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,99 (1H, d, J = 5,4 Hz).

10 (36b) (1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-4-il)ciclopentanol

- La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 33b usando la 4-ciclopent-1-en-1-ilpiridina-2-amina (552 mg, 3,44 mmol) preparada en el Ejemplo 36a, un complejo de borano-THF (0,95 M; 18,1 ml, 17,2 mmol), tetrahidrato de perborato sódico (531 mg, 3,44 mmol), THF (18 ml) y agua (18 ml), para producir el compuesto del título (110 mg, 18 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,50-1,59 (2H, m), 1,75-1,82 (2H, m), 2,00-2,05 (2H, m), 2,83-2,90 (1H, m), 3,66-3,68 (1H, m), 4,47 (2H, s a), 6,37 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 5,4 Hz).

(36c)

4-[(1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-4-il)ciclopentil]oxi-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

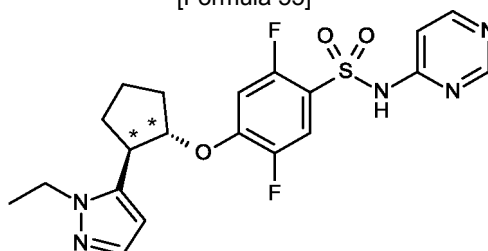
- 20 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (285 mg, 0,649 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(2-aminopiridin-4-il)ciclopentanol (110 mg, 0,617 mmol) preparada en el Ejemplo 36b, hidruro sódico (63 %; 35,3 mg, 0,927 mmol) y DMF (3,0 ml), para producir el compuesto del título (185 mg, 50 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,70-1,79 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,11-2,19 (1H, m), 2,24-2,30 (1H, m), 3,23 (1H, dt, J = 4,9, 8,8 Hz), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,45 (2H, s a), 4,61-4,64 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,35 (1H, s), 6,40-6,41 (2H, m), 6,49-6,52 (2H, m), 7,18-7,20 (2H, m), 7,74 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

(36d) 4-[(1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-4-il)ciclopentil]oxi-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 30 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[(1S*,2R*)-2-(2-aminopiridin-4-il)ciclopentil]oxi-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (185 mg, 0,310 mmol) preparada en el Ejemplo 36c, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (122 mg, 88 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,77-1,97 (4H, m), 2,25-2,37 (2H, m), 3,35-3,40 (1H, m), 4,89-4,92 (1H, m), 6,84-6,86 (2H, m), 6,96-7,00 (2H, m), 7,74 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,52 (1H, s). EM (IEN)m/z: 448 [M+H]⁺.

(Ejemplo 37) 4-[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 55]



(37a) (1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 4a usando 1-etilpirazol (97 %, 2,53 g, 25,5 mmol), N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (3,83 ml, 25,5 mmol), butillitio (solución 1,63 M en hexano; 18,3 ml, 29,8 mmol), óxido de ciclopenteno (2,66 g, 31,6 mmol) y THF (60 ml), para producir el compuesto del título (750 mg, 16 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,42 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,63-1,91 (4H, m), 2,04-2,23 (2H, m), 3,02 (1H, c, J = 8,3 Hz), 4,01-4,23 (3H, m), 6,01 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,41 (1H, s).

(37b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (200 mg, 0,455 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (78,0 mg, 0,432 mmol) preparado en el Ejemplo 37a, hidruro sódico (63 %; 24,7 mg, 0,648 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (210 mg, 81 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,75-1,97 (4H, m), 2,19-2,34 (2H, m), 3,47 (1H, dt, J = 4,9, 8,3 Hz), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,11-4,23 (2H, m), 4,63-4,66 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,42 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 6,4, 10,7 Hz), 7,17-7,20 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,77 (1H, s).

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

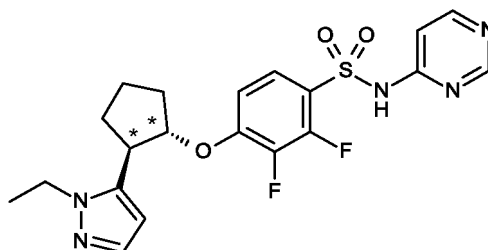
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (210 mg, 0,350 mmol) preparada en el Ejemplo 37b, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (113 mg, 72 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,75-1,83 (1H, m), 1,88-1,98 (3H, m), 2,19-2,34 (2H, m), 3,44-3,48 (1H, m), 4,10-4,24 (2H, m), 4,63-4,66 (1H, m), 6,04 (1H, s), 6,58 (1H, dd, J = 6,4, 10,7 Hz), 7,25-7,27 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,74 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 8,39 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,82 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 450 [M+H]⁺.

(Ejemplo 38) 4-[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 56]



(38a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (76,8 mg, 0,175 mmol) preparada en el Ejemplo 30a, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (30,0 mg, 0,166 mmol) preparado en el Ejemplo 37a, hidruro sódico (63 %; 9,5 mg, 0,249 mmol) y DMF (1,0 ml), para producir el compuesto del título (80,0 mg, 80 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,74-1,83 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,22-2,35 (2H, m), 3,46 (1H, dt, J = 4,9, 8,8 Hz), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,12-4,21 (2H, m), 4,74-4,76 (1H, m), 5,23 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,28 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,05 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,39-6,42 (2H, m), 6,64 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,19-7,20 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,70 (1H, dt, J = 1,5, 7,3 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,76 (1H, s).

(38b) 4-[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

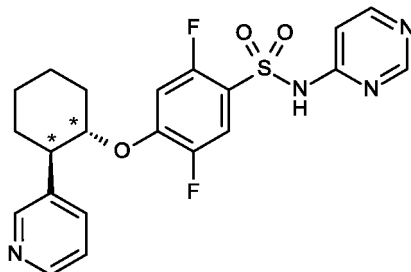
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (80,0 mg, 0,133 mmol) preparada en el Ejemplo 38a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (30,0 mg, 50 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,75-1,83 (1H, m), 1,93-1,96 (3H, m), 2,22-2,34 (2H, m), 3,46 (1H, dt, J = 4,6, 8,3 Hz), 4,10-4,22 (2H, m), 4,73-4,76 (1H, m), 6,05 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,65 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,68-7,72 (1H, m), 8,35 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,73 (1H, s). EM (IEN)m/z: 450

[M+H]⁺.

(Ejemplo 39) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(piridin-3-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 57]



5 (39a) 3-Ciclohex-1-en-1-ilpiridina

Una solución de 3-bromopiridina (0,38 g, 2,40 mmol), 2-ciclohex-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboro-
lano (0,50 g, 2,40 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,14 g, 0,12 mmol) y carbonato de cesio (1,72 g, 5,29 mmol)
en 1,4-dioxano (8,0 ml) y agua (4,0 ml) se agitó a 90 °C durante 4 horas. Después de dejar que se enfriara, la solución
de reacción se sometió a extracción con acetato de etilo (50 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico
anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de
etilo = 2:1) para producir el compuesto del título (347,3 mg, 99 %) en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,65-1,83 (4H, m), 2,20-2,25 (2H, m), 2,37-2,42 (2H, m), 6,16-6,18 (1H, m), 7,22
(1H, dd, J = 4,7, 7,8 Hz), 7,64 (1H, dt, J = 2,0, 9,8 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 1,2, 6,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(39b) (1S*,2R*)-2-(Piridin-3-il)ciclohexanol

15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 33b usando la 3-ciclohex-
1-en-1-ilpiridina (0,34 g, 2,14 mmol) preparada en el Ejemplo 39a, un complejo de borano-THF (0,95 M; 5,62 ml,
5,34 mmol), tetrahidrato de perborato sódico (0,85 g, 5,55 mmol), THF (2,1 ml) y agua (3,2 ml), para producir el
compuesto del título (0,12 g, 32 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,32-1,56 (4H, m), 1,75-1,88 (3H, m), 2,12-2,16 (1H, m), 2,43-2,49 (1H, m),
3,64-3,71 (1H, m), 7,22 (1H, dd, J = 4,7, 7,8 Hz), 7,56 (1H, dt, J = 2,0, 5,9 Hz), 8,37 (1H, dd, J = 1,6, 4,7 Hz), 8,44 (1H,
d, J = 2,4 Hz).

(39c)

N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(piridin-3-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-
dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,12 g, 0,27 mmol) preparada en el Ejemplo 14b,
el (1S*,2R*)-2-piridin-3-ilciclohexanol (0,05 g, 0,27 mmol) preparado en el Ejemplo 39b, hidruro sódico (63 %; 0,02 g,
0,41 mmol) y DMF (1,4 ml), para producir el compuesto del título (112,8 mg, 69 %) en forma de un sólido amorfo e
incoloro.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,42-1,74 (4H, m), 1,86-1,87 (1H, m), 1,96-2,01 (2H, m), 2,25-2,28 (1H, m),
2,89-2,95 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,26 (1H, dt, J = 4,3, 10,6 Hz), 5,18 (1H, d, J = 17,6 Hz), 5,22 (1H, d, J =
17,6 Hz), 6,38-6,40 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 6,3, 11,3 Hz), 7,15-7,18 (3H, m), 7,53 (1H, dt, J = 2,0, 9,4 Hz), 7,62 (1H,
dd, J = 6,7, 9,8 Hz), 8,41 (1H, dd, J = 1,2, 4,7 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,77 (1H, s).

(39d) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(piridin-3-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-
dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-piridin-3-ilciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,11 g,
0,19 mmol) preparada en el Ejemplo 39c, trietilsilano (0,15 ml), ácido trifluoroacético (0,19 g) y diclorometano (1,9 ml),
para producir el compuesto del título (77 mg, 92 %) en forma de un sólido incoloro.

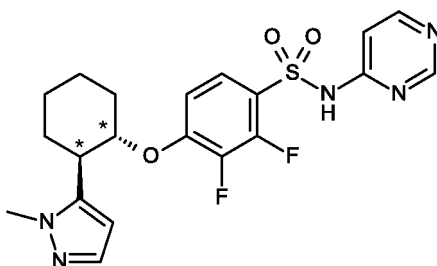
40 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,47-1,65 (3H, m), 1,77-1,94 (3H, m), 2,00-2,04 (1H, m), 2,29-2,33 (1H, m),
3,10-3,16 (1H, m), 4,64 (1H, dt, J = 3,9, 10,2 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 0,8, 6,3 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 6,7, 11,7 Hz), 7,62
(1H, dd, J = 6,7, 10,6 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 5,5, 8,2 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 0,8, 6,7 Hz), 8,33 (1H, dt, J = 1,6, 8,2 Hz),
6,53-8,54 (2H, m), 8,77 (1H, d, J = 1,6 Hz).

EM (IEN)m/z: 447 [M+H]⁺.

(Ejemplo 40) 2,3-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

45

[Fórmula 58]



(40a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,3-difluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

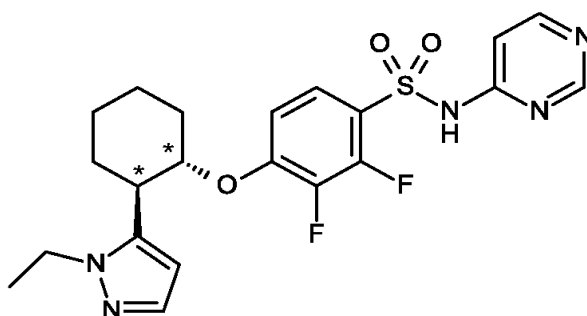
- 5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,40 g, 0,91 mmol) preparada en el Ejemplo 30a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,16 g, 0,91 mmol) preparado en el Ejemplo 4a, hidruro sódico (63 %; 0,050 g, 1,37 mmol) y DMF (4,6 ml), para producir el compuesto del título (373 mg, 68 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,34-1,71 (4H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,04-2,08 (1H, m), 2,25-2,28 (1H, m), 2,98-3,04 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,19-4,25 (1H, m), 5,20 (1H, d, J = 16,8 Hz), 5,25 (1H, d, J = 17,2 Hz), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,38-6,41 (2H, m), 6,59 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,17-7,20 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,62-7,66 (1H, m), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,76 (1H, s).

(40b) 2,3-Difluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-difluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamid a (0,050 g, 0,09 mmol) preparada en el Ejemplo 40a, trietilsilano (0,07 ml), ácido trifluoroacético (0,09 ml) y diclorometano (0,9 ml), para producir el compuesto del título (0,040 g, 86 %) en forma de un sólido incoloro.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,45-1,61 (3H, m), 1,67-1,78 (1H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 1,91-1,93 (1H, m), 1,99-2,03 (1H, m), 2,27-2,30 (1H, m), 3,09-3,15 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,44-4,50 (1H, m), 6,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,91-6,96 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,62-7,67 (1H, m), 8,25 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,52 (1H, s).
EM (IEN)m/z: 450 [M+H]⁺.

- 25 (Ejemplo 41) 4-[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 59]



(41a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 30 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,050 g, 0,11 mmol) preparada en el Ejemplo 30a, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,020 g, 0,11 mmol) preparado en el Ejemplo 12a, hidruro sódico (63 %; 0,010 g, 0,17 mmol) y DMF (0,6 ml), para producir el compuesto del título (55,4 mg, 81 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,35-1,68 (4H, m), 1,42 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,86-1,89 (1H, m), 1,94-1,96 (1H, m), 2,03-2,07 (1H, m), 2,25-2,28 (1H, m), 2,98-3,04 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,09-4,31 (3H, m), 5,19 (1H, d, J = 16,8 Hz), 5,25 (1H, d, J = 16,8 Hz), 6,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,41 (2H, m), 6,58-6,62 (1H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,62-7,66 (1H, m), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,76 (1H, d, J = 1,2 Hz).

(41b) 4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

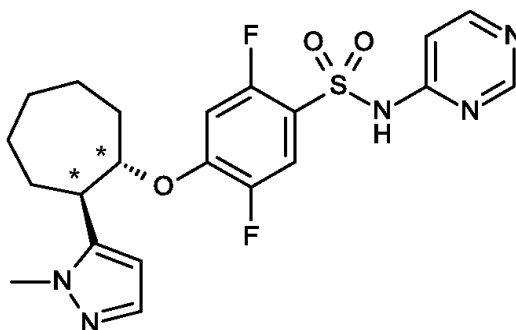
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,060 g, 0,09 mmol) preparada en el Ejemplo 41a, trietilsilano (0,07 ml), ácido trifluoroacético (0,09 ml) y diclorometano (0,9 ml), para producir el compuesto del título (34,9 mg, 82 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,36 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45-1,75 (4H, m), 1,82-1,85 (1H, m), 1,90-1,93 (1H, m), 1,97-2,02 (1H, m), 2,25-2,32 (1H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 4,11-4,19 (1H, m), 4,25-4,34 (1H, m), 4,49-4,55 (1H, m), 6,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,94-6,98 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,63-7,68 (1H, m), 8,26 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,53 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 462[M-H]⁻.

(Ejemplo 42) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 60]



(42a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (100 mg, 0,228 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (30 mg, 0,154 mmol) preparado en el Ejemplo 9a, hidruro sódico (63 %, 40 mg, 1,05 mmol) y DMF (2 ml), para producir el compuesto del título (50 mg, 53 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,57-1,99 (10H, m), 3,23 (1H, dt, J = 3,4, 9,8 Hz), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,34-4,38 (1H, m), 5,19 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,23 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,00 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,42 (3H, m), 7,17-7,19 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

(42 b) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (50 mg, 0,0815 mmol) preparada en el Ejemplo 42a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (32 mg, 85 %) en forma de un sólido incoloro.

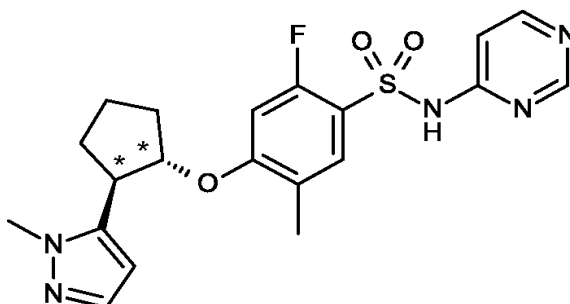
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,61-1,98 (10H, m), 3,22 (1H, dt, J = 2,9, 9,3 Hz), 3,89 (3H, s), 4,32-4,36 (1H, m), 6,00 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 7,21 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 6,8, 9,8 Hz), 8,40 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,78 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 464 [M+H]⁺.

(Ejemplo 43)

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

[Fórmula 61]



(43a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 14b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (1,0 g, 4,08 mmol) preparada en el Ejemplo 14a, cloruro de 2,4-difluoro-5-metilbenzenosulfonilo (documento WO2010079443; 1,85 g, 8,15 mmol), 1,4-diazabicyclo[2,2.2]octano (0,91 g, 8,15 mmol) y THF (20 ml), para producir el compuesto del título (1,41 g, 79 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,31 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,79 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,40-6,42 (2H, m), 6,83 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,20-7,23 (2H, m), 7,89 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,77 (1H, s).

(43b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,30 g, 0,69 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0,12 g, 0,72 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 0,040 g, 1,05 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (0,20 g, 50 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,74-1,95 (4H, m), 2,16-2,34 (2H, m), 2,20 (3H, s), 3,41 (1H, dt, J = 4,9, 8,3 Hz), 3,76 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,62-4,65 (1H, m), 5,26 (2H, s), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,37-6,42 (3H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,26-7,28 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,76 (1H, s).

(43c) 2-Fluoro-5-metil-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

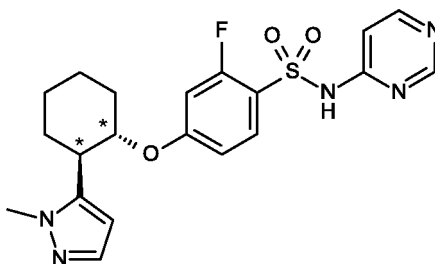
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,20 g, 0,34 mmol) preparada en el Ejemplo 43b, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (0,50 ml) y diclorometano (4,0 ml), para producir el compuesto del título (0,16 g, 98 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,73-1,93 (4H, m), 2,18-2,34 (2H, m), 2,21 (3H, s), 3,41 (1H, dt, J = 4,4, 7,8 Hz), 3,84 (3H, s), 4,62-4,65 (1H, m), 6,04 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,44 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,24-7,25 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,86 (1H, s a).

EM (IEN)m/z: 432 [M+H]⁺.

(Ejemplo 44) 2-Fluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 62]



(44a)

35 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,40 g, 0,95 mmol) preparada en el Ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,17 g, 0,95 mmol) preparado en el Ejemplo 4a, hidruro sódico (63 %; 0,040 g, 1,14 mmol) y DMF (4,8 ml), para producir el compuesto del título (489 mg, 89 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,25-1,63 (4H, m), 1,86-1,88 (1H, m), 1,93-1,95 (1H, m), 2,03-2,06 (1H, m), 2,24-2,26 (1H, m), 2,91-2,96 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,13-4,18 (1H, m), 5,23 (2H, s), 5,99 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,44 (3H, m), 6,58 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,20 (2H, dd, J = 8,3, 11,2 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,86 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,42 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,75 (1H, s).

45 (44b) 2-Fluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,49 g, 0,84 mmol) preparada en el Ejemplo 44a, trietilsilano (0,67 ml), ácido trifluoroacético (0,84 ml) y diclorometano

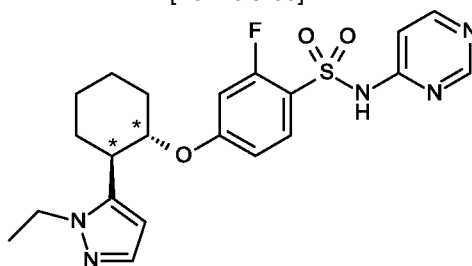
(8,4 ml), para producir el compuesto del título (318 mg, 88 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,25-1,74 (4H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 1,97-2,02 (1H, m), 2,21-2,24 (1H, m), 3,02-3,08 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,42 (1H, dt, J = 3,9, 10,2 Hz), 6,12 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 2,4, 12,5 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 2,7, 9,0 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 1,2, 6,3 Hz), 7,24 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,84 (1H, t, J = 8,6 Hz), 8,30 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,85 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (IEN)m/z: 432 [M+H]⁺.

(Ejemplo 45) 4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 63]



10 (45a)

N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,40 g, 0,95 mmol) preparada en el Ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,18 g, 0,95 mmol) preparado en el Ejemplo 12a, hidruro sódico (63 %; 0,040 g, 1,14 mmol) y DMF (4,8 ml), para producir el compuesto del título (506,4 mg, 90 %) en forma de un aceite incoloro.

15

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,36-1,50 (3H, m), 1,44 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,57-1,62 (1H, m), 1,85-1,88 (1H, m), 1,93-1,94 (1H, m), 2,02-2,05 (1H, m), 2,22-2,28 (1H, m), 2,91-2,96 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,10-4,28 (3H, m), 5,23 (2H, s), 5,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,44 (3H, m), 6,58 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,21 (2H, dd, J = 8,3, 13,2 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,86 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,42 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,75 (1H, s).

20

(45b) 4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,51 g, 0,85 mmol) preparada en el Ejemplo 45a, trietilsilano (0,68 ml), ácido trifluoroacético (0,85 ml) y diclorometano (8,5 ml), para producir el compuesto del título (333,4 mg, 88 %) en forma de un sólido incoloro.

25

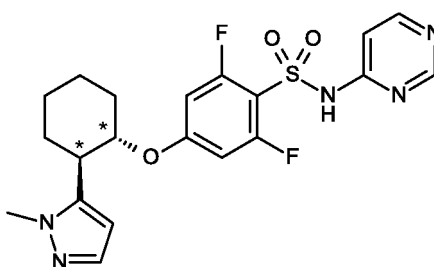
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,29-1,73 (4H, m), 1,37 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,81-1,90 (2H, m), 1,97-2,01 (1H, m), 2,22-2,26 (1H, m), 3,00-3,07 (1H, m), 4,07-4,18 (1H, m), 4,23-4,31 (1H, m), 4,46 (1H, dt, J = 3,9, 10,2 Hz), 6,12 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 2,4, 12,5 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 1,2, 6,3 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,84 (1H, t, J = 8,6 Hz), 8,30 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,55 (1H, s).

30

EM (IEN)m/z: 446[M+H]⁺.

(Ejemplo 46) 2,6-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 64]



35

(46a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,19 g, 0,43 mmol) preparada en el Ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,080 g, 0,45 mmol) preparado en el Ejemplo 4a, hidruro sódico

40

(63 %; 0,030 g, 0,79 mmol) y DMF (5 ml), para producir el compuesto del título (0,12 g, 48 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38-1,67 (4H, m), 1,86-1,88 (1H, m), 1,94-1,95 (1H, m), 2,03-2,06 (1H, m), 2,22-2,24 (1H, m), 2,90-2,95 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,10-4,15 (1H, m), 5,24 (2H, s), 5,99 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,29 (2H, d, J = 10,7 Hz), 6,40-6,44 (2H, m), 7,14 (1H, dd, J = 1,0, 5,9 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

(46b) 2,6-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

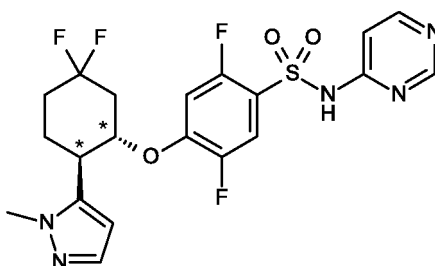
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,12 g, 0,21 mmol) preparada en el Ejemplo 46a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (0,50 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (0,030 g, 30 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38-1,65 (4H, m), 1,85-1,88 (1H, m), 1,93-1,95 (1H, m), 2,03-2,08 (1H, m), 2,22-2,24 (1H, m), 2,89-2,96 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,09-4,15 (1H, m), 6,00 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,32 (2H, d, J = 10,6 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 6,7 Hz), 8,41 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,80 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 450 [M+H]⁺.

(Ejemplo 47) 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 65]



(47a) 5-(4,4-Difluorociclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 39a usando 5-yodo-1-metil-1H-pirazol (1,90 g, 9,14 mmol), 2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,00 g, 4,10 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (240 mg, 0,208 mmol), carbonato de cesio (2,70 g, 8,29 mmol), 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml), para producir el compuesto del título (767 mg, 94 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,13-2,22 (2H, m), 2,56-2,60 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 14,2 Hz), 3,86 (3H, s), 5,73 (1H, s a), 6,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(47b) (1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 33b usando el 5-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol (767 mg, 3,87 mmol) preparado en el Ejemplo 47a, un complejo de borano-THF (0,95 M; 12,2 ml, 11,6 mmol), tetrahidrato de perborato sódico (1,20 g, 7,80 mmol), THF (4,0 ml) y agua (8,0 ml), para producir el compuesto del título (148 mg, 18 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,68-1,95 (4H, m), 2,16-2,21 (1H, m), 2,51-2,57 (1H, m), 2,61-2,66 (1H, m), 3,76-3,83 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,89 (1H, s a), 6,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 1,5 Hz).

(47c) 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (160 mg, 0,364 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (76 mg, 0,351 mmol) preparado en el Ejemplo 47b, hidruro sódico (63 %; 40 mg, 1,05 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (212 mg, 92 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,92-2,12 (4H, m), 2,29-2,33 (1H, m), 2,71-2,77 (1H, m), 3,07-3,12 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,32 (1H, dt, J = 4,9, 10,7 Hz), 5,19 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,23 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,44 (3H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

(47d)

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

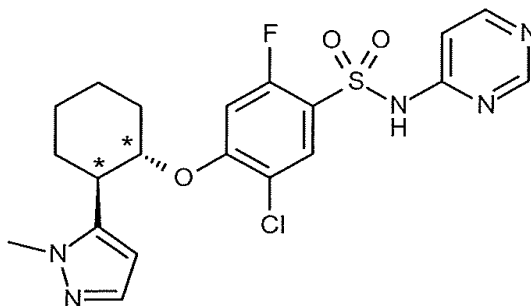
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-

il)benzenosulfonamida (212 mg, 0,334 mmol) preparada en el Ejemplo 47c, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (3,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (153 mg, 95 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,36-1,77 (1H, m), 1,96-2,28 (4H, m), 2,64-2,71 (1H, m), 3,35-3,40 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,71 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 6,19 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,94 (1H, s a), 7,12-7,16 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,61-7,64 (1H, m), 8,24 (1H, s a), 8,56 (1H, s).
EM (IEN)m/z: 486[M+H]⁺.

(Ejemplo 48)

5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 66]



(48a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

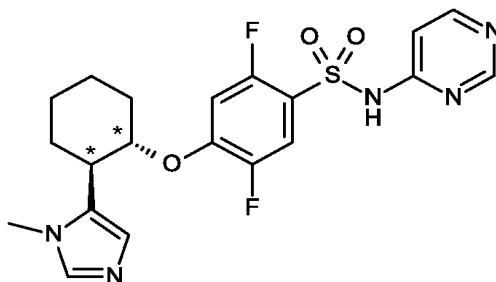
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,234 g, 0,513 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,116 g, 0,644 mmol) preparado en el Ejemplo 4a, hidruro sódico (63 %; 0,023 g, 0,600 mmol) y DMF (2 ml), para producir el compuesto del título (0,273 g, 86 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,40-1,68 (4H, m), 1,85-1,97 (2H, m), 2,04-2,10 (1H, m), 2,18-2,23 (1H, m), 3,02-3,09 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,09-4,17 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,38-6,45 (3H, m), 7,17-7,22 (2H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, d, J = 1,2 Hz).

(48b) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,27 g, 0,438 mmol) preparada en el Ejemplo 48a, trietilsilano (0,168 ml, 1,05 mmol), ácido trifluoroacético (3,4 ml) y diclorometano (3,4 ml), para producir el compuesto del título (0,148 g, 72 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,36-1,70 (4H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,18-2,23 (1H, m), 3,01-3,09 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,09-4,17 (1H, m), 6,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,47 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,23-7,27 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,39 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,81 (1H, s).
EM (IEN)m/z: 466[M+H]⁺.

(Ejemplo 49) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 67]



(49a) 2-(1-Metil-1H-imidazol-5-il)ciclohex-2-en-1-ona

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 39a usando ácido (6-oxociclohex-1-en-1-il)bórico (J. Org. Chem. 2011,76, 3946-3959; 790 mg, 5,65 mmol), 5-bromo-1-metil-1H-imidazol (910 mg, 5,65 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (326 mg, 0,282 mmol), carbonato de cesio (4,00 g, 12,3 mmol), 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml), para producir el compuesto del título (80 mg, 8 %) en forma de un aceite

de color pardo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,10-2,17 (2H, m), 2,54-2,60 (4H, m), 3,46 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,10 (1H, t, J = 4,4 Hz), 7,44 (1H, s).

(49b) 2-(1-Metil-1H-imidazol-5-il)ciclohexanol

- 5 A una solución de la 2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohex-2-en-1-ona (80 mg, 0,454 mmol) preparada en el Ejemplo 49a en metanol (2,0 ml), se le añadió borohidruro sódico (50 mg, 1,32 mmol) a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), seguido de la extracción con diclorometano (50 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (50 mg, 61 %) en forma de una mezcla trans/cis (2:1) en forma de un aceite incoloro.

(49c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[1S*,2R*]-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (120 mg, 0,273 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el 2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohexanol (50 mg, 0,277 mmol) preparado en el Ejemplo 49b, hidruro sódico (63 %; 40 mg, 1,05 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (46 mg, 28 %) en forma de un aceite incoloro.

- 20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38-1,53 (3H, m), 1,68-1,77 (1H, m), 1,88-1,95 (2H, m), 2,06-2,24 (2H, m), 2,85-2,90 (1H, m), 3,66 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,03-4,08 (1H, m), 5,19 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,24 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,39-6,41 (2H, m), 6,47 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 6,85 (1H, s), 7,16-7,20 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5, Hz), 8,78 (1H, s).

(49d) 2,5-Difluoro-4-[[1S*,2R*]-2-(1-metil-1-imidazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

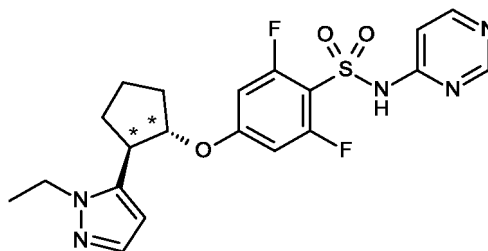
- 25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[1S*,2R*]-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (46 mg, 0,0767 mmol) preparada en el Ejemplo 49c, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml), diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (33 mg, 96 %) en forma de un sólido incoloro.

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34-1,83 (6H, m), 1,95-1,99 (1H, m), 2,19-2,22 (1H, m), 3,11-3,16 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,49 (1H, dt, J = 3,5, 10,2 Hz), 6,94 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 3,1, 11,7 Hz), 7,45 (1H, s), 7,65 (1H, dd, J = 6,7, 10,6 Hz), 8,23 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,56 (1H, s), 8,71 (1H, s a).

- EM (IEN)m/z: 448[M-H]⁻.

(Ejemplo 50) 4-[[1S*,2R*]-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 68]



- 35 (50a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-[[1S*,2R*]-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 40 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (311 mg, 0,703 mmol) preparada en el Ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (127 mg, 0,703 mmol) preparado en el Ejemplo 37a, hidruro sódico (63 %; 35,1 mg, 0,921 mmol) y DMF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (231 mg, 55 %) en forma de un aceite incoloro.

- 45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,73-1,95 (4H, m), 2,18-2,31 (2H, m), 3,36 (1H, dt, J = 4,9, 8,3 Hz), 3,77 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,09-4,15 (2H, m), 4,62-4,65 (1H, m), 5,26 (2H, s), 6,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,37-6,44 (4H, m), 7,16 (1H, dd, J = 1,0, 5,9 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

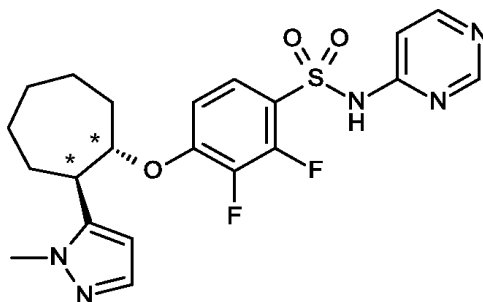
(50b) 4-[[1S*,2R*]-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[1S*,2R*]-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

(231 mg, 0,385 mmol) preparada en el Ejemplo 50a, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (151 mg, 87 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,71-1,77 (1H, m), 1,84-1,95 (3H, m), 2,17-2,32 (2H, m), 3,37 (1H, dt, J = 4,9, 8,3 Hz), 4,09-4,18 (2H, m), 4,61-4,64 (1H, m), 6,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,41 (2H, d, J = 10,7 Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,42 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,86 (1H, s). EM (IEN)m/z: 450 [M+H]⁺.

(Ejemplo 51) 2,3-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 69]



10 (51a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,3-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (201 mg, 0,457 mmol) preparada en el Ejemplo 30a, el (1 S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (84,5 mg, 0,585 mmol) preparado en el Ejemplo 9a, hidruro sódico (63 %; 24,9 mg, 0,654 mmol) y DMF (3,0 ml), para producir el compuesto del título (190 mg, 72 %) en forma de un aceite incoloro.

15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,60-2,00 (10H, m), 3,23 (1H, dt, J = 2,9, 9,3 Hz), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,45-4,49 (1H, m), 5,20 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,25 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,40-6,41 (2H, m), 6,53 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,33 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,66 (1H, t, J = 9,3 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,76 (1H, s).

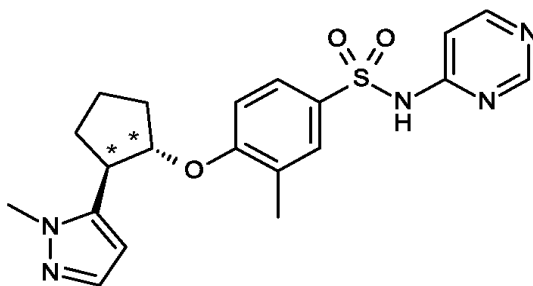
20 (51b) 2,3-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (190 mg, 0,310 mmol) preparada en el Ejemplo 51a, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (102 mg, 71 %) en forma de un sólido incoloro.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,59-2,00 (10H, m), 3,23 (1H, dt, J = 2,9, 9,3 Hz), 3,88 (3H, s), 4,44-4,48 (1H, m), 6,03 (1H, s), 6,55 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,27 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,34 (1H, s a), 7,65 (1H, t, J = 7,3 Hz), 8,35 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,83 (1H, s). EM (IEN)m/z: 464 [M+H]⁺.

30 (Ejemplo 52) 3-Metil-4-[[[(1S*,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 70]



(52a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 14b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (590 mg, 2,40 mmol) preparada en el Ejemplo 14a, cloruro de 4-fluoro-3-metilbenzenosulfonilo (documento WO2010079443; 1000 mg, 4,79 mmol), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (537 mg, 4,79 mmol) y THF (20 ml), para producir el compuesto del título (598 mg, 50 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,28 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,78 (3H, s), 5,22 (2H, s), 6,39-6,41 (2H, m), 7,08 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,26-7,29 (1H, m), 7,64 (1H, dd, J = 2,0, 6,8 Hz), 7,70-7,73 (1H, m), 8,48 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,83 (1H, s).

(52 b)

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (500 mg, 1,20 mmol) preparada en el Ejemplo 52a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (209 mg, 1,26 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (60 %; 71,9 mg, 1,80 mmol) y DMF (15 ml), para producir el compuesto del título (356 mg, 53 %) en forma de un sólido incoloro.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,62-1,96 (4H, m), 2,18-2,32 (2H, m), 2,18 (3H, s), 3,40 (1H, dt, J = 4,9, 8,3 Hz), 3,75 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,71-4,74 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39 (1H, dd, J = 2,4, 10,7 Hz), 6,42 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 1,0, 5,9 Hz), 7,37-7,39 (1H, m), 7,53 (1H, dd, J = 1,0, 2,4 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,78 (1H, s).

(52c) 3-Metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (356 mg, 0,632 mmol) preparada en el Ejemplo 52b, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (4,0 ml), para producir el compuesto del título (202 mg, 68 %) en forma de un sólido incoloro.

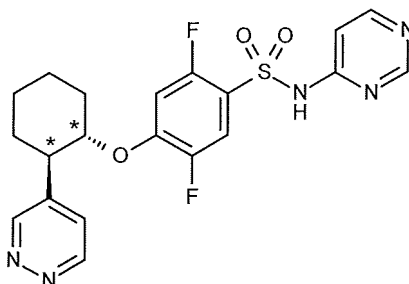
20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,75-1,93 (4H, m), 2,17-2,32 (2H, m), 2,22 (3H, s), 3,40 (1H, dt, J = 4,0, 7,8 Hz), 3,81 (3H, s), 4,71-4,74 (1H, m), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,69-7,73 (2H, m), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,81 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 413[M+H]⁺.

25 (Ejemplo 53) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(piridazin-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

30

[Fórmula 71]



(53a) 4-Ciclohex-1-en-1-ilpiridazina

35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 39a usando bromhidrato de 4-bromopiridazina (0,50 g, 2,09 mmol), 2-ciclohex-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,43 g, 2,09 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,12 g, 0,10 mmol), carbonato de cesio (1,50 g, 4,59 mmol), 1,4-dioxano (7,0 ml) y agua (3,5 ml), para producir el compuesto del título (301 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,67-1,85 (4H, m), 2,27-2,30 (2H, m), 2,36-2,40 (2H, m), 6,54-6,56 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J = 2,4, 5,5 Hz), 9,07 (1H, dd, J = 1,2, 5,5 Hz), 9,25 (1H, dd, J = 1,2, 2,7 Hz).

(53b) (1S*,2R*)-2-Piridazin-4-ilciclohexanol

45 A una solución de la 4-(ciclohex-1-en-1-il)piridazina (0,15 g, 0,94 mmol) preparada en el Ejemplo 53a en diclorometano (9,4 ml), se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (0,76 g, 3,09 mmol) con refrigeración en hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Un compuesto altamente polar se retiró con un lecho corto de gel de sílice (diclorometano) para producir epóxido en bruto. Una solución del epóxido en bruto y níquel Raney en etanol (3,0 ml) se agitó a 70 °C durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró, y después el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (35 mg, 31 %) en forma

de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,31-1,55 (4H, m), 1,80-1,90 (3H, m), 2,15-2,17 (1H, m), 2,46-2,52 (1H, m), 3,71 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 2,4, 5,4 Hz), 8,96 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,01 (1H, s).

(53c)

5 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(piridazin-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,04 g, 0,08 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-piridazin-4-ilciclohexanol (0,01 g, 0,08 mmol) preparado en el Ejemplo 53b, hidruro sódico (63 %; 5 mg, 0,12 mmol) y DMF (0,40 ml), para producir el compuesto del título (44 mg, 93 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46-1,70 (4H, m), 1,90-1,92 (1H, m), 1,96-2,05 (2H, m), 2,28-2,31 (1H, m), 2,91-2,97 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,28 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 5,18 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,22 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,38-6,42 (2H, m), 6,57 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 7,17-7,18 (2H, m), 7,35 (1H, dd, J = 2,0, 5,4 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,77 (1H, s), 9,08 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,15 (1H, s).

15 (53d) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(piridazin-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(piridazin-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,04 g, 0,07 mmol) preparada en el Ejemplo 53c, trietilsilano (0,06 ml), ácido trifluoroacético (0,07 ml) y diclorometano (0,74 ml), para producir el compuesto del título (30 mg, 94 %) en forma de un sólido incoloro.

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,36-1,63 (4H, m), 1,74-1,88 (3H, m), 2,20-2,23 (1H, m), 2,94-2,98 (1H, m), 4,86 (1H, dt, J = 3,9, 10,7 Hz), 6,84-7,03 (1H, m), 7,33 (1H, s a), 7,56 (1H, s a), 7,61 (1H, dd, J = 2,4, 5,4 Hz), 8,23 (1H, s a), 8,55 (1H, s), 9,06 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,21 (1H, s).

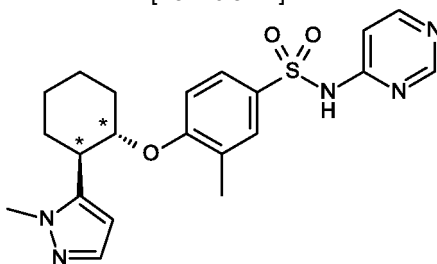
EM (IEN)m/z: 448 [M+H]⁺.

(Ejemplo 54) 3-Metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

25

30

[Fórmula 72]



(54a)

35 N-(2,4-Dimetoxibencil)-3-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,25 g, 0,60 mmol) preparada en el Ejemplo 52a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,11 g, 0,63 mmol) preparado en el Ejemplo 4a, hidruro sódico (63 %; 0,040 g, 0,90 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (79 mg, 23 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

40

(54b) 3-Metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (79 mg, 0,14 mmol) preparada en el Ejemplo 54a, trietilsilano (0,1 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (4,0 ml), para producir el compuesto del título (49 mg, 84 %) en forma de un sólido incoloro.

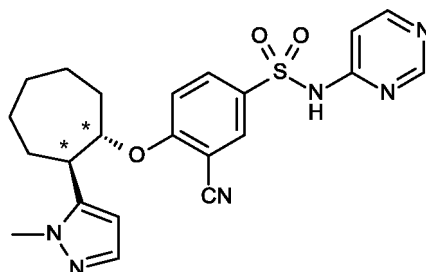
45

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38-1,65 (4H, m), 1,85-1,93 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,05-2,07 (1H, m), 2,24-2,29 (1H, m), 3,00 (1H, dt, J = 3,4, 9,8 Hz), 3,88 (3H, s), 4,21-4,26 (1H, m), 5,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (1H, s a), 7,33 (1H, s), 7,62 (1H, s a), 7,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,47 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,84 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 427[M+H]⁺.

(Ejemplo 55) 3-Ciano-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 73]



5 (55a)
3-Ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxil]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (198 mg, 0,46 mmol) preparada en el Ejemplo 26a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (94,1 mg, 0,48 mmol) preparado en el Ejemplo 9a, hidruro sódico (60 %; 27,7 mg, 0,69 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (195 mg, 70 %) en forma de un sólido incoloro.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,58-1,72 (3H, m), 1,75-1,95 (5H, m), 1,97-2,02 (1H, m), 1,99 (1H, d, J = 4,7 Hz), 3,30 (1H, dt, J = 2,4, 9,0 Hz), 3,62 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,58 (1H, dd, J = 5,5, 9,4 Hz), 5,11 (1H, d, J = 16,8 Hz), 5,16 (1H, d, J = 16,8 Hz), 6,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 6,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,74 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,12 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,32 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,85 (1H, s).

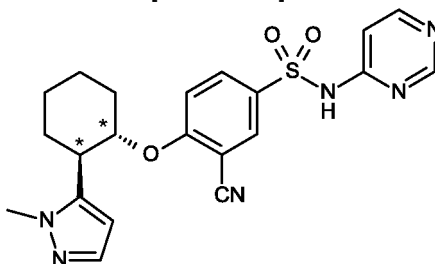
(55b) 3-Ciano-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (195 mg, 0,32 mmol) preparada en el Ejemplo 55a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (4,0 ml), para producir el compuesto del título (102 mg, 70 %) en forma de un sólido incoloro.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,55-1,74 (3H, m), 1,76-1,95 (5H, m), 1,96-2,14 (2H, m), 3,30 (1H, dt, J = 2,7, 9,2 Hz), 3,94 (3H, s), 4,58 (1H, dd, J = 6,4, 13,2 Hz), 6,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,81 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,16 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,07 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,78 (1H, s a).
EM (IEN)m/z: 452 [M+H]⁺.

(Ejemplo 56) 3-Ciano-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 74]



30 (56a)
3-Ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxil]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,20 g, 0,466 mmol) preparada en el Ejemplo 26a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,084 g, 0,466 mmol) preparado en el Ejemplo 4a, hidruro sódico (63 %; 0,027 g, 0,699 mmol) y DMF (3,0 ml), para producir el compuesto del título (0,090 g, 34 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,36-1,68 (4H, m), 1,87-1,90 (1H, m), 1,97-1,99 (1H, m), 2,05-2,10 (1H, m), 2,20-2,24 (1H, m), 3,04-3,11 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,34 (1H, dt, J = 3,9, 10,2 Hz), 5,10 (1H, d, J = 16,8 Hz), 5,15 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,04 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz),

40

6,79 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,09-7,13 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,84 (1H, d, J = 0,8 Hz).

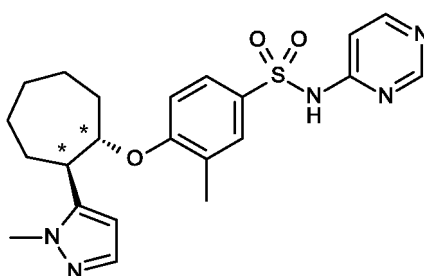
(56b) 3-Ciano-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,090 g, 0,15 mmol) preparada en el Ejemplo 56a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (43 mg, 64 %) en forma de un sólido incoloro.

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,38-1,63 (4H, m), 1,72-1,74 (1H, m), 1,80-1,82 (1H, m), 1,90-1,93 (1H, m), 2,16-2,18 (1H, m), 3,11-3,16 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,67 (1H, t, J = 3,9, 9,8 Hz), 6,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,93 (1H, s a), 7,17 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,38 (1H, d, J = 9,3 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 2,0, 9,3 Hz), 8,10 (1H, s), 8,25 (1H, s a), 8,60 (1H, s). EM (IEN)m/z: 439[M+H]⁺.

(Ejemplo 57) 3-Metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 75]



15 (57a)

N-(2,4-Dimetoxibencil)-3-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

20 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (258 mg, 0,62 mmol) preparada en el Ejemplo 52a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (120 mg, 0,62 mmol) preparado en el Ejemplo 9a, hidruro sódico (63 %; 35,3 mg, 2,33 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (182 mg, 50 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,61-1,99 (10H, m), 2,01 (3H, s), 3,21 (1H, dt, J = 3,5, 9,0 Hz), 3,73 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,47-4,51 (1H, m), 5,22 (2H, s), 5,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,37-6,40 (2H, m), 6,61 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,32-7,34 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J = 2,0, 9,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,80 (1H, s).

25

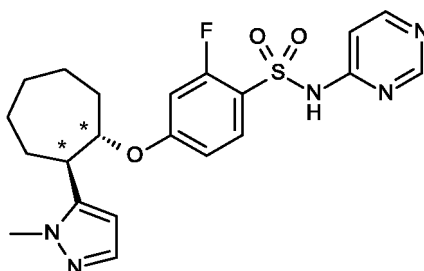
(57b) 3-Metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

30 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (182 mg, 0,31 mmol) preparada en el Ejemplo 57a, trietilsilano (0,15 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (100 mg, 74 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,58-2,04 (10H, m), 2,04 (3H, s), 3,19-3,23 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,47-4,51 (1H, m), 5,98 (1H, s), 6,64 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,26-7,33 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,49 (1H, s a), 8,97 (1H, s a). EM (IEN)m/z: 442 [M+H]⁺.

35 (Ejemplo 58) 2-Fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 76]



(58a)

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,30 g, 0,71 mmol) preparada en el Ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (0,14 g, 0,71 mmol) preparado en el Ejemplo 9a, hidruro sódico (63 %; 0,040 g, 1,07 mmol) y DMF (3,6 ml), para producir el compuesto del título (260,2 mg, 61 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,25-1,38 (4H, m), 1,60-1,98 (6H, m), 3,16 (1H, dt, J = 2,9, 8,8 Hz), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,39-4,43 (1H, m), 5,24 (2H, s), 5,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,41 (3H, m), 6,55 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 1,0, 5,9 Hz), 7,33 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,88 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,42 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,76 (1H, s).

(58b) 2-Fluoro-4-((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil)oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

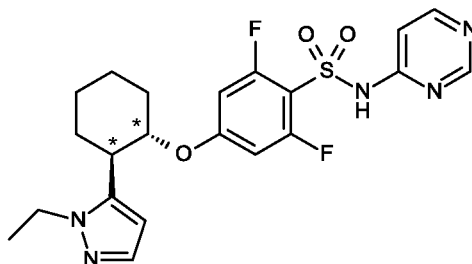
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil)oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,26 g, 0,44 mmol) preparada en el Ejemplo 58a, trietilsilano (0,35 ml), ácido trifluoroacético (0,44 ml) y diclorometano (4,4 ml), para producir el compuesto del título (0,15 g, 77 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,51-1,92 (10H, m), 3,20-3,23 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,69-4,73 (1H, m), 6,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,77 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,87 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,99 (1H, s a), 7,17 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,76 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,31 (1H, s a), 8,56 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 446[M+H]⁺.

(Ejemplo 59) 4-((1S*,2R)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 77]



(59a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-((1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,20 g, 0,45 mmol) preparada en el Ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,088 g, 0,45 mmol) preparado en el Ejemplo 12a, hidruro sódico (63 %; 0,027 g, 0,67 mmol) y DMF (3,0 ml), para producir el compuesto del título (0,085 g, 55 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,39-1,64 (4H, m), 1,44 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,86-1,88 (1H, m), 1,94-1,95 (1H, m), 2,02-2,05 (1H, m), 2,23-2,26 (1H, m), 2,90-2,95 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,01-4,25 (3H, m), 5,24 (2H, s), 5,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,29 (2H, d, J = 10,7 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 2,4, 10,7 Hz), 6,43-6,44 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

(59b) 4-((1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-((1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,080 g, 0,13 mmol) preparada en el Ejemplo 59a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (25 mg, 42 %) en forma de un sólido incoloro.

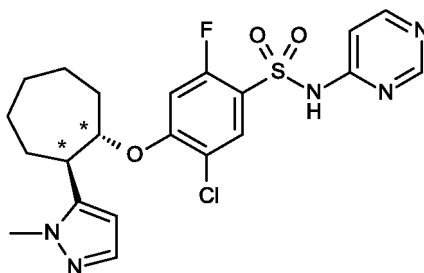
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,24-1,56 (4H, m), 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,69-1,79 (2H, m), 1,86-1,89 (1H, m), 2,10-2,13 (1H, m), 2,97-3,04 (1H, m), 4,03-4,16 (2H, m), 4,57 (1H, dt, J = 3,5, 9,8 Hz), 6,06 (1H, s), 6,73 (2H, d, J = 11,7 Hz), 6,92 (1H, s a), 7,22 (1H, s), 8,29 (1H, s a), 8,58 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 464 [M+H]⁺.

(Ejemplo 60)

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

[Fórmula 78]



(60a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (300 mg, 0,66 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (134 mg, 0,69 mmol) preparado en el Ejemplo 9a, hidruro sódico (60 %; 39,5 mg, 0,99 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (202 mg, 49 %) en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,55-1,71 (1H, m), 1,61 (3H, dd, J = 4,4, 8,8 Hz), 1,77-1,86 (2H, m), 1,87-1,98 (4H, m), 3,27 (1H, t, J = 9,3 Hz), 3,76 (6H, s), 3,91 (3H, s), 4,40 (1H, dd, J = 6,1, 12,9 Hz), 5,19 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,23 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,01 (1H, s), 6,37-6,42 (3H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,34 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,80 (1H, s).

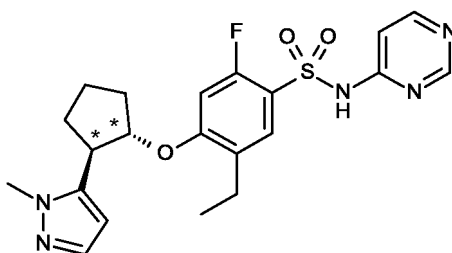
(60b) 5-Cloro-2-fluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (202 mg, 0,32 mmol) preparada en el Ejemplo 60a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (0,5 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (135 mg, 88 %) en forma de un sólido incoloro.
- 20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,56-2,00 (10H, m), 3,26 (1H, dt, J = 2,9, 9,0 Hz), 3,90 (3H, s), 4,34-4,45 (1H, m), 6,00 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,43 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,18 (1H, s a), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,40 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,74 (1H, s a).
- EM (IEN)m/z: 479[M+H]⁺.

(Ejemplo 61)

- 25 5-Etil-2-fluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 79]



(61a) 5-Bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 30 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 14b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (0,50 g, 2,06 mmol) preparada en el Ejemplo 14a, cloruro de 5-bromo-2,4-difluorobencenosulfonilo (0,90 g, 3,08 mmol), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,46 g, 4,11 mmol) y THF (10 ml), para producir el compuesto del título (0,60 g, 58 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.
- 35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,78 (3H, s), 3,79 (3H, s), 5,23 (2H, s), 6,41-6,43 (2H, m), 6,95 (1H, dd, J = 7,8, 9,3 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 1,5, 5,9 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,27 (1H, t, J = 7,3 Hz), 8,49 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,80 (1H, s).

(61b) 5-Bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-bromo-

N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (1,0 g, 2,00 mmol) preparada en el Ejemplo 61a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0,35 g, 2,10 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 0,12 g, 3,00 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (771 mg, 60 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,77-1,98 (4H, m), 2,18-2,38 (2H, m), 3,51 (1H, dt, J = 5,1,8,6 Hz), 3,77 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,60-4,64 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,41 (2H, m), 6,46 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,19-7,21 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, s).

(61c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)-5-vinilbenzenosulfonamida

- 10 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 39a usando la 5-bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,20 g, 0,31 mmol) preparada en el Ejemplo 61b, 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,11 ml, 0,62 mmol), una mezcla de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano (0,04 g, 0,03 mmol), carbonato sódico (0,07 g, 0,62 mmol), DMF (8,0 ml) y agua (2,0 ml), para producir el compuesto del título (113 mg, 63 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

- 15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,74-1,82 (1H, m), 1,91-1,96 (3H, m), 2,16-2,36 (2H, m), 3,42 (1H, dt, J = 4,4, 8,3 Hz), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,65-4,68 (1H, m), 5,25 (2H, s), 5,38 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,80 (1H, d, J = 17,6 Hz), 6,04 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,39-6,43 (3H, m), 6,88 (1H, d, J = 11,2, 18,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,25-7,26 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,44 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,77 (1H, s).

- 20 (61d) 5-Etil-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)-5-vinilbenzenosulfonamida (29 mg, 0,05 mmol) preparada en el Ejemplo 61c y trietilsilano (0,10 ml) en diclorometano (4,0 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para producir una mezcla del compuesto del título y un derivado de vinilo.

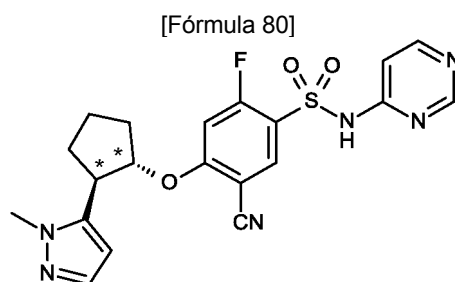
- 25 A una solución de esta mezcla en metanol (0,5 ml) y acetato de etilo (0,5 ml), se le añadió carbono sobre paladio (10 %; 5 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (8,5 mg, 38 %) en forma de un sólido incoloro.

- 30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,19 (3H, t, J = 7,8 Hz), 1,72-1,81 (1H, m), 1,86-1,95 (3H, m), 2,15-2,34 (2H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 3,38-3,42 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,64-4,67 (1H, m), 6,03 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,45 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,22 (1H, s a), 7,39 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,40 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,84 (1H, s a).

EM (IEN)m/z: 446[M+H]⁺.

(Ejemplo 62)

- 35 5-Ciano-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida



(62a) 5-[[[(2,4-Dimetoxibencil)(pirimidin-4-il)amino]sulfonyl]-2,4-difluorobenzoato de metilo

- 40 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 14b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (378 mg, 1,54 mmol) preparada en el Ejemplo 14a, 5-(clorosulfonyl)-2,4-difluorobenzoato de metilo (500 mg, 1,85 mmol), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (208 mg, 1,85 mmol) y THF (15,0 ml), para producir el compuesto del título (332 mg, 45 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

- 45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,77 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,98 (3H, s), 5,30 (2H, s), 6,40-6,44 (2H, m), 6,96 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,17 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,48 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,70 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,78 (1H, s).

(62 b) 5-[[[(2,4-Dimetoxibencil)(pirimidin-4-il)amino]sulfonyl]-4-fluoro-2-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]benzoato de metilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando el

5-[[2,4-dimetoxibencil(pirimidin-4-il)amino]sulfonyl]-2,4-difluorobenzoato de metilo (332 mg, 0,692 mmol) preparado en el Ejemplo 62a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (115 mg, 0,692 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 32,1 mg, 0,830 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (83,3 mg, 19 %) en forma de un aceite incoloro.

- 5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,63-1,99 (4H, m), 2,15-2,39 (2H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,63-4,68 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,05 (1H, s), 6,37-6,43 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,17-7,22 (2H, m), 7,40 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,55 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,77 (1H, s).

(62c) 5-[[2,4-Dimetoxibencil(pirimidin-4-il)amino]sulfonyl]-4-fluoro-2-[[1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]benzamida

- 10 A una solución del 5-[[2,4-dimetoxibencil(pirimidin-4-il)amino]sulfonyl]-4-fluoro-2-[[1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]benzoato de metilo (83,3 mg, 0,133 mmol) preparado en el Ejemplo 62b en THF (2,0 ml), se le añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (2,0 ml) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 M (10 ml) con refrigeración en hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica así obtenida se lavó con una solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, y se añadió THF (2,0 ml) al residuo obtenido. A la solución de reacción, se le añadieron 4-metilmorfolina (20,0 μl, 0,183 mmol) y cloroformiato de isobutilo (23,0 μl, 0,183 mmol) en este orden con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora con refrigeración en hielo. Después, se le añadió amoniaco acuoso al 28 % (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución salina saturada, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica así obtenida se lavó con una solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, y el residuo obtenido se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 85:15) para producir el compuesto del título (64,2 mg, 86 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.
- 15
- 20
- 25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,62-2,08 (4H, m), 2,16-2,42 (2H, m), 3,37-3,44 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,87-4,91 (1H, m), 5,30 (2H, s), 6,06 (1H, s), 6,38-6,43 (2H, m), 6,54 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,17-7,23 (3H, m), 7,29 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,43 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s), 8,87 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(62d) 5-Ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

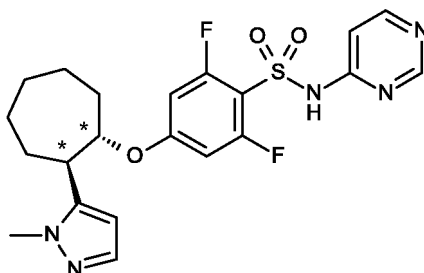
- 30 A una solución de la 5-[[2,4-dimetoxibencil(pirimidin-4-il)amino]sulfonyl]-4-fluoro-2-[[1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]benzamida (64,3 mg, 0,107 mmol) preparada en el Ejemplo 62c en diclorometano (2,0 ml), se le añadieron trietilamina (41,0 μl, 0,300 mmol) y ácido trifluoroacético (21,0 μl, 0,150 mmol) con refrigeración en hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadieron trietilamina (41,0 μl, 0,300 mmol) y ácido trifluoroacético (21,0 μl, 0,150 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) para producir el compuesto del título (32,3 mg, 53 %) en forma de un aceite incoloro.
- 35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,76-2,04 (4H, m), 2,21-2,41 (2H, m), 3,50-3,58 (1H, m), 3,77 (6H, s), 3,90 (3H, s), 4,64-4,72 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,06 (1H, s), 6,38-6,44 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,12 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,48 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, s).

(62e) 5-Ciano-2-fluoro-4-[[1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-(N-pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

- 40 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (32,3 mg, 0,0545 mmol) preparada en el Ejemplo 62d, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (21,5 mg, 89 %) en forma de un sólido incoloro.
- 45 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,65-1,77 (2H, m), 1,79-1,89 (2H, m), 2,19-2,34 (2H, m), 3,48-3,57 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,96-5,07 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,90-7,05 (1H, m), 7,25-7,36 (2H, m), 8,07-7,31 (2H, m), 8,56 (1H, s). EM (IEN)m/z: 443[M+H]⁺.

(Ejemplo 63) 2,6-Difluoro-4-[[1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 81]



(63a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,20 g, 0,455 mmol) preparada en el Ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (0,08 g, 0,409 mmol) preparado en el Ejemplo 9a, hidruro sódico (63 %; 0,027 g, 0,682 mmol) y DMF (5 ml), para producir el compuesto del título (0,14 g, 52 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,60-1,98 (10H, m), 3,15 (1H, dt, J = 2,9, 9,3 Hz), 3,77 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,36-4,40 (1H, m), 5,25 (2H, s), 5,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,27 (2H, d, J = 10,7 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 1,5, 5,9 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

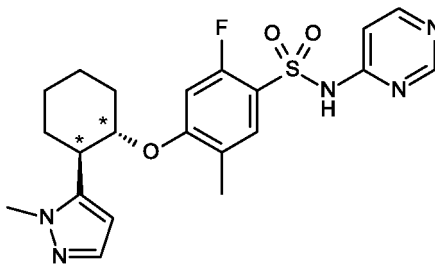
(63b) 2,6-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,14 g, 0,23 mmol) preparada en el Ejemplo 63a, trietilsilano (0,15 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (60 mg, 40 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,52-1,92 (10H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,73-4,77 (1H, m), 6,10 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,72 (2H, d, J = 11,2 Hz), 6,94 (1H, s a), 7,19 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,29 (1H, s a), 8,58 (1H, s). EM (IEN)m/z: 464 [M+H]⁺.

(Ejemplo 64)

2-Fluoro-5-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxil]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 82]



(64a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,30 g, 0,69 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,21 g, 1,15 mmol) preparado en el Ejemplo 4a, hidruro sódico (63 %; 0,070 g, 1,65 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (0,17 g, 42 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,40-1,64 (4H, m), 1,86-1,88 (1H, m), 1,92-1,93 (1H, m), 2,02-2,06 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,23-2,26 (1H, m), 2,97-3,02 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,01-4,14 (1H, m), 5,24 (2H, s), 5,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,36-6,40 (3H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 1,5, 5,9 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,43 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(64b) 2-Fluoro-5-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,17 g, 0,29 mmol) preparada en el Ejemplo 64a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (4,0 ml), para producir el compuesto del título (129 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

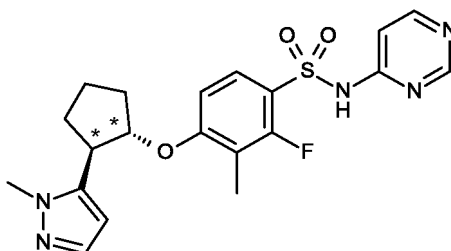
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,40-1,60 (4H, m), 1,85-1,87 (1H, m), 1,91-1,92 (1H, m), 2,04-2,06 (1H, m), 2,05 (3H, s), 2,23-2,25 (1H, m), 2,96-3,02 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,10-4,14 (1H, m), 5,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,42 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,23 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,40 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,86 (1H, s a).

EM (IEN)m/z: 446[M+H]⁺.

(Ejemplo 65)

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

[Fórmula 83]



(65a) Cloruro de 2,4-difluoro-3-metilbencenosulfonilo

A 1,3-difluoro-2-metilbenceno (5,00 g, 39,0 mmol), se le añadió ácido clorosulfúrico (10,5 ml, 158 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua (100 ml) con refrigeración en hielo, seguido de la extracción con diclorometano (100 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (8,65 g, 98 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,32 (3H, s), 7,05 (1H, dt, d=1,5, 8,8 Hz), 7,82-7,87 (1H, m).

(65b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,4-difluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 14b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (1,00 g, 4,08 mmol) preparada en el Ejemplo 14a, el cloruro de 2,4-difluoro-3-metilbencenosulfonilo (1,85 g, 8,15 mmol) preparado en el Ejemplo 65a, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0,91 g, 8,15 mmol) y THF (20 ml), para producir el compuesto del título (1,75 g, 99 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,05 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,28 (2H, s), 6,41-6,44 (2H, m), 6,99 (1H, dt, J = 1,5, 9,3 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 1,5, 5,9 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,92-7,96 (1H, m), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,75 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(65c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-3-metil-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,30 g, 0,69 mmol) preparada en el Ejemplo 65b, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0,12 g, 0,72 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 0,040 g, 1,05 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (181 mg, 45 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

(65d) 2-Fluoro-3-metil-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-3-metil-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,18 g, 0,31 mmol) preparada en el Ejemplo 65c, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (0,50 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (134 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

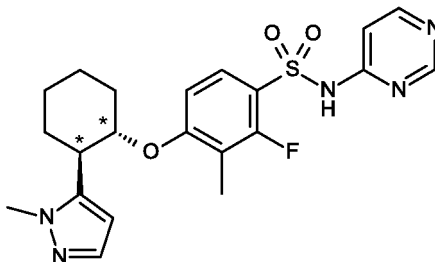
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,74-1,95 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,21-2,33 (2H, m), 3,40 (1H, dt, J = 4,4, 8,3 Hz), 3,82 (3H, s), 4,74-4,77 (1H, m), 6,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,54 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,24-7,25 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,79 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,40 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,88 (1H, s a).

EM (IEN)m/z: 432 [M+H]⁺.

(Ejemplo 66)

2-Fluoro-3-metil-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 84]



(66a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-3-metil-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,30 g, 0,70 mmol) preparada en el Ejemplo 65b, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,10 g, 0,70 mmol) preparado en el Ejemplo 4a, hidruro sódico (63 %; 0,070 g, 1,65 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (175,6 mg, 40 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,43-1,64 (4H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 1,89 (3H, s), 2,03-2,07 (1H, m), 2,27-2,29 (1H, m), 2,97-3,02 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,27 (1H, dt, J = 3,9, 9,8 Hz), 5,26 (2H, s), 5,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,42 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 1,5, 6,4 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,77 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,41 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,75 (1H, s).

(66b) 2-Fluoro-3-metil-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-3-metil-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (175,6 mg, 0,29 mmol) preparada en el Ejemplo 66a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (0,5 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (122 mg, 93 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,40-1,65 (4H, m), 1,86-1,93 (2H, m), 2,05-2,10 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,26-2,28 (1H, m), 2,97-3,02 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,26 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 5,99 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,54 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,20 (1H, s a), 7,34 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,74 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,39 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,86 (1H, s a). EM (IEN)m/z: 446[M+H]⁺.

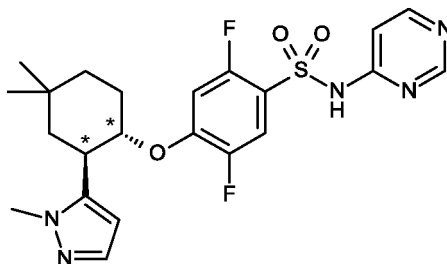
(Ejemplo

67)

4-[(1S*,2R*)-4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

20

[Fórmula 85]



(67a) 6-Yodo-8,8-dimetil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-eno

Una solución de 2-yodo-4,4-dimetilciclohex-2-en-1-ona (Synlett, 2005, 1263-1266; 5,46 g, 21,8 mmol), etilenglicol (3,00 g, 48,3 mmol), hidrato del ácido p-toluenosulfónico (100 mg) en benceno (100 ml) se agitó durante 7 horas a reflujo y el disolvente se sometió a destilación azeotrópica con agua. Después de dejar que se enfriara, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) a la solución de reacción y se extrajo una fase orgánica. La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 95:5) para producir el compuesto del título (5,78 g, 90 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,03 (6H, s), 1,65-1,68 (2H, m), 1,95-1,98 (2H, m), 3,96-3,99 (2H, m), 4,19-4,22 (2H, m), 6,39 (1H, s).

(67b) 5-(8,8-Dimetil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 33a usando el 6-yodo-8,8-dimetil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-eno (1,5 g, 5,10 mmol) preparado en el Ejemplo 67a, 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1H-pirazol (1,00 g, 4,81 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (240 mg, 0,208 mmol), carbonato de cesio (3,40 g, 10,4 mmol), dioxano (7,0 ml) y agua (3,0 ml), para producir el compuesto del título (580 mg, 49 %) en forma de un aceite de color pardo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,11 (6H, s), 1,71-1,74 (2H, m), 1,91-1,93 (2H, m), 3,51-3,54 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,79-3,82 (2H, m), 5,65 (1H, s), 6,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(67c) 4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohex-2-en-1-ona

Una solución del 5-(8,8-dimetil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol (580 mg, 2,34 mmol) preparado en el Ejemplo 67b y ácido clorhídrico 2 M (2,0 ml) en THF (5,0 ml) se agitó durante 1 hora a reflujo. Después de dejar que se enfriara, se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (5,0 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1) para producir el compuesto del título (432 mg, 91 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (6H, s), 1,99 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,63 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,68 (3H, s), 6,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,78 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(67d) 4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

A una solución de la 4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohex-2-en-1-ona (432 mg, 2,12 mmol) preparada en el Ejemplo 67c en metanol (6,0 ml), se le añadió borohidruro sódico (200 mg, 5,29 mmol) con refrigeración en hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), seguido de la extracción con diclorometano (50 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para producir una mezcla del compuesto del título y un derivado de alil alcohol.

Una solución de esta mezcla e hidróxido de paladio sobre carbono (10 %; 300 mg) en etanol (6,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 97:3) para producir el compuesto del título (347 mg, 79 %) en forma de una mezcla trans/cis (3:1).

(67e) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-[[1S*,2R*]-4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (337 mg, 0,767 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el 4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (160 mg, 0,768 mmol) preparado en el Ejemplo 67d, hidruro sódico (63 %; 80 mg, 2,10 mmol) y DMF (4,0 ml), para producir el compuesto del título (293 mg, 61 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,04 (3H, s), 1,12 (3H, s), 1,41-1,47 (1H, m), 1,57-1,62 (2H, m), 1,68-1,81 (2H, m), 2,04-2,08 (1H, m), 3,21-3,26 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,08 (1H, dt, J = 4,4, 11,2 Hz), 5,19 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,23 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,01 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,41 (2H, m), 6,45 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 7,17-7,18 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(67f)

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

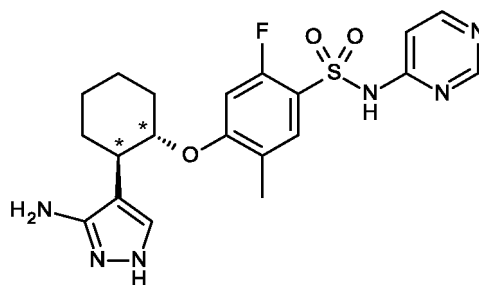
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[1S*,2R*]-4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (293 mg, 0,467 mmol) preparada en el Ejemplo 67e, trietilsilano (0,40 ml), ácido trifluoroacético (4,0 ml) y diclorometano (4,0 ml), para producir el compuesto del título (198 mg, 89 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,97 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,44-1,69 (5H, m), 1,98-2,02 (1H, m), 3,26 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 3,79 (3H, s), 4,52 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,94 (1H, s a), 7,18 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,26 (1H, s a), 7,61 (1H, s a), 8,24 (1H, s a), 8,56 (1H, s).
EM (IEN)m/z: 478 [M+H]⁺.

(Ejemplo 68)

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

[Fórmula 86]



(68a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-((1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (243 mg, 0,559 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (165 mg, 0,559 mmol) preparado en el Ejemplo 34b, hidruro sódico (63 %; 64,4 mg, 0,671 mmol) y DMF (8,0 ml), para producir el compuesto del título (291 mg, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45-1,68 (8H, m), 1,79-2,26 (6H, m), 2,05 (3H, s), 3,62-3,69 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,89-4,01 (1H, m), 4,10-4,18 (1H, m), 5,25 (2H, s), 5,30-5,34 (1H, m), 6,38-6,47 (3H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (1H, dt, J = 1,5, 6,4 Hz), 7,43 (1H, d, J = 22,9 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 3,4, 8,3 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,77 (1H, s).

(68b) 2-Fluoro-5-metil-4-((1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-((1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (291 mg, 0,409 mmol) preparada en el Ejemplo 68a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml), diclorometano (2,0 ml) y metanol (1,0 ml), para producir el compuesto del título (172 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,43-1,52 (3H, m), 1,70-1,72 (1H, m), 1,84-1,97 (2H, m), 1,97 (3H, s), 2,09-2,21 (2H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 4,15-4,17 (1H, m), 6,37 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,49 (1H, s a), 7,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,98 (1H, s).

10 (68c) 4-((1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

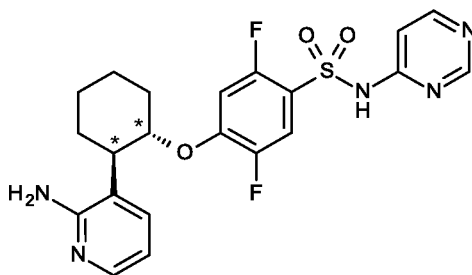
Una solución de la 2-fluoro-5-metil-4-((1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (40 mg, 0,0840 mmol) preparada en el Ejemplo 68b y paladio sobre carbono (10 %; 30 mg) en metanol (1,0 ml) y acetato de etilo (1,0 ml) se agitó a 60 °C durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para producir el compuesto del título (10,8 mg, 29 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,25-1,61 (4H, m), 1,79-1,91 (2H, m), 2,05-2,17 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,67-2,72 (1H, m), 4,00 (1H, dt, J = 3,9, 9,8 Hz), 6,40 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,16 (1H, s), 7,29 (1H, s a), 7,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,77 (1H, s a).

EM (IEN)m/z: 447[M+H]⁺.

20 (Ejemplo 69) 4-((1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-3-il)ciclohexil)oxi-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 87]



(69a) 3-Ciclohex-1-en-1-ilpiridin-2-amina

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 39a usando 3-bromopiridin-2-amina (0,42 g, 2,40 mmol), 2-ciclohex-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,50 g, 2,40 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,14 g, 0,12 mmol), carbonato de cesio (1,72 g, 5,29 mmol), 1,4-dioxano (8,0 ml) y agua (4,0 ml), para producir el compuesto del título (403,3 mg, 96 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,67-1,71 (2H, m), 1,74-1,79 (2H, m), 2,15-2,19 (2H, m), 2,20-2,24 (2H, m), 4,55 (2H, s a), 5,82-5,84 (1H, m), 6,64 (1H, dd, J = 4,9, 6,8 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 2,0, 7,3 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 1,0, 6,4 Hz).

(69b) (1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-3-il)ciclohexanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 33b usando la 3-ciclohex-1-en-1-ilpiridin-2-amina (0,40 g, 2,31 mmol) preparada en el Ejemplo 69a, un complejo de borano-THF (0,95 M; 7,30 ml, 6,94 mmol), tetrahidrato de perborato sódico (0,93 g, 6,01 mmol), THF (2,3 ml) y agua (3,5 ml), para producir el compuesto del título (45,4 mg, 10 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27-1,51 (4H, m), 1,77-1,86 (3H, m), 2,08-2,10 (1H, m), 2,47 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,55-3,59 (1H, m), 6,62-6,65 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,73 (1H, d, J = 3,9 Hz).

(69c)

40 4-((1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-3-il)ciclohexil)oxi-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,11 g, 0,25 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(2-aminopiridin-3-il)ciclohexanol (0,05 g, 0,25 mmol) preparado en el Ejemplo 69b, hidruro sódico (63 %; 0,01 g, 0,38 mmol) y DMF (1,3 ml), para producir el compuesto del título (34 mg, 22 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,41-1,76 (4H, m), 1,88-1,97 (3H, m), 2,27-2,29 (1H, m), 2,91-2,96 (1H, m), 3,76 (6H, s), 4,19 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 4,72 (2H, s a), 5,19 (2H, s), 6,38-6,41 (2H, m), 6,51 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 4,9, 7,8 Hz), 7,17-7,19 (2H, m), 7,37 (1H, dd, J = 1,5, 7,3 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 7,92 (1H,

dd, J = 2,0, 4,9 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,5 Hz).

(69d) 4-[[[(1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-3-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

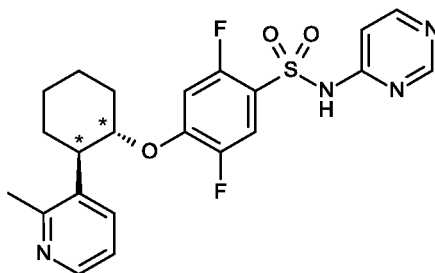
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*)-2-(2-aminopiridin-3-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,06 g, 0,09 mmol) preparada en el Ejemplo 69c, trietilsilano (0,07 ml), ácido trifluoroacético (0,09 ml) y diclorometano (0,90 ml), para producir el compuesto del título (34,2 mg, 82 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,47-1,69 (4H, m), 1,82-1,92 (3H, m), 2,27-2,30 (1H, m), 3,04-3,09 (1H, m), 4,58 (1H, dt, J = 4,4, 9,8 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 6,8, 7,8 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 1,0, 6,4 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 6,8, 10,7 Hz), 7,69-7,73 (2H, m), 8,14 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,44 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 462[M+H]⁺.

(Ejemplo 70) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(2-metilpiridin-3-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 88]



(70a) 3-(Ciclohex-1-en-1-il)-2-metilpiridina

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 39a usando 3-bromo-2-metilpiridina (0,41 g, 2,40 mmol), 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,50 g, 2,40 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)(0,14 g, 0,12 mmol), carbonato de cesio (1,72 g, 5,29 mmol), 1,4-dioxano (8,0 ml) y agua(4,0 ml), para producir el compuesto del título (353,2 mg, 85 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,67-1,78 (4H, m), 2,17-2,19 (4H, m), 2,51 (3H, s), 5,59-5,61 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J = 4,9, 7,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 2,0, 7,8 Hz), 8,37 (1H, dd, J = 2,0, 4,9 Hz).

(70b) (1S*,2R*)-2-(2-Metilpiridin-3-il)ciclohexanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 33b usando la 3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-metilpiridina (0,35 g, 2,03 mmol) preparada en el Ejemplo 70a, un complejo de borano-THF (0,95 M; 6,40 ml, 6,08 mmol), tetrahidrato de perborato sódico (0,81 g, 5,27 mmol), THF (2,0 ml) y agua (3,0 ml), para producir el compuesto del título (106,3 mg, 27 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24-1,47 (4H, m), 1,76-1,87 (3H, m), 2,13-2,15 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,71-2,76 (1H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J = 4,9, 7,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 1,5, 4,9 Hz).

(70c)

N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(2-metilpiridin-3-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,25 g, 0,57 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(2-metilpiridin-3-il)ciclohexanol (0,11 g, 0,57 mmol) preparado en el Ejemplo 70b, hidruo sódico (63 %; 0,03 g, 0,85 mmol) y DMF (2,8 ml), para producir el compuesto del título (45,7 mg, 13 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,43-1,60 (4H, m), 1,88-1,98 (3H, m), 2,27-2,30 (1H, m), 2,67 (3H, s), 3,15-3,20 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,29 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 5,20 (2H, s), 6,38-6,43 (2H, m), 6,50 (1H, dd, J = 5,9, 10,7 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 4,9, 7,8 Hz), 7,16-7,22 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 2,0, 8,3 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 1,5, 3,4 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,77 (1H, s).

(70d) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(2-metilpiridin-3-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(2-metilpiridin-3-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,05 g, 0,08 mmol) preparada en el Ejemplo 70c, trietilsilano (0,06 ml), ácido trifluoroacético (0,08 ml) y diclorometano (0,75 ml), para producir el compuesto del título (34 mg, 98 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,45-1,75 (4H, m), 1,84-1,94 (3H, m), 2,29-2,31 (1H, m), 2,65 (3H, s), 3,18-3,24 (1H, m), 4,61 (1H, dt, J = 3,9, 9,8 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 1,0, 6,4 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 6,8, 11,7 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 4,9, 7,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 6,8, 10,7 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 2,0, 7,8 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 1,5, 4,9 Hz), 8,21 (1H, d, J =

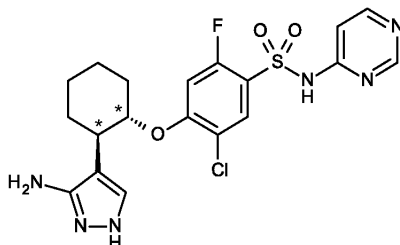
= 6,4 Hz), 8,49 (1H, s).
EM (IEN)m/z: 461 [M+H]+.

(Ejemplo 71)

4-(((1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

5

[Fórmula 89]



(71a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-(((1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (196 mg, 0,430 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (127 mg, 0,430 mmol) preparado en el Ejemplo 34b, hidruro sódico (63 %; 49,5 mg, 0,516 mmol) y DMF (6,0 ml), para producir el compuesto del título (264 mg, 84 %) en forma de un material amorfo de color amarillo pálido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45-1,69 (8H, m), 1,81-2,24 (6H, m), 3,61-3,70 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,92-4,00 (1H, m), 4,27-4,32 (1H, m), 5,22 (2H, s), 5,32-5,36 (1H, m), 6,38-6,41 (2H, m), 6,56 (1H, t, J = 12,2 Hz), 7,18 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,20-7,23 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 29,8 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 5,4, 7,3 Hz), 7,47 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, s).

(71b) 5-Cloro-2-fluoro-4-(((1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-(((1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (264 mg, 0,362 mmol) preparada en el Ejemplo 71a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (0,5 ml), diclorometano (2,0 ml) y metanol(1,0 ml), para producir el compuesto del título (162 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,31-1,57 (4H, m), 1,71-1,80 (2H, m), 1,96-1,99 (1H, m), 2,17-2,19 (1H, m), 3,48-3,53 (1H, m), 4,56-4,61 (1H, m), 7,24-7,31 (2H, m), 7,73-7,76 (2H, m), 7,90-7,91 (1H, m), 8,56 (1H, s).

(71c) 4-(((1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

Una solución de la 5-cloro-2-fluoro-4-(((1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,05 g, 0,101 mmol) preparada en el Ejemplo 71b, polvo de hierro (56 mg, 1,01 mol) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2,0 ml) en etanol (2,0 ml) se agitó durante 15 horas con calentamiento a reflujo. Después de dejar que se enfriara, la solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para producir el compuesto del título (29,9 mg, 64 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,38-1,54 (3H, m), 1,66-1,75 (1H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 1,97-2,01 (2H, m), 2,72-2,77 (1H, m), 4,38 (1H, dt, J = 3,9, 5,9 Hz), 6,95-6,99 (3H, m), 7,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,52 (1H, s). EM (IEN)m/z: 467[M+H]+.

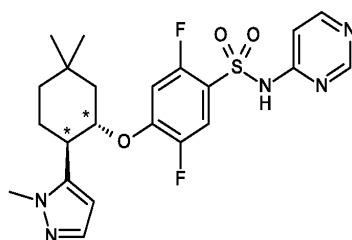
(Ejemplo

72)

4-(((1S*,2R*)-5,5-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

40

[Fórmula 90]



(72a) 6-Yodo-9,9-dimetil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-eno

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 67a usando 2-yodo-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona (J. Org. Chem., 1994, 59, 5393-5396; 6,10 g, 24,4 mmol), etilenglicol (3,00 g, 48,3 mmol), hidrato del ácido p-toluenosulfónico (230 mg, 1,22 mmol) y benceno (70 ml), para producir el compuesto del título (3,33 g, 46 %) en forma de un aceite de color pardo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,01 (6H, s), 1,84 (2H, s), 1,96 (2H, d, J = 3,9 Hz), 3,95-3,98 (2H, m), 4,18-4,21 (2H, m), 6,59 (1H, t, J = 4,4 Hz).

(72b) 5-(9,9-Dimetil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 39a usando el 6-yodo-9,9-dimetil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-eno (1,4 g, 4,76 mmol) preparado en el Ejemplo 72a, 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1H-pirazol (1,00 g, 4,81 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (240 mg, 0,208 mmol), carbonato de cesio (3,40 g, 10,4 mmol), 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,0 ml), para producir el compuesto del título (758 mg, 64 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,09 (6H, s), 1,80 (2H, s), 2,07 (2H, d, J = 3,9 Hz), 3,44-3,47 (2H, m), 3,77-3,79 (2H, m), 3,80 (3H, s), 5,88 (1H, t, J = 3,9 Hz), 6,17 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(72c) 5,5-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohex-2-en-1-ona

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 67c usando el 5-(9,9-dimetil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol (758 mg, 3,05 mmol) preparado en el Ejemplo 72b, ácido clorhídrico 2 M (2,0 ml) y THF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (581 mg, 93 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,14 (6H, s), 1,58 (2H, s), 2,46 (2H, d, J = 2,9 Hz), 3,70 (3H, s), 6,14 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,98 (1H, t, J = 3,9 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,5 Hz).

(72d) (1S*,2R*)-5,5-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

A una solución de la 5,5-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohex-2-en-1-ona (581 mg, 2,84 mmol) preparada en el Ejemplo 72c en metanol (6,0 ml), se le añadió borohidruro sódico (200 mg, 5,29 mmol) con refrigeración en hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 98:2) para producir el compuesto del título (40 mg, 6,8 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,01 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,29-1,34 (2H, m), 1,44-1,48 (1H, m), 1,55-1,64 (1H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 2,47-2,52 (1H, m), 3,81 (1H, dt, J = 4,4, 11,2 Hz), 3,84 (3H, s), 6,08 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 1,5 Hz).

(72e) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-[[1S*,2R*]-5,5-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (85 mg, 0,193 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-5,5-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (40 mg, 0,192 mmol) preparado en el Ejemplo 72d, hidruro sódico (63 %; 30 mg, 0,788 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (100 mg, 83 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,06 (3H, s), 1,10 (3H, s), 1,39-1,48 (2H, m), 1,55-1,62 (1H, m), 1,81-1,96 (3H, m), 2,91-2,96 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,30 (1H, dt, J = 3,9, 11,2 Hz), 5,19 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,24 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,38-6,42 (3H, m), 7,18-7,20 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(72f)

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[1S*,2R*]-5,5-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (100 mg, 0,159 mmol) preparada en el Ejemplo 72e, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (70 mg, 92 %) en forma de un sólido incoloro.

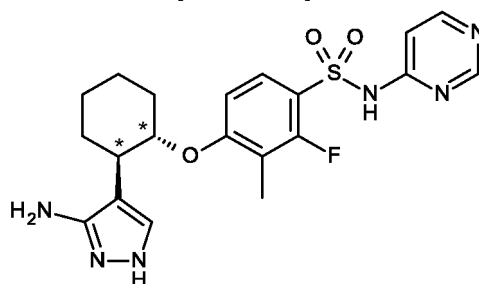
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,98 (3H, s), 1,09 (3H, s), 1,36-1,43 (3H, m), 1,68-1,90 (3H, m), 3,01 (1H, dt, J = 4,4, 11,7 Hz), 3,77 (3H, s), 4,68 (1H, dt, J = 3,9, 10,7 Hz), 6,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,98 (1H, s a), 7,08 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,60-7,63 (1H, m), 8,24 (1H, s a), 8,57 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 478 [M+H]⁺.

(Ejemplo 73)

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

[Fórmula 91]



(73a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-3-metil-4-((1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (155 mg, 0,356 mmol) preparada en el Ejemplo 65b, el (1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (105 mg, 0,356 mmol) preparado en el Ejemplo 34b, hidruro sódico (63 %; 41,0 mg, 0,427 mmol) y DMF (6,0 ml), para producir el compuesto del título (209 mg, 83 %) en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,48-1,65 (8H, m), 1,82-2,28 (6H, m), 2,05 (3H, s), 3,58-3,68 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,87-4,00 (1H, m), 4,29-4,35 (1H, m), 5,27 (2H, s), 5,30-5,33 (1H, m), 6,39-6,43 (2H, m), 6,65 (1H, dd, J = 8,8, 15,1 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22-7,24 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 24,4 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 8,8, 17,6 Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,74 (1H, s).

(73b) 2-Fluoro-3-metil-4-((1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

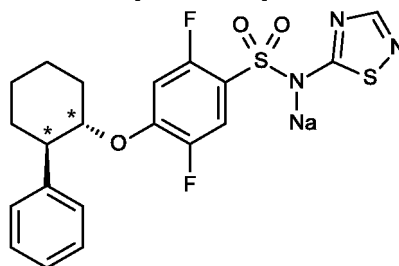
- 15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-3-metil-4-((1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (209 mg, 0,294 mmol) preparada en el Ejemplo 73a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (0,5 ml), diclorometano (2,0 ml) y metanol (1,0 ml), para producir el compuesto del título (139 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 20 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,46-1,71 (4H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 1,83 (3H, s), 2,06-2,09 (1H, m), 2,26-2,29 (1H, m), 3,57-3,63 (1H, m), 4,55 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,69 (1H, s), 7,77 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,35 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,62 (1H, s).

(73c) 4-((1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi)-2-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 68c la 2-fluoro-3-metil-4-((1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (139 mg, 0,292 mmol) preparada en el Ejemplo 73b, paladio sobre carbono (10 %; 18 mg), metanol (1,0 ml) y acetato de etilo (1,0 ml), para producir el compuesto del título (34 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 30 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,42-1,66 (3H, m), 1,78-1,82 (1H, m), 1,85-1,89 (1H, m), 1,98-2,02 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,19-2,23 (1H, m), 2,73-2,78 (1H, m), 4,40 (1H, dt, J = 3,9, 9,8 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,17 (1H, s), 7,74 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,30 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,55 (1H, s).
EM (IEN)m/z: 447 [M+H]⁺.

(Ejemplo 74) Sal de Na de 2,5-difluoro-4-((1S*,2R*)-2-fenilciclohexil]oxil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

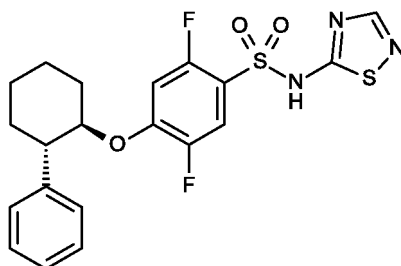
[Fórmula 92]



- 35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 5c usando la 2,5-difluoro-4-((1S*,2R*)-2-fenilciclohexil]oxil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (114 mg, 0,252 mmol) preparada en el Ejemplo 1b, una solución 1 M de hidróxido sódico (0,252 ml, 0,252 mol) y metanol (3,0 ml), para producir el compuesto del título (119 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.
- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,31-1,61 (4H, m), 1,70-1,83 (3H, m), 2,14-2,17 (1H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 4,74 (1H, dt, J = 3,9, 10,1 Hz), 7,07-7,34 (7H, m), 7,87 (1H, s).

(Ejemplo 75) 2,5-Difluoro-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclohexil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 93]



(75a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclohexil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida

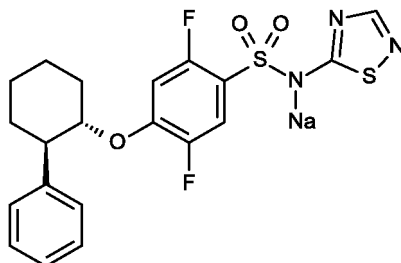
- 5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida (documento WO2010079443; 126 mg, 0,283 mmol), (1R,2S)-2-fenilciclohexanol (50,0 mg, 0,284 mmol), hidruro sódico (63 %; 21,6 mg, 0,567 mol) y DMSO (2,0 ml), para producir el compuesto del título (53,6 mg, 31 %) en forma de un aceite incoloro.

(75b) 2,5-Difluoro-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclohexil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida

- 10 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1R,2S)-2-fenilciclohexil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida (53,6 mg, 0,0891 mmol) preparada en el Ejemplo 75a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (40,2 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -56,9$ (c 0,232, DMSO).

- 15 (Ejemplo 76) Sal de Na de 2,5-difluoro-4-[[[(1S,2R)-2-fenilciclohexil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 94]

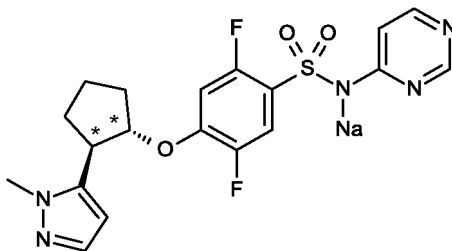


- 20 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 5c usando la 2,5-difluoro-4-[[[(1S,2R)-2-fenilciclohexil]oxi]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)benzenosulfonamida (386 mg, 0,855 mmol) preparada en el Ejemplo 2b, una solución 1 M de hidróxido sódico (0,855 ml, 0,855 mol), para producir el compuesto del título (386 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -44,1$ (c 1,06, DMSO).

(Ejemplo 77) Sal de Na de 2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

25

[Fórmula 95]



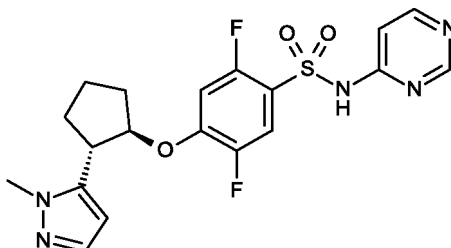
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 5c usando la 2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (15,3 mg, 0,035 mmol) preparada en el Ejemplo 14d, una solución 1 M de hidróxido sódico (0,035 ml, 0,035 mol), para producir el compuesto

del título (11,0 mg, 68 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,75-1,99 (4H, m), 2,24-2,32 (2H, m), 3,48-3,52 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,78-4,82 (1H, m), 6,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,71 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 6,4, 10,7 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 6,4, 10,7 Hz), 8,00 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,31 (1H, s).

- 5 (Ejemplo 78) 2,5-Difluoro-4-[[[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 96]



(78a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

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

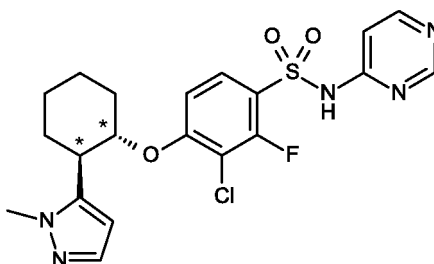
(78b) 2,5-Difluoro-4-[[[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (436 mg, 0,74 mmol) preparada en el Ejemplo 78a, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (239 mg, 74 %) en forma de un sólido incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -72,7$ (c 1,04, DMSO).

(Ejemplo 79)

- 20 3-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 97]



(79a) 3-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 14b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (1,00 g, 4,07 mmol) preparada en el Ejemplo 14a, cloruro de 3-cloro-2,4-difluorobencenosulfonilo (1,51 g, 6,11 mmol), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,69 g, 6,11 mmol) y THF (20 ml), para producir el compuesto del título (0,983 g, 53 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,78 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,41-6,43 (2H, m), 7,11-7,15 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,01-8,05 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,75 (1H, d, J = 1,0 Hz).

- 30 (79b) 3-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,30 g, 0,69 mmol) preparada en el Ejemplo 79a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,12 g, 0,66 mmol) preparado en el Ejemplo 4a, hidruro sódico (63 %; 0,050 g, 1,31 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (314 mg, 77 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,41-1,63 (4H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,07-2,09 (1H, m), 2,23-2,26 (1H, m), 3,03-3,08 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,29 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 5,21 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,26

(1H, d, J = 17,1 Hz), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,41 (2H, m), 6,60 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 1,5, 5,9 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 7,8, 8,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,76 (1H, s).

(79c) 3-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

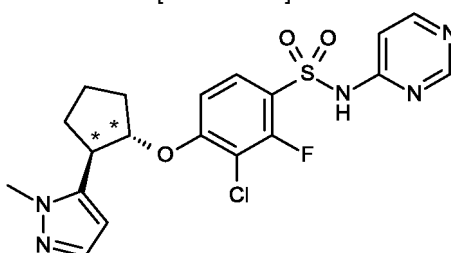
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (314 mg, 0,51 mmol) preparada en el Ejemplo 79b, trietilsilano (0,50 ml), ácido trifluoroacético (5,0 ml) y diclorometano (5,0 ml), para producir el compuesto del título (183 mg, 77 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38-1,70 (4H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,06-2,10 (1H, m), 2,22-2,25 (1H, m), 3,03-3,08 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,28 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 1,0, 9,3 Hz), 7,20-7,21 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,78 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,35 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,81 (1H, s).
EM (IEN)m/z: 466[M+H]⁺.

(Ejemplo 80)

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

[Fórmula 98]



(80a) 3-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (463 mg, 1,02 mmol) preparada en el Ejemplo 79a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (169 mg, 1,02 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 50 mg, 1,31 mmol) y DMF (3,0 ml), para producir el compuesto del título (347 mg, 57 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,80-1,98 (4H, m), 2,22-2,35 (2H, m), 3,50 (1H, dt, J = 4,9, 8,8 Hz), 3,76 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,73-4,76 (1H, m), 5,24 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,29 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,40-6,42 (2H, m), 6,63 (1H, dd, J = 1,0, 8,8 δ Hz), 7,18 (1H, dd, J = 1,5, 5,9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 7,8, 8,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,76 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(80b) 3-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

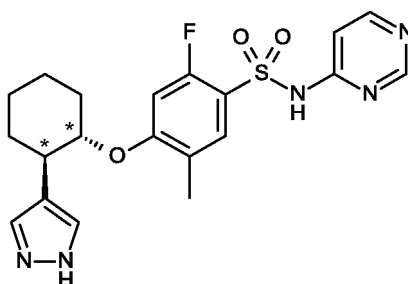
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (344 mg, 0,31 mmol) preparada en el Ejemplo 80a, trietilsilano (0,50 ml), ácido trifluoroacético (5,0 ml) y diclorometano (5,0 ml), para producir el compuesto del título (227 mg, 88 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,78-1,98 (4H, m), 2,22-2,35 (2H, m), 3,49 (1H, dt, J = 4,9, 8,3 Hz), 3,86 (3H, s), 4,72-4,75 (1H, m), 6,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,24-7,25 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 7,8, 8,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,84 (1H, s a).

EM (IEN)m/z: 452 [M+H]⁺.

(Ejemplo 81) 2-Fluoro-5-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 99]



(81a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-[[[(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-

pirazol-4-il]ciclohexil]oxi)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (200 mg, 0,459 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (114 mg, 0,459 mmol) preparado en el Ejemplo 33b, hidruro sódico (63 %; 27 mg, 0,680 mmol) y DMF (7,0 ml), para producir el compuesto del título (170 mg, 56 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,41-1,69 (8H, m), 1,80-2,18 (6H, m), 2,15 (3H, s), 2,85-2,90 (1H, m), 3,62-3,67 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,98-4,02 (2H, m), 5,25 (2H, s), 5,26-5,28 (1H, m), 6,37-6,42 (3H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (1H, dt, J = 1,5, 5,9 Hz), 7,38 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,41 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,43 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,77 (1H, s).

(81b) 2-Fluoro-5-metil-4-[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

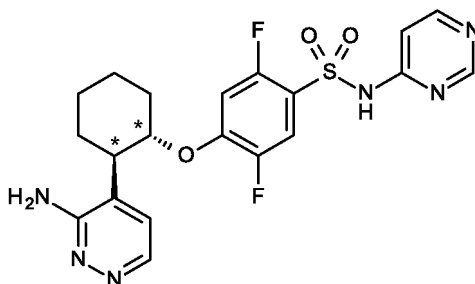
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-[(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi)bencenosulfonamida (150 mg, 0,22 mmol) preparada en el Ejemplo 81a, trietilsilano (0,15 ml), ácido trifluoroacético (1,5 ml), diclorometano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml), para producir el compuesto del título (70 mg, 72 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,30-1,37 (2H, m), 1,45-1,75 (4H, m), 1,92-1,94 (1H, m), 2,06 (3H, s), 2,06-2,10 (1H, m), 2,75-2,80 (1H, m), 4,35 (1H, dt, J = 3,9, 9,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 12,7 Hz), 6,99 (1H, s a), 7,41 (2H, s), 7,62 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,31 (1H, s a), 8,58 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 432 [M+H]⁺.

(Ejemplo 82) 4-[(1S*,2R*)-2-(3-Aminopiridazin-4-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 100]



(82a) 6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-6-eno

A una solución de 6-yodo-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-6-eno (Synlett, 2008, 1086-1090; 2,70 g, 10,2 mmol) en THF (30 ml), se le añadió butyllitio (solución 1,65 M en hexano; 6,7 ml, 11,1 mmol) a -78 °C. La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. Después, se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(propan-2-iloxi)-1,3,2-dioxaborolano (4,0 ml, 19,8 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9:1) para producir el compuesto del título (1,52 g, 56 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (12H, s), 1,72-1,80 (4H, m), 2,07-2,10 (2H, m), 3,93-3,95 (2H, m), 4,16-4,18 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 3,4 Hz).

(82b) 6-Cloro-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-6-en-6-il)piridazin-3-amina

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 39a usando el 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-6-eno (0,64 g, 2,40 mmol) preparado en el Ejemplo 82a, 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (0,50 g, 2,40 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,14 g, 0,12 mmol), carbonato de cesio (1,72 g, 5,29 mmol), dioxano (8,0 ml) y agua (4,0 ml), para producir el compuesto del título (275,7 mg, 43 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,85-1,89 (4H, m), 2,20-2,23 (2H, m), 3,70-3,73 (2H, m), 3,89-3,92 (2H, m), 5,72 (2H, s a), 6,03 (1H, t, J = 3, Hz), 7,05 (1H, s).

(82c) 4-(1,4-Dioxaespiro[4,5]dec-6-en-6-il)piridazin-3-amina

Una solución de la 6-cloro-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-6-en-6-il)piridazin-3-amina (0,10 g, 0,37 mmol) preparada en el Ejemplo 82b, formiato amónico (0,14 g, 2,24 mmol) y paladio sobre carbono (10 %; 0,10 g) en etanol (3,7 ml) se agitó a 80 °C durante 4 horas. Después de dejar que se enfriara, la solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para producir el compuesto del título en bruto.

(82d) 2-(3-Aminopiridazin-4-il)ciclohex-2-en-1-ona

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 67c usando la 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-en-6-il)piridazin-3-amina preparada en el Ejemplo 82c, ácido clorhídrico 2 M (0,37 ml) y THF (0,92 ml), para producir el compuesto del título (69 mg, 99 %, 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,13-2,18 (2H, m), 2,58-2,64 (4H, m), 4,97 (2H, s a), 6,99 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,19 (1H, t, J = 4,4 Hz), 8,61 (1H, d, J = 4,4 Hz).

(82e) (1S*,2R*)-2-(3-Aminopiridazin-4-il)ciclohexanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 72d usando la 2-(3-aminopiridazin-4-il)ciclohex-2-en-1-ona (40 mg, 0,20 mmol) preparada en el Ejemplo 82d, borohidruro sódico (20 mg, 0,59 mmol) y metanol (2,0 ml), para producir el compuesto del título (39 mg, 99 %) en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23-1,95 (7H, m), 2,10-2,14 (1H, m), 2,52-2,57 (1H, m), 3,58-3,63 (1H, m), 5,43 (2H, s a), 7,07 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,33 (1H, d, J = 4,9 Hz).

(82f) 4-[[[(1S*,2R*)-2-(3-Aminopiridazin-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (90 mg, 0,20 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(3-aminopiridazin-4-il)ciclohexanol (40 mg, 0,20 mmol) preparado en el Ejemplo 82e, hidruro sódico (63 %; 10 mg, 0,31 mmol) y DMF (1,0 ml), para producir el compuesto del título (45,6 mg, 36 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,39-1,59 (3H, m), 1,68-1,76 (1H, m), 1,91-1,98 (3H, m), 2,30-2,33 (1H, m), 2,91-2,97 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,16-4,23 (1H, m), 5,03 (2H, s a), 5,18 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,22 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,38-6,43 (2H, m), 6,57 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 7,10 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,15-7,20 (2H, m), 7,71 (1H, dd, J = 6,4, 10,3 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,59 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,77 (1H, s).

(82g) 4-[[[(1S*,2R*)-2-(3-Aminopiridazin-4-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

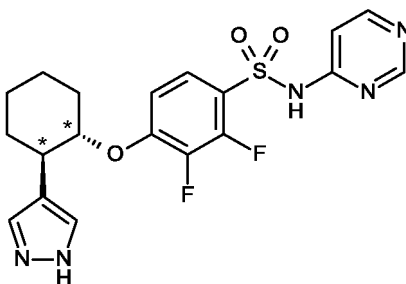
25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*)-2-(3-aminopiridazin-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (45 mg, 0,073 mmol) preparada en el Ejemplo 82f, trietilsilano (0,06 ml), ácido trifluoroacético (0,08 ml) y diclorometano (0,76 ml), para producir el compuesto del título (25 mg, 74 %) en forma de un sólido incoloro.

30 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,48-1,60 (4H, m), 1,82-1,98 (3H, m), 2,29-2,31 (1H, m), 3,06-3,11 (1H, m), 4,66-4,71 (1H, m), 6,96 (1H, dd, J = 1,0, 6,4 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 7,36 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 8,21 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,28 δ (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,49 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 463[M+H]⁺.

(Ejemplo 83) 2,3-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 101]



35 (83a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-[[[(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi]bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (200 mg, 0,45 mmol) preparada en el Ejemplo 30a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (110 mg, 0,45 mmol) preparado en el Ejemplo 33b, hidruro sódico (63 %; 27 mg, 0,680 mmol) y DMF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (80 mg, 26 %) en forma de un aceite incoloro.

40 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,36-1,66 (8H, m), 1,81-2,24 (6H, m), 2,85-2,90 (1H, m), 3,62-3,67 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,98-4,01 (1H, m), 4,06-4,11 (1H, m), 5,24 (2H, s), 5,24-5,28 (1H, m), 6,39-6,41 (2H, m), 6,60-6,64 (1H, m), 7,17-7,21 (2H, m), 7,43-7,46 (2H, m), 7,63 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,77 (1H, s).

45 (83b) 2,3-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

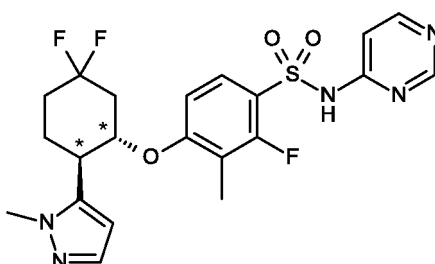
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-(((1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi) bencenosulfonamida (70 mg, 0,10 mmol) preparada en el Ejemplo 83a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml), diclorometano (1,0 ml) y metanol (1,0 ml), para producir el compuesto del título (15 mg, 33 %) en forma de un sólido incoloro.

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33-1,79 (6H, m), 1,94-1,96 (1H, m), 2,11-2,13 (1H, m), 2,77-2,82 (1H, m), 4,42 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 6,96 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,10 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,42 (2H, s), 7,56 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,55 (1H, s), 12,8 (1H, s a).

EM (IEN)m/z: 436[M+H]⁺.

10 (Ejemplo 84) 4-(((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi)-2-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 102]



15 (84a) 4-(((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (60 mg, 0,14 mmol) preparada en el Ejemplo 65b, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (30 mg, 0,14 mmol) preparado en el Ejemplo 47b, hidruro sódico (63 %; 20 mg, 0,21 mmol) y DMF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (51 mg, 59 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,90-2,17 (4H, m), 1,90 (3H, s), 2,30-2,31 (1H, m), 2,73-2,80 (1H, m), 3,07-3,12 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,51 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 5,26 (2H, s), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,42 (2H, m), 6,54 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 1,5, 5,9 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,80 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,42 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,76 (1H, d, J = 1,0 Hz).

20 (84b) 4-(((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi)-2-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamid a

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-(((1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (51 mg, 0,081 mmol) preparada en el Ejemplo 84a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (0,5 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (31 mg, 79 %) en forma de un sólido incoloro.

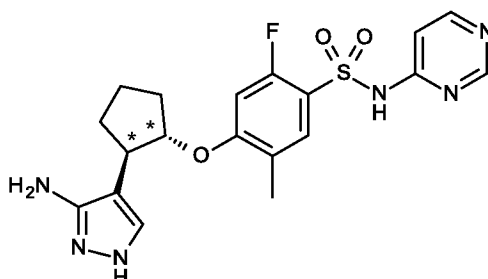
30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,90-2,12 (4H, m), 1,93 (3H, s), 2,31-2,35 (1H, m), 2,73-2,78 (1H, m), 3,07-3,12 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,50 (1H, dt, J = 3,9, 10,7 Hz), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (1H, s a), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,76 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,42 (1H, s a), 8,78 (1H, s a).

35 EM (IEN)m/z: 482 [M+H]⁺.

(Ejemplo 85)

4-(((1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclopentil)oxi)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 103]



(85a) 4-(Ciclopent-1-en-1-il)-3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 33a usando 4-bromo-3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (documento WO2010079443; 1,20 g, 4,35 mmol), 2-ciclopent-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,20 g, 6,18 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (250 mg, 0,342 mmol), carbonato potásico (2,00 g, 14,5 mmol) y DMF (13 ml), para producir el compuesto del título (1,02 g, 89 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,63-1,73 (3H, m), 1,96-2,05 (4H, m), 2,13-2,18 (1H, m), 2,51-2,55 (2H, m), 2,60-2,65 (2H, m), 3,69-3,74 (1H, m), 4,05-4,08 (1H, m), 5,41 (1H, dd, J = 2,9, 8,8 Hz), 6,31-6,33 (1H, m), 7,60 (1H, s).

(85b) (1S*,2R*)-2-[3-Nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclopentanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 33b usando el 4-(ciclopent-1-en-1-il)-3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (1,02 g, 3,87 mmol) preparado en el Ejemplo 85a, un complejo de borano-THF (solución 0,95 M en THF; 10 ml, 9,50 mmol), tetrahidrato de perborato sódico (1,20 g, 7,80 mmol), THF (4,0 ml) y agua (4,0 ml), para producir una mezcla del compuesto del título y un subproducto.

(85c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-((1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,19 g, 0,43 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclopentanol (0,12 g, 0,43 mmol) preparado en el Ejemplo 85b, hidruro sódico (63 %; 61 mg, 0,64 mmol) y DMF (8,0 ml), para producir el compuesto del título (129 mg, 43 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,66-2,05 (10H, m), 2,16 (3H, s), 2,16-2,23 (1H, m), 2,34-2,35 (1H, m), 3,68-3,71 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,85-3,86 (1H, m), 4,04-4,06 (1H, m), 4,66-4,67 (1H, m), 5,26 (2H, s), 5,38-5,40 (1H, m), 6,39-6,47 (3H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,55 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,43 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,77 (1H, s).

(85d) 2-Fluoro-5-metil-4-((1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-((1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (101 mg, 0,185 mmol) preparada en el Ejemplo 85c, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (0,5 ml), diclorometano (2,0 ml) y metanol (1,0 ml), para producir el compuesto del título (65 mg, 76 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,70-1,99 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,23-2,35 (3H, m), 3,83-3,86 (1H, m), 6,75 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,10 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,80 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,62 (1H, s).

(85e) 4-((1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclopentil]oxi)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 71c usando la 2-fluoro-5-metil-4-((1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (65 mg, 0,141 mmol) preparada en el Ejemplo 85d, polvo de hierro (78,5 mg, 1,41 mol), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1,0 ml) y etanol (2,0 ml), para producir el compuesto del título (30,6 mg, 50 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,44-1,88 (5H, m), 1,98 (3H, s), 2,20-2,22 (1H, m), 2,74-2,78 (1H, m), 4,38-4,42 (1H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,75 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,56 (1H, s).

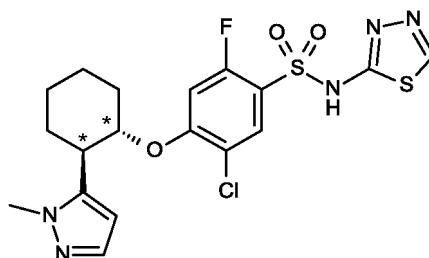
EM (IEN)m/z: 432 [M+H]⁺.

(Ejemplo 86)

5-Cloro-2-fluoro-4-((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxil)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

45

[Fórmula 104]



(86a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

A una solución de N-(2,4-dimetoxibencil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (documento WO2010079443; 5,00 g, 19,9 mmol) en THF (60 ml), se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1,0 M en THF; 24,0 ml, 24,0 mmol) a -78 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se le añadió una solución de cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonilo (5,41 g, 21,9 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió agua (100 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica así obtenida se lavó con una solución salina saturada (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9:1) para producir el compuesto del título (5,31 g, 58 %) en forma de un sólido incoloro.

5
10
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,70 (3H, s), 3,76 (3H, s), 5,33 (2H, s), 6,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,35 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,96 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,25-7,26 (1H, m), 7,81 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,84 (1H, s).

(86b) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (0,80 g, 1,73 mmol) preparada en el Ejemplo 86a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,311 g, 1,73 mmol) preparado en el Ejemplo 4a, hidruro sódico (63 %; 0,078 g, 2,05 mmol) y DMF (6,0 ml), para producir el compuesto del título (0,466 g, 43 %) en forma de un sólido incoloro.

15
20
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,40-1,67 (4H, m), 1,87-1,98 (2H, m), 2,05-2,08 (1H, m), 2,17-2,20 (1H, m), 3,02-3,07 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,10-4,15 (1H, m), 5,25 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,31 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,33 (1H, dd, J = 2,4, 5,9 Hz), 6,41 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,79 (1H, s).

(86c)

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

25
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (0,466 g, 0,749 mmol) preparada en el Ejemplo 86b, trietilsilano (0,50 ml), ácido trifluoroacético (5,0 ml) y diclorometano (5,0 ml), para producir el compuesto del título (0,191 g, 54 %) en forma de un sólido incoloro.

30
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,43-1,64 (3H, m), 1,68-1,76 (1H, m), 1,82-1,85 (1H, m), 1,90-1,92 (1H, m), 1,99-2,02 (1H, m), 2,22-2,24 (1H, m), 3,11-3,16 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,49 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 6,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,54 (1H, s).
EM (IEN)m/z: 472[M+H]⁺.

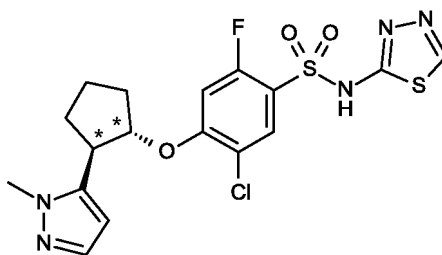
(Ejemplo

87)

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

35

[Fórmula 105]



(87a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

40
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (0,870 g, 1,88 mmol) preparada en el Ejemplo 86a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0,313 mg, 1,88 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 0,085 g, 2,23 mmol) y DMF (8,0 ml), para producir el compuesto del título (0,377 g, 33 %) en forma de un sólido incoloro.

45
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,80-1,98 (4H, m), 2,17-2,34 (2H, m), 3,51 (1H, dt, J = 4,9, 8,3 Hz), 3,72 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,59-4,62 (1H, m), 5,30 (2H, s), 6,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,34 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,47 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,78 δ (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,80 (1H, s).

(87b)

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (0,377 g, 0,620 mmol) preparada en el Ejemplo 87a, trietilsilano (0,50 ml), ácido trifluoroacético (5,0 ml) y diclorometano (5,0 ml), para producir el compuesto del título (0,212 g, 75 %) en forma de un sólido incoloro.

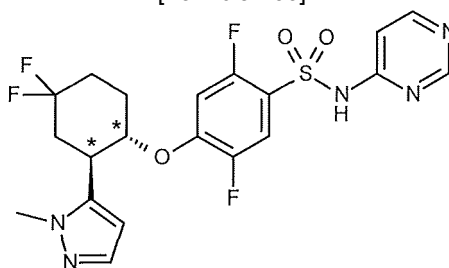
5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,79-1,98 (4H, m), 2,29-2,36 (2H, m), 3,54 (1H, dt, J = 5,9, 7,8 Hz), 3,84 (3H, s), 4,85-4,90 (1H, m), 6,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,94 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,55 (1H, s).
EM (IEN)m/z: 458 [M+H]⁺.

(Ejemplo

88)

10 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 106]



(88a) [(4,4-Difluorociclohex-1-en-1-il)oxi](trimetil)silano

15 A una solución de N,N-diisopropilamina (3,30 g, 32,6 mmol) en THF (50 ml), se le añadió gota a gota n-butilitio (solución 1,65 M en hexano; 18,0 ml, 29,7 mmol) con refrigeración en hielo. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se le añadió 4,4-difluorociclohexanona (3,60 g, 26,8 mmol) a -78 °C y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadieron clorotrimetilsilano (4,4 ml, 34,8 mmol) y trietilamina (8,0 ml, 57,4 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 98:2) para producir el compuesto del título (2,10 g, 56 %) en forma de un aceite incoloro.
20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,20 (9H, s), 2,04-2,12 (2H, m), 2,25-2,28 (2H, m), 2,50-2,56 (2H, m), 4,68-4,71 (1H, m).

25 (88b) 4,4-Difluorociclohex-2-en-1-ona

A una solución del [(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)oxi](trimetil)silano (3,1 g, 15,0 mmol) preparado en el Ejemplo 88a en acetonitrilo (25 ml), se le añadió acetato de paladio (4,0 g, 17,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9:1) para producir el compuesto del título (1,0 g, 50 %) en forma de un aceite de color amarillo.
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,47-2,56 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 6,7 Hz), 6,19 (1H, d), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,47-2,56 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 6,7 Hz), 6,19 (1H, d, J = 10,6 Hz), 6,76-6,82 (1H, m).

(88c) 4,4-Difluoro-2-yodociclohex-2-en-1-ona

35 A una solución de la 4,4-difluorociclohex-2-en-1-ona (1,0 g, 7,57 mmol) preparada en el Ejemplo 88b en un disolvente mixto de THF-agua (1:1; 20 ml), se le añadieron carbonato potásico (1,30 g, 9,41 mmol), yodo (2,9 g, 11,4 mmol) y DMAP (0,56 g, 4,58 mmol), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se sometió a extracción con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa de tiosulfato sódico (20 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9:1) para producir el compuesto del título (1,46 g, 75 %) en forma de un aceite de color pardo claro.
40 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,51-2,59 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,56-7,58 (1H, m).

(88d) 8,8-Difluoro-6-yodo-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-eno

45 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 67a usando la 4,4-difluoro-2-yodociclohex-2-en-1-ona (1,46 g, 5,66 mmol) preparada en el Ejemplo 88c, etilenglicol (750 mg, 12,1 mmol), hidrato del ácido p-toluenosulfónico (60 mg, 0,31 mmol) y benceno (30 ml), para producir una mezcla del compuesto del título y un subproducto.

(88e) 5-(8,8-Difluoro-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 39a usando el 8,8-difluoro-6-yodo-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-eno (1,34 g, 4,44 mmol) preparado en el Ejemplo 88d, 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1H-pirazol (1,40 g, 6,73 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (250 mg, 0,216 mmol), carbonato de cesio (3,40 g, 10,4 mmol), dioxano (10 ml) y agua (5,0 ml), para producir una mezcla del compuesto del título y un subproducto.

(88f) 4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohex-2-en-1-ona

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 67c usando el 5-(8,8-difluoro-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol (758 mg, 2,96 mmol) preparado en el Ejemplo 88e, ácido clorhídrico 5 M (10 ml) y THF (10 ml), para producir el compuesto del título (170 mg, 14 %, 3 etapas) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,59-2,57 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,74 (3H, s), 6,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,84 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,48 (1H, d, J = 2,0 Hz).

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 67d usando la 4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohex-2-en-1-ona (170 mg, 0,80 mmol) preparada en el Ejemplo 88f, borohidruro sódico (60 mg, 1,59 mmol), metanol (3,0 ml), hidróxido de paladio sobre carbono (10 %; 150 mg) y etanol (4,0 ml), para producir el compuesto del título (50 mg, 29 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,80-2,00 (3H, m), 2,10-2,13 (1H, m), 2,24-2,31 (2H, m), 2,98-3,03 (1H, m), 3,73 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 3,86 (3H, s), 6,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(88h) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (110 mg, 0,250 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (50 mg, 0,231 mmol) preparado en el Ejemplo 88 g, hidruro sódico (63 %; 20 mg, 0,525 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título en bruto en forma de un sólido incoloro.

(88i)

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

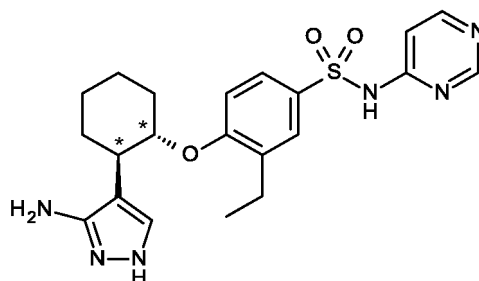
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida en bruto (150 mg, 0,236 mmol) preparada en el Ejemplo 88h, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (98 mg, 80 %, 2 etapas) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,83-1,90 (1H, m), 2,19-2,38 (5H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,62 (1H, dt, J = 3,9, 6,4 Hz), 6,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,97-7,01 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 6,8, 10,7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,54 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 486[M+H]⁺.

(Ejemplo 89) 4-[[[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-3-etil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 107]



(89a) Cloruro de 3-etil-4-fluorobencenosulfonilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 65a usando 1-etil-2-fluorobenceno (2,30 g, 19,0 mmol) y ácido clorosulfúrico (4,9 ml, 74,0 mmol), para producir el compuesto del título en bruto.

(89b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-3-etil-4-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 14b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (0,80 g, 3,30 mmol) preparada en el Ejemplo 14a, el cloruro de 3-etil-4-fluorobencenosulfonylo en bruto (1,50 g, 6,50 mmol) preparado en el Ejemplo 89a, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,73 g, 6,50 mmol) y THF (20 ml), para producir el compuesto del título (1,35 g, 96 %) en forma de un aceite incoloro.

(89c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-3-etil-4-(((1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-3-etil-4-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (1,50 g, 3,50 mmol) preparada en el Ejemplo 89b, el (1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (1,00 g, 3,50 mmol) preparado en el Ejemplo 34b, hidruro sódico (63 %; 0,50 g, 5,20 mmol) y DMF (30 ml), para producir el compuesto del título (1,45 g, 59 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(89d) 3-Etil-4-((1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-3-etil-4-((1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (70 mg, 0,0990 mmol) preparada en el Ejemplo 89c, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (0,5 ml), diclorometano (2,0 ml) y metanol (1,0 ml), para producir el compuesto del título (47 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43-1,67 (4H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,05-2,09 (1H, m), 2,27-2,30 (1H, m), 2,39 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,58-3,63 (1H, m), 4,53-4,58 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,68-7,69 (2H, m), 7,78 (1H, dd, J = 2,9, 8,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,74 (1H, s).

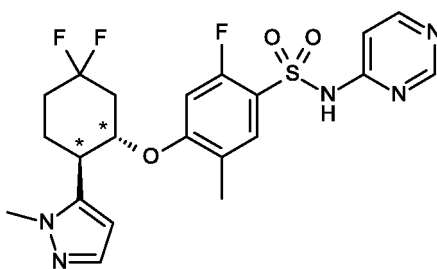
(89e) 4-(((1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi)-3-etil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 71c usando la 3-etil-4-((1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (67 mg, 0,142 mmol) preparada en el Ejemplo 89d, polvo de hierro (79 mg, 1,42 mol), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1,0 ml) y etanol (2,0 ml), para producir el compuesto del título (9,1 mg, 15 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,03 (3H, t, J = 7,8 Hz), 1,41-1,63 (4H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 1,99-2,01 (1H, m), 2,20-2,23 (1H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 2,74-2,77 (1H, m), 4,37-4,41 (1H, m), 6,98 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 7,07-7,09 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,69 (1H, s), 7,73-7,75 (1H, m), 8,32 (1H, dd, J = 2,9, 6,4 Hz), 8,60 (1H, s). EM (IEN)m/z: 443[M+H]⁺.

(Ejemplo 90) 4-(((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 108]



(90a) 4-(((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (180 mg, 0,413 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (89 mg, 0,413 mmol) preparado en el Ejemplo 47b, hidruro sódico (63 %; 60 mg, 0,620 mmol) y DMF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (172 mg, 66 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,89-2,30 (5H, m), 2,05 (3H, s), 2,67-2,74 (1H, m), 3,07-3,12 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,36 (1H, dt, J = 4,9, 10,7 Hz), 5,23 (2H, s), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,35-6,41 (3H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 1,0, 6,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,43 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,77 (1H, s).

(90b)

4-(((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamid a

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[{(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (172 mg, 0,272 mmol) preparada en el Ejemplo 90a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (0,5 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (131 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

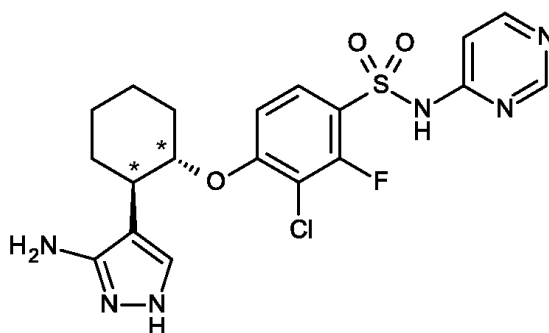
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,91-2,33 (5H, m), 2,05 (3H, s), 2,70-2,74 (1H, m), 3,07-3,12 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,38 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,42 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,15 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,36 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,36 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,70 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 482 [M+H]⁺.

(Ejemplo 91)

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

[Fórmula 109]



(91a) 3-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[{(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (239 mg, 0,525 mmol) preparada en el Ejemplo 79a, el (1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (155 mg, 0,525 mmol) preparado en el Ejemplo 34b, hidruro sódico (63 %; 60,5 mg, 0,630 mmol) y DMF (6,0 ml), para producir el compuesto del título (249 mg, 65 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un sólido amorfo e incoloro.

(91b) 3-Cloro-2-fluoro-4-[[{(1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c usando la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[{(1S*,2R*)-2-(3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (198 mg, 0,341 mmol) preparada en el Ejemplo 91a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (0,5 ml), diclorometano (2,0 ml) y metanol(1,0 ml), para producir el compuesto del título (16 mg, 9,4 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46-1,63 (4H, m), 1,79-2,09 (3H, m), 2,31-2,35 (1H, m), 3,72-3,76 (1H, m), 4,23-4,30 (1H, m), 6,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,48-7,52 (1H, m), 7,73-7,76 (2H, m), 8,43 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,92 (1H, s).

(91c) 4-[[{(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-3-cloro-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 71c usando la 3-cloro-2-fluoro-4-[[{(1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (16 mg, 0,0322 mmol) preparada en el Ejemplo 91b, polvo de hierro (18,0 mg, 0,322 mol), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1,0 ml) y etanol (2,0 ml), para producir el compuesto del título (9,7 mg, 65 %) en forma de un sólido incoloro.

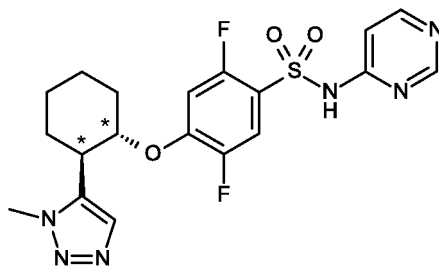
RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,42-1,56 (3H, m), 1,68-1,89 (3H, m), 1,98-2,01 (1H, m), 2,15-2,20 (1H, m), 2,75-2,79 (1H, m), 4,44-4,49 (1H, m), 6,97-6,99 (2H, m), 7,30 (1H, s a), 7,82 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,23 (1H, s a), 8,52 (1H, s a).

EM (IEN)m/z: 467 [M+H]⁺.

(Ejemplo 92)

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

[Fórmula 110]



(92a) (1S*,2R*)-2-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)ciclohexanol

5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 8a usando 1-metil-1H-1,2,3-triazol (2,00 g, 24,1 mmol), n-butililitio (solución 2,69 M en hexano; 9,0 ml, 24,2 mmol), óxido de ciclohexeno (2,40 g, 24,5 mmol) y THF (70 ml), para producir el compuesto del título (197 mg, 4,5 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,25-1,53 (4H, m), 1,78-1,89 (3H, m), 2,11-2,12 (1H, m), 2,55-2,60 (1H, m), 3,55-3,60 (2H, m), 4,01 (3H, s), 7,29 (1H, s).

10 (92b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)ciclohexil]oxi-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (240 mg, 0,546 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)ciclohexanol (100 mg, 0,552 mmol) preparado en el Ejemplo 92a, hidruro sódico (63 %; 50 mg, 1,31 mmol) y DMF (3,0 ml), para producir el compuesto del título (270 mg, 82 %) en forma de un aceite incoloro.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,41-1,54 (3H, m), 1,69-1,77 (1H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 2,09-2,12 (1H, m), 2,28-2,30 (1H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,06-4,12 (1H, m), 4,12 (3H, s), 5,18 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,24 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,39-6,41 (2H, m), 6,50 (1H, dd, J = 6,4, 10,7 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 1,5, 5,9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,50 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, s).

(92c) 2,5-Difluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)ciclohexil]oxi-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)ciclohexil]oxi-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (270 mg, 0,450 mmol) preparada en el Ejemplo 92b, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (3,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (168 mg, 83 %) en forma de un sólido incoloro.

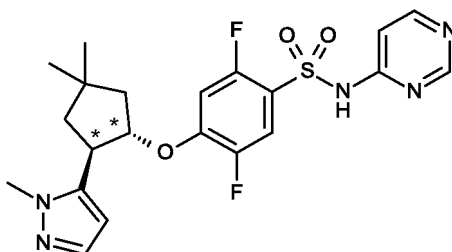
RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,46-1,64 (3H, m), 1,73-1,92 (3H, m), 2,02-2,05 (1H, m), 2,26-2,28 (1H, m), 3,16-3,21 (1H, m), 4,09 (3H, s), 4,44 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 6,98-7,02 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J = 6,4, 10,3 Hz), 8,25 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,53 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 451 [M+H]⁺.

30 (Ejemplo 93)

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

[Fórmula 111]



(93a) 6-Yodo-8,8-dimetil-1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-eno

35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 67a usando 2-yodo-4,4-dimetilciclopent-2-en-1-ona (US6222048; 3,77 g, 16,0 mmol), etilenglicol (2,0 ml, 32,2 mmol), hidrato del ácido p-toluenosulfónico (100 mg, 0,526 mmol) y benceno (60 ml), para producir el compuesto del título (3,30 g, 74 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,13 (6H, s), 1,95 (2H, s), 3,95-3,98 (2H, m), 4,18-4,20 (2H, m), 6,23 (1H, s).

(93b) 5-(8,8-Dimetil-1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 39a usando el 6-yodo-8,8-dimetil-1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-eno (1,30 g, 4,64 mmol) preparado en el Ejemplo 93a, 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1H-pirazol (1,30 g, 6,25 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (200 mg, 0,245 mmol), carbonato de cesio (3,30 g, 10,1 mmol), dioxano (10 ml) y agua (5,0 ml), para producir el compuesto del título (1,07 g, 98 %) en forma de un aceite de color naranja.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23 (6H, s), 2,03 (2H, s), 3,77-3,79 (2H, m), 3,85-3,90 (2H, m), 3,86 (3H, s), 5,95 (1H, s), 6,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,0 Hz).

10 (93c) 4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopent-2-en-1-ona

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 67c usando el 5-(8,8-dimetil-1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol (1,07 g, 4,56 mmol) preparado en el Ejemplo 93b, ácido clorhídrico 2 M (5,0 ml) y THF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (780 mg, 90 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,33 (6H, s), 2,46 (2H, s), 3,90 (3H, s), 6,55 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,50 (1H, s).

(93d) 4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanona

Una solución de la 4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopent-2-en-1-ona (780 mg, 4,10 mmol) preparada en el Ejemplo 93c y paladio sobre carbono (5 %; 700 mg) en etanol (8,0 ml) se agitó durante 6 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite para producir el compuesto del título (750 mg, 95 %) en bruto en forma de un aceite de color amarillo.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,19 (3H, s), 1,28 (3H, s), 2,02 (1H, t, J = 12,2 Hz), 2,20-2,32 (3H, m), 3,68 (1H, dd, J = 9,3, 12,2 Hz), 6,01 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(93e) (1S*,2R*)-4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

25 A una solución de la 4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanona (750 mg, 3,90 mmol) preparada en el Ejemplo 93d en metanol (8,0 ml), se le añadió borohidruro sódico (150 mg, 3,97 mmol) con refrigeración en hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 97:3) para producir el compuesto del título (390 mg, 52 %) en forma de un aceite incoloro.

30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,10 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,54 (1H, dd, J = 11,2, 13,2 Hz), 1,59 (1H, dd, J = 7,8, 12,7 Hz), 1,93 (1H, dd, J = 7,8, 12,7 Hz), 1,99 (1H, dd, J = 7,8, 13,2 Hz), 3,11-3,16 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,21-4,27 (1H, m), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,0 Hz).

35 (93f) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (290 mg, 0,660 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (130 mg, 0,669 mmol) preparado en el Ejemplo 93e, hidruro sódico (63 %; 60 mg, 1,58 mmol) y DMF (3,0 ml), para producir el compuesto del título (309 mg, 76 %) en forma de un aceite incoloro.

40 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,19 (3H, s), 1,24 (3H, s), 1,71-1,77 (2H, m), 2,07 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 13,2 Hz), 2,14 (1H, dd, J = 7,8, 13,7 Hz), 3,69-3,75 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,58-4,62 (1H, m), 5,21 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,25 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,42 (2H, m), 6,47 (1H, dd, J = 6,4, 10,7 Hz), 7,17-7,20 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(93g)

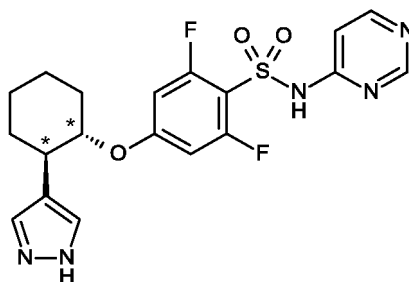
4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (309 mg, 0,504 mmol) preparada en el Ejemplo 93f, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (3,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (212 mg, 91 %) en forma de un sólido incoloro.

50 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,18 (3H, s), 1,23 (3H, s), 1,69 (1H, dd, J = 4,9, 13,7 Hz), 1,74 (1H, t, J = 12,2 Hz), 2,07 (1H, dd, J = 8,3, 13,2 Hz), 2,24 (1H, dd, J = 7,8, 13,7 Hz), 3,73-3,78 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,83-4,91 (1H, m), 6,23 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 6,8, 11,7 Hz), 7,03 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 8,27 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,56 (1H, s). EM (IEN)m/z: 464 [M+H]⁺.

(Ejemplo 94) 2,6-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 112]



(94a) N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-(((1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi)benzenosulfonamida

- 5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,20 g, 0,45 mmol) preparada en el Ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (0,10 g, 0,40 mmol) preparado en el Ejemplo 33b, hidruro sódico (63 %; 27 mg, 0,68 mmol), DMF (6,0 ml) y agua (0,008 ml), para producir el compuesto del título (100 mg, 33 %) en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,36-1,67 (8H, m), 1,80-2,17 (6H, m), 2,77-2,82 (1H, m), 3,62-3,67 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,97-4,02 (2H, m), 5,26 (2H, s), 5,25-5,28 (1H, m), 6,37 (2H, dd, J = 2,0, 11,2 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,18 (1H, dt, J = 1,5, 6,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (2H, d, J = 11,7 Hz), 8,44 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,78 (1H, s).

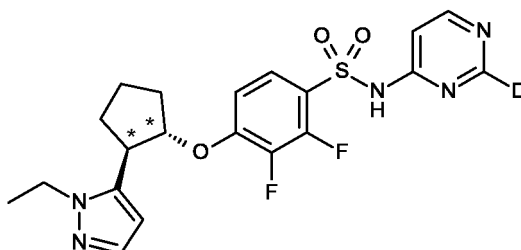
(94b) 2, 6-Difluoro-4-(((1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

- 15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-(((1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi)benzenosulfonamida (100 mg, 0,171 mmol) preparada en el Ejemplo 94a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml), diclorometano (1,0 ml) y metanol (1,0 ml), para producir el compuesto del título (40 mg, 54 %) en forma de un sólido incoloro.
- 20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,24-1,36 (2H, m), 1,44-1,59 (2H, m), 1,68-1,75 (2H, m), 1,92-1,95 (1H, m), 2,07-2,09 (1H, m), 2,68-2,74 (1H, m), 4,36 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 6,78 (2H, d, J = 11,7 Hz), 6,95 (1H, s a), 7,42 (2H, s), 8,29 (1H, s a), 8,58 (1H, s).
- EM (IEN)m/z: 436[M+H]⁺

(Ejemplo 95)

- 25 4-(((1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-2,3-difluoro-N-(2-2H)pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 113]



(95a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoropirimidin-4-amina

- 30 Una solución de 2,4-difluoropirimidina (1,00 g, 8,62 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (1,44 g, 8,62 mmol) en THF (28 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (2,27 g, 62 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.
- RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,81 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,55 (2H, s a), 5,74 (1H, s a), 6,28 (1H, s a), 6,44 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,48 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,23 (1H, s a), 7,92 (1H, s a).

- 35 (95b) N-(2,4-Dimetoxibencil)(2-²H)pirimidin-4-amina

- A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoropirimidin-4-amina (0,700 g, 2,68 mmol) preparada en el Ejemplo 95a en THF (9,0 ml), se le añadió hidruro de litio y aluminio deuterado (0,220 g, 5,35 mmol) y la solución de reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua (10 ml), la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice para

- 40

producir el compuesto del título (75 mg, 11 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,82 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,45 (2H, s a), 5,56 (1H, s a), 6,36 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,46 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 5,4 Hz).

(95c) N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(2-²H)pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 14b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)(2-²H)pirimidin-4-amina (100 mg, 0,39 mmol) preparada en el Ejemplo 95b, cloruro de 2,3,4-trifluorobencenosulfonilo (180 mg, 0,77 mmol), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (50 mg, 0,46 mmol) y THF (0,77 ml), para producir el compuesto del título (68 mg, 40 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,80 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,27 (2H, s), 6,44-6,46 (2H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,24 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,87-7,91 (1H, m), 8,50 (1H, d, J = 5,9 Hz).

(95d) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(2-²H)pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(2-²H)pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (68 mg, 0,15 mmol) preparada en el Ejemplo 95c, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (30 mg, 0,17 mmol) preparado en el Ejemplo 37a, hidruro sódico (63 %; 10 mg, 0,25 mmol), DMF (0,77 ml) y agua(0,003 ml), para producir el compuesto del título (59,2 mg, 64 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,77-1,84 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,20-2,37 (2H, m), 3,48 (1H, dt, J = 4,9, 8,38 Hz), 3,78 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,12-4,25 (2H, m), 4,75-4,78 (1H, m), 5,25 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,30 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,41-6,44 (2H, m), 6,66 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,20-7,23 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,73 (1H, dt, J = 2,0, 7,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz).

(95e) 4-[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(2-²H)pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

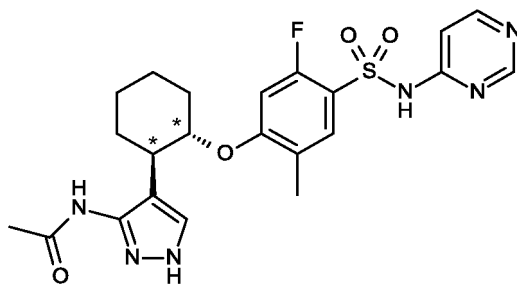
25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(2-²H)pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (59,2 mg, 0,098 mmol) preparada en el Ejemplo 95d, trietilsilano (0,080 ml), ácido trifluoroacético (0,10 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (34,0 mg, 77 %) en forma de un sólido incoloro.

30 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,31 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,78-1,97 (4H, m), 2,27-2,37 (2H, m), 3,52 (1H, dt, J = 5,9, 8,3 Hz), 4,12-4,21 (2H, m), 4,90-4,93 (1H, m), 6,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,20 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68-7,72 (1H, m), 8,24 (1H, d, J = 6,8 Hz).

EM (IEN)m/z: 451 [M+H]⁺.

(Ejemplo 96) N-(4-[(1R*,2S*)-2-[5-Fluoro-2-metil-4-((pirimidin-4-il)sulfamoi)fenoxi]ciclohexil]-1H-pirazol-3-il)acetamida

[Fórmula 114]



35 (96a) 4-[(1S*,2R*)-2-[3-Amino-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

40 A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-[(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (193 mg, 0,272 mmol) preparada en el Ejemplo 68a y bis(acetilacetato)cobre (II) (21,3 mg, 0,0815 mmol) en un disolvente mixto de THF (4,0 ml) y etanol (4,0 ml), se le añadió borohidruro sódico (101 mg, 2,66 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la solución de reacción, se le añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y acetato de etilo (10 ml), la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se sometió a extracción. La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (78 mg, 42 %) en forma de un sólido amorfo de color pardo.

45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38-2,15 (14H, m), 2,15 (3H, s), 2,66-2,71 (1H, m), 3,59-3,62 (1H, m), 3,73 (2H, s a), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,00-4,03 (2H, m), 5,04 (1H, dt, J = 2,0, 9,82 Hz), 5,25 (2H, s), 6,39-6,44 (3H, m), 7,16 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, dt, J = 1,5, 5,9 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,43 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,77 (1H, s).

(96b) N-{4-[(1R*,2S*)-2-{4-[(2,4-Dimetoxibencil)(pirimidin-4-il)sulfamoil]-5-fluoro-2-metilfenoxilciclohexil}-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]acetamida

A una solución de la 4-[(1S*,2R*)-2-[3-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (78 mg, 0,115 mmol) preparada en el Ejemplo 96a en piridina (0,50 ml), se le añadió anhídrido acético (0,021 ml, 0,229 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción, se le añadieron agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y después una solución salina saturada (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (37,2 mg, 45 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38-2,16 (14H, m), 2,10 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,73-2,93 (1H, m), 3,62 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,93-4,01 (2H, m), 4,10-4,13 (1H, m), 5,17-5,20 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,35-6,48 (3H, m), 7,18-7,20 (1H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,43 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,77 (1H, s).

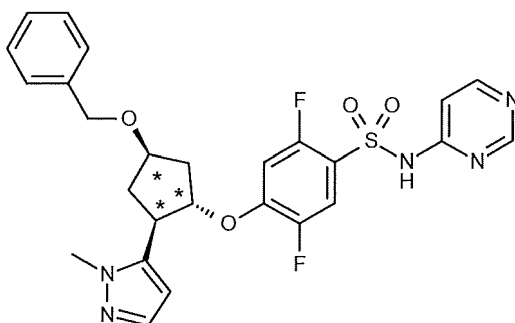
(96c) N-(4-[(1R*, 2S*)-2-[5-Fluoro-2-metil-4-(pirimidin-4-ilsulfamoil)fenoxilciclohexil]-1H-pirazol-3-il]acetamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c usando la N-{4-[(1R*,2S*)-2-{4-[(2,4-dimetoxibencil)(pirimidin-4-il)sulfamoil]-5-fluoro-2-metilfenoxilciclohexil}-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]acetamida (78 mg, 0,108 mmol) preparada en el Ejemplo 96b, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (0,50 ml), diclorometano (2,0 ml) y metanol (1,0 ml), para producir el compuesto del título (33,1 mg, 63 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,38-1,62 (4H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,04 (3H, s), 2,11-2,24 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,87-2,91 (1H, m), 4,38 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 6,78 (1H, d, J = 12,7 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 1,0, 6,8 Hz), 7,42 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,32 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,57 (1H, s).
EM (IEN)m/z: 489[M+H]⁺.

(Ejemplo 97) 4-[(1S*,2R*,4R*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 115]



(97a) (1S*,2R*,4R*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 4a usando 1-metilpirazol (2,40 g, 29,2 mmol), n-butilitio (solución 2,69 M en hexano; 10,9 ml, 29,3 mmol), (1R*,3S*,5S*)-3-benciloxi-6-oxabicyclo[3,1,0]hexano (Tetrahedron, 2002, 58, 4675-4689; 5,38 g, 28,3 mmol) y THF (90 ml), para producir el compuesto del título (1,71 g, 22 %) en forma de un aceite de color pardo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,81-1,87 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,23-2,28 (1H, m), 2,55-2,60 (1H, m), 2,99-3,04 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,17-4,22 (1H, m), 4,38-4,43 (1H, m), 4,50 (2H, s), 6,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,26-7,41 (6H, m).

(97b) 4-[(1S*,2R*,4R*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (100 mg, 0,228 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*,4R*)-4-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (60 mg, 0,220 mmol) preparado en el Ejemplo 97a, hidruro sódico (63 %; 40 mg, 1,05 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (88 mg, 58 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,97-2,03 (1H, m), 2,06-2,14 (1H, m), 2,38-2,43 (1H, m), 2,62-2,68 (1H, m), 3,46-3,51 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,26-4,31 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,57 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,69-4,73 (1H, m), 5,20 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,24 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,40-6,42 (2H, m), 6,47 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 7,16 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,30-7,42 (6H, m), 7,75 (1H, dd, J = 6,4, 10,3 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

(97c)

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

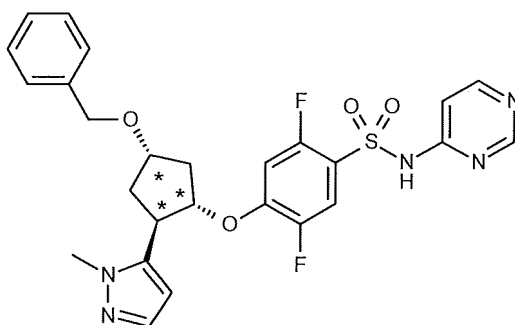
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (88 mg, 0,127 mmol) preparada en el Ejemplo 97b, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (60 mg, 87 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,90-1,96 (1H, m), 2,08-2,15 (1H, m), 2,41-2,46 (1H, m), 2,64-2,70 (1H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,29-4,33 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,55 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,93 (1H, c, J = 6,8 Hz), 6,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 6,8, 11,2 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 1,0, 6,4 Hz), 7,25-7,36 (6H, m), 7,74 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,55 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 542 [M+H]⁺.

(Ejemplo 98) 4-[[[(1S*,2R*,4S*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 116]



(98a) (1S*,2R*,4S*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 4a usando 1-metilpirazol (3,40 g, 41,4 mmol), n-butilitio (solución 2,69 M en hexano; 15,4 ml, 41,4 mmol), (1R*,3R*,5S*)-3-benciloxi-6-oxabicyclo[3,1,0]hexano (Tetrahedron, 2002, 58, 4675-4689; 7,77 g, 40,8 mmol) y THF (120 ml), para producir el compuesto del título (2,58 g, 23 %) en forma de un aceite de color pardo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,83-1,89 (1H, m), 2,01-2,05 (1H, m), 2,14-2,19 (1H, m), 2,46-2,50 (1H, m), 2,73 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,38-3,42 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,11-4,15 (1H, m), 4,19-4,21 (1H, m), 4,54 (2H, s), 5,94 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,29-7,41 (6H, m).

(98b) 4-[[[(1S*,2R*,4S*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (100 mg, 0,228 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*,4S*)-4-benciloxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (60 mg, 0,220 mmol) preparado en el Ejemplo 98a, hidruro sódico (63 %; 40 mg, 1,05 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (143 mg, 94 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,92-1,99 (1H, m), 2,03-2,07 (1H, m), 2,41-2,46 (1H, m), 2,57-2,63 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,86-3,90 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,18-4,20 (1H, m), 4,52 (2H, s), 4,53-4,57 (1H, m), 5,21 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,25 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,04 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,39-6,42 (2H, m), 6,46 (1H, dd, J = 6,4, 10,7 Hz), 7,17-7,20 (2H, m), 7,28-7,38 (5H, m), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

(98c)

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*,4S*)-4-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (143 mg, 0,207 mmol) preparada en el Ejemplo 98b, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (91 mg, 81 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,94-2,03 (2H, m), 2,37-2,41 (1H, m), 2,66-2,72 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,81-3,86 (1H, m), 4,20-4,22 (1H, m), 4,51 (2H, s), 4,79-4,83 (1H, m), 6,20 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 7,03 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,23-7,36 (6H, m), 7,76 (1H, dd, J = 6,4, 10,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,55 (1H, s).

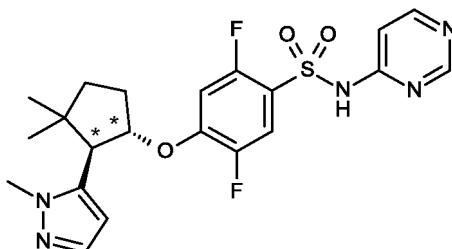
EM (IEN)m/z: 542 [M+H]⁺.

(Ejemplo

99)

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

[Fórmula 117]



5 (99a) 2,2-Dimetil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 8a usando pirazol (3,70 g, 45,1 mmol), n-butilitio (solución 2,69 M en hexano; 17 ml, 45,7 mmol), 2,2-dimetilciclopentanona (5,00 g, 44,6 mmol) y THF (100 ml), para producir el compuesto del título (630 mg, 7,3 %) en forma de un sólido incoloro.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,77 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,57-1,61 (2H, m), 1,75-1,96 (4H, m), 2,53-2,59 (1H, m), 4,11 (3H, s), 6,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(99b) 5-(5,5-Dimetilciclopent-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol

Una solución del 2,2-dimetil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (630 mg, 3,24 mmol) preparado en el Ejemplo 99a e hidrato del ácido p-toluenosulfónico (2,00 g, 10,5 mmol) en tolueno (20 ml) se agitó durante 8 horas a reflujo y el disolvente se sometió a destilación azeotrópica con agua. Después de dejar que se enfriara, se añadió agua (50 ml)

15 a la solución de reacción y se extrajo una fase orgánica. La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:1) para producir el compuesto del título (512 mg, 90 %) en forma de un aceite de color pardo.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,11 (6H, s), 1,86 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,47 (2H, dt, J = 2,4, 7,3 Hz), 3,81 (3H, s), 5,73 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(99c) (1S*,2R*)-3,3-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 33b usando el 5-(5,5-dimetilciclopent-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol (500 mg, 2,84 mmol) preparado en el Ejemplo 99b, un complejo de borano-THF (solución 0,95 M en THF; 12,0 ml, 11,4 mmol), tetrahidrato de perborato sódico (2,00 g, 13,0 mmol), THF

25 (2,0 ml) y agua (6,0 ml), para producir el compuesto del título (120 mg, 22 %) en forma de un aceite incoloro.
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,76 (3H, s), 1,05 (3H, s), 1,60-1,86 (3H, m), 2,18-2,25 (1H, m), 2,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,81 (1H, s a), 3,78 (3H, s), 4,44 (1H, dt, J = 6,4, 8,8 Hz), 6,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(99d) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-3,3-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

30 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (270 mg, 0,615 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-3,3-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (120 mg, 0,618 mmol) preparado en el Ejemplo 99c, hidruro sódico (63 %, 40 mg, 1,05 mmol) y DMF (3,0 ml), para producir el compuesto del título (263 mg, 70 %) en forma de un aceite incoloro.

35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,89 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,76-1,94 (3H, m), 2,38-2,45 (1H, m), 3,24 (1H, d, J = 6,8 Hz), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,79-4,83 (1H, m), 5,20 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,24 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,41 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 7,17-7,20 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(99e)

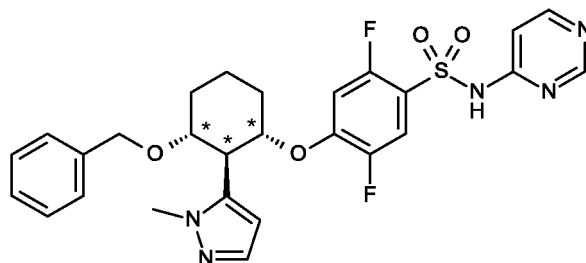
40 4-[[[(1S*,2R*)-3,3-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-3,3-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (263 mg, 0,429 mmol) preparada en el Ejemplo 99d, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético

45 (3,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (178 mg, 90 %) en forma de un sólido incoloro.
RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0,88 (3H, s), 1,11 (3H, s), 1,73-1,82 (2H, m), 1,91-1,98 (1H, m), 2,48-2,56 (1H, m), 3,30-3,33 (1H, m), 3,82 (3H, s), 5,10 (1H, dt, J = 4,4, 7,8 Hz), 6,24 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 6,8, 11,7 Hz), 7,02 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 6,4, 10,3 Hz), 8,27 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,54 (1H, s).
EM (FAB)m/z: 464[M+H]⁺.

(Ejemplo 100) 4-[[[(1S*,2S*,3R*)-3-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 118]



5 (100a) (1R*,2R*,6S*)-7-Oxabiciclo[4.1.0]heptan-2-ol

A una solución de ciclohex-2-en-1-ol (14,9 g, 152 mmol) en diclorometano (200 ml), se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (70 %; 42,0 g, 170 mmol) con refrigeración en hielo y la solución de reacción se agitó durante 1 hora con refrigeración en hielo. A la solución de reacción, se le añadieron tiosulfato sódico saturado (100 ml) e hidrogenocarbonato sódico saturado (100 ml) y se extrajo una fase orgánica. La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2:3) para producir el compuesto del título (3,10 g, 18 %) en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23-1,32 (1H, m), 1,43-1,59 (3H, m), 1,76-1,91 (3H, m), 3,32 (1H, t, J = 3,9 Hz), 3,35 (1H, t, J = 3,9 Hz), 3,99-4,04 (1H, m).

15 (100b) (1S*,2R*,6S*)-2-(Benciloxi)-7-oxabiciclo[4.1.0]heptano

A una solución de hidruro sódico (63 %; 1,20 g, 31,5 mmol) en THF (20 ml), se le añadió una solución del (1R*,2R*,6S*)-7-oxabiciclo[4.1.0]heptan-2-ol (3,10 g, 27,2 mmol) preparado en el Ejemplo 100a en THF (20 ml) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió bromuro de bencilo (4,0 ml, 33,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4:1) para producir el compuesto del título (2,85 g, 51 %) en forma de un aceite de color pardo claro.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,18-1,25 (1H, m), 1,52-1,67 (3H, m), 1,80-1,84 (2H, m), 3,26-3,27 (1H, m), 3,31-3,32 (1H, m), 3,79-3,81 (1H, m), 4,68 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,71 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,26-7,41 (5H, m).

(100c) (1S*,2R*,3R*)-3-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 4a usando 1-metilpirazol (2,30 g, 28,0 mmol), n-butillitio (solución 2,69 M en hexano; 10,0 ml, 26,9 mmol), el (1S*,2R*,6S*)-2-(benciloxi)-7-oxabiciclo[4.1.0]heptano (5,60 g, 27,4 mmol) preparado en el Ejemplo 100b y THF (80 ml), para producir el compuesto del título (1,71 g, 22 %) en forma de un aceite de color pardo.

30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,32-1,45 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,08-2,21 (2H, m), 2,75 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,25-3,29 (1H, m), 3,73-3,78 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,12 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,37 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,10 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 1,5, 7,3 Hz), 7,22-7,26 (4H, m), 7,51 (1H, d, J = 2,0 Hz).

También, se obtuvo un subproducto, (1R*,2S*,6R*)-2-(benciloxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (3,93 g, 50 %), en forma de un aceite de color pardo.

35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,35-1,47 (2H, m), 1,53-1,58 (1H, m), 1,64-1,72 (1H, m), 1,86-1,90 (1H, m), 2,15-2,20 (1H, m), 2,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,04-3,09 (1H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,89-3,91 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,73 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,30-7,41 (6H, m).

(100d) 4-[[[(1S*,2S*,3R*)-3-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (200 mg, 0,455 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*,3R*)-3-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (130 mg, 0,454 mmol) preparado en el Ejemplo 100c, hidruro sódico (63 %; 50 mg, 1,31 mmol) y DMF (3,0 ml), para producir el compuesto del título (185 mg, 58 %) en forma de un aceite incoloro.

45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,36-1,57 (3H, m), 1,95-1,98 (1H, m), 2,20-2,29 (2H, m), 3,11 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,43-3,48 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,20 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,21-4,26 (1H, m), 4,42 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,21 (2H, s), 5,95 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,41 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 6,96-6,97 (2H, m), 7,16-7,19 (2H, m), 7,23-7,26 (3H, m), 7,35 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 6,4 Hz),

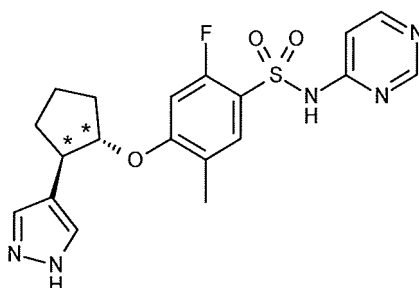
8,78 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(100e)

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

- 5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[{(1S*,2S*,3R*)-3-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (185 mg, 0,262 mmol) preparada en el Ejemplo 100d, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (3,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (141 mg, 97 %) en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,37-1,56 (3H, m), 1,91-1,94 (1H, m), 2,23-2,33 (2H, m), 3,15 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,57-3,62 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,18 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,49 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,58-4,63 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,94-6,96 (2H, m), 7,01-7,05 (2H, m), 7,19-7,22 (3H, m), 7,28 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 7,27 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,55 (1H, s).
EM (IEN)m/z: 556[M+H]⁺.
- 15 (Ejemplo 101) 2-Fluoro-5-metil-4-[[{(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 119]



(101a) 4-(Ciclopent-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

- 20 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 39a usando 4-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (J. Org. Chem., 2007, 72 (9), 3589-3591; 1,51 g, 5,42 mmol), 2-ciclopent-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,37 g, 7,05 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (317 mg, 0,434 mmol), carbonato de cesio (6,01 g, 18,4 mmol), dioxano (27 ml) y agua (5,0 ml), para producir el compuesto del título (1,00 g, 85 %) en forma de un aceite incoloro.

(101b) (1S*,2R*)-2-[1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclopentanol

- 25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 33b usando el 4-(ciclopent-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (1,00 g, 4,60 mmol) preparado en el Ejemplo 101a, un complejo de borano-THF (solución 0,95 M en THF; 10,6 ml, 10,1 mmol), tetrahidrato de perborato sódico (1,49 g, 9,67 mmol), THF (5,0 ml) y agua (10 ml), para producir el compuesto del título (421 mg, 38 %) en forma de un aceite incoloro.
- 30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,57-1,87 (6H, m), 2,03-2,15 (6H, m), 2,81 (1H, c, J = 7,3 Hz), 3,66-3,71 (1H, m), 4,01-4,07 (2H, m), 5,32 (1H, dd, J = 2,0, 8,3 Hz), 7,44 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 2,9 Hz).

(101c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-[[{(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclopentil]oxi]bencenosulfonamida

- 35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,28 g, 0,63 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclopentano (0,15 g, 0,63 mmol) preparado en el Ejemplo 101b, hidruro sódico (63 %; 91 mg, 0,95 mmol) y DMF (6,4 ml), para producir el compuesto del título (403 mg, 97 %) en forma de un sólido incoloro.
- 40 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,57-1,92 (8H, m), 2,03-2,26 (4H, m), 2,20 (3H, s), 3,25-3,30 (1H, m), 3,66-3,71 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,04-4,06 (1H, m), 4,46-4,50 (1H, m), 5,27 (2H, s), 5,30-5,34 (1H, m), 6,39-6,45 (3H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 1,5, 6,4 Hz), 7,43 (2H, d, J = 2,9 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,43 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,77 (1H, s).

(101d) 2-Fluoro-5-metil-4-[[{(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 45 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-[[{(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclopentil]oxi]bencenosulfonamida (0,12 g, 0,184 mmol) preparada en el Ejemplo 101c, trietilsilano (0,10 ml), ácido

trifluoroacético (0,50 ml), diclorometano (1,0 ml) y metanol (1,0 ml), para producir el compuesto del título (45 mg, 59 %) en forma de un sólido incoloro.

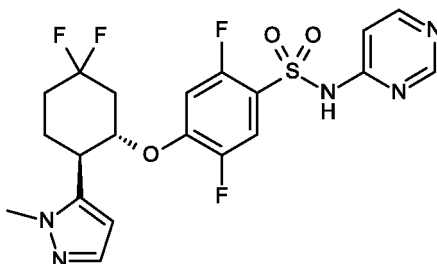
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,70-1,91 (4H, m), 2,19-2,27 (2H, m), 2,20 (3H, s), 3,26-3,30 (1H, m), 4,64-4,68 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,09 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,51 (2H, s), 7,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,32 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,59 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 418 [M+H]⁺

(Ejemplo 102)

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

[Fórmula 120]



(102a) (1S,2R)-4,4-Difluoro-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexano-1,2-diol

A una solución de metanosulfonamida (480 mg, 5,05 mmol) en un disolvente mixto de t-butanol (10 ml) y agua (10 ml), se le añadió AD-mixa (Sigma-Aldrich Corp.; 7,10 g) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción, se le añadió una solución del 5-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol (1,0 g, 5,05 mmol) preparado en el Ejemplo 47a en t-butanol (5 ml) añadió con refrigeración en hielo y la solución de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa de sulfato sódico (10 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro para producir el compuesto del título en bruto.

(102b) 5-[(1S,6S)-4,4-Difluoro-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-1-il]-1-metil-1H-pirazol

Una solución del (1S,2R)-4,4-difluoro-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexano-1,2-diol en bruto preparado en el Ejemplo 102a, ortoacetato de trimetilo (1,60 ml, 12,6 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (48 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (25 ml) se agitó durante 45 horas. La solución de reacción se concentró y se diluyó con acetonitrilo (15 ml). Se le añadieron bromuro de litio (220 mg, 2,53 mmol) y bromuro de acetilo (0,93 ml, 12,6 mmol) con refrigeración en hielo y la solución de reacción se agitó durante 6 horas con refrigeración en hielo. La solución de reacción se concentró y después se diluyó con metanol (20 ml). Se le añadió carbonato potásico (1,75 g, 12,7 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (752 mg, 70 %, 2 etapas) en forma de un sólido incoloro.

(102c) (1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

Una solución del 5-[(1S,6S)-4,4-difluoro-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-1-il]-1-metil-1H-pirazol (50 mg, 0,233 mmol) preparado en el Ejemplo 102b y níquel Raney (500 mg) en isopropanol (20 ml) se agitó durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró y después el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (21,2 mg, 42 %) en forma de un aceite incoloro.

(102d) 4-[[[(1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (145 mg, 0,33 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (50 mg, 0,23 mmol) preparado en el Ejemplo 102c, hidruro sódico (63 %, 12 mg, 0,33 mmol), DMF (1,6 ml) y agua (0,006 ml), para producir el compuesto del título (130 mg, 62 %) en forma de un aceite incoloro.

(102e)

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

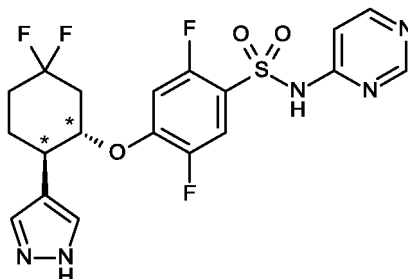
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (130 mg, 0,20 mmol) preparada en el Ejemplo 102d, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (3,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (70 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25} = -7,62$ (c 1,03, DMSO).

(Ejemplo 103)

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

[Fórmula 121]



5

(103a) 4,4-Difluoro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 4a usando 4-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (J. Org. Chem., 2007, 72 (9), 3589-3591; 10,0 g, 35,9 mmol), N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (5,38 ml, 35,9 mmol), t-butillitio (solución 1,60 M en pentano; 26,2 ml, 43,2 mmol), 4,4-difluorociclohexanona (4,82 g, 35,9 mmol) y THF (100 ml), para producir el compuesto del título (1,10 g, 11 %) en forma de un aceite incoloro.

10

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,61-1,75 (4H, m), 1,95-2,29 (10H, m), 3,70 (1H, dt, J = 2,9, 11,2 Hz), 4,06-4,09 (1H, m), 5,35 (1H, dd, J = 3,4, 8,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,59 (1H, s).

(103b) 4-(4,4-Difluorociclohex-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

15

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 99b usando el 4,4-difluoro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (1,10 g, 3,84 mmol) preparado en el Ejemplo 103a, ácido p-toluenosulfónico (0,33 g, 1,92 mmol) y tolueno (20 ml), para producir el compuesto del título (0,55 g, 70 %) en forma de un aceite incoloro.

20

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,61-1,72 (2H, m), 2,02-2,18 (6H, m), 2,56-2,57 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 14,7 Hz), 3,70 (1H, dt, J = 2,4, 11,2 Hz), 4,04-4,07 (1H, m), 5,35 (1H, dd, J = 2,9, 9,3 Hz), 5,80-5,83 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,61 (1H, s).

(103c) (1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

25

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 33b usando el 4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (0,54 g, 2,01 mmol) preparado en el Ejemplo 103b, un complejo de borano-THF (solución 0,95 M en THF; 4,70 ml, 4,42 mmol), tetrahidrato de perborato sódico (0,61 g, 4,02 mmol), THF (20 ml) y agua (20 ml), para producir el compuesto del título (0,40 g, 70 %) en forma de un aceite incoloro.

30

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,57-2,20 (11H, m), 2,46-2,58 (2H, m), 3,64-3,73 (2H, m), 4,06-4,09 (1H, m), 5,35 (1H, dd, J = 2,9, 9,3 Hz), 7,49 (1H, s), 7,53 (1H, s).

(103d) 4-((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

35

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (184 mg, 0,42 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (100 mg, 0,35 mmol) preparado en el Ejemplo 103c, hidruro sódico (63 %; 21 mg, 0,52 mmol), DMF (5,0 ml) y agua (0,0063 ml), para producir el compuesto del título (180 mg, 75 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

40

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,57-1,67 (3H, m), 1,89-2,08 (6H, m), 2,15-2,17 (1H, m), 2,24-2,28 (1H, m), 2,63-2,68 (1H, m), 2,93-2,98 (1H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,00 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,16-4,22 (1H, m), 5,21 (2H, s), 5,25-5,30 (1H, m), 6,39-6,41 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J = 5,9, 10,7 Hz), 7,16-7,19 (2H, m), 7,46-7,48 (2H, m), 7,73 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 δ (1H, d, J = 2,4 Hz).

(103e) 4-((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

45

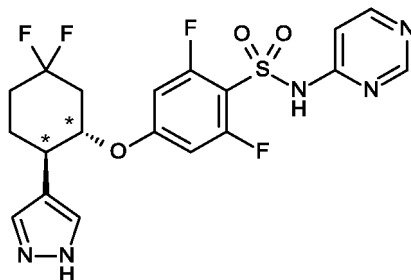
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c usando la 4-((1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (170 mg, 0,24 mmol) preparada en el Ejemplo 103d, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml), diclorometano (2,0 ml) y metanol (2,0 ml), para producir el compuesto del título (80 mg, 72 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,72-1,81 (1H, m), 1,97-2,20 (4H, m), 2,59-2,63 (1H, m), 2,98-3,02 (1H, m), 4,63 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 6,96 (1H, s a), 7,14-7,18 (1H, m), 7,50 (2H, s), 7,62-7,65 (1H, m), 8,24 (1H, s a), 8,57 (1H, s). EM (IEN)m/z: 472 [M+H]⁺.

(Ejemplo 104)

- 5 4-(((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 122]



(104a) 4-(((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 10 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (184 mg, 0,42 mmol) preparada en el Ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (100 mg, 0,35 mmol) preparado en el Ejemplo 103c, hidruro sódico (63 %; 20 mg, 0,52 mmol), DMF (6,0 ml) y agua (0,0060 ml), para producir el compuesto del título (120 mg, 49 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

- 15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,59-1,67 (3H, m), 1,86-2,04 (6H, m), 2,14-2,17 (1H, m), 2,22-2,27 (1H, m), 2,64-2,65 (1H, m), 2,86-2,91 (1H, m), 3,63-3,68 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,98-4,02 (1H, m), 4,20-4,25 (1H, m), 5,25 (2H, s), 5,25-5,29 (1H, m), 6,36-6,44 (4H, m), 7,14-7,16 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,41-7,42 (2H, m), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

(104b) 4-(((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

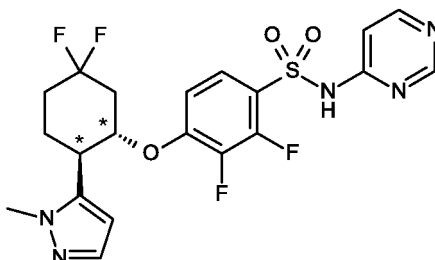
- 20 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c usando la 4-(((1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (120 mg, 0,24 mmol) preparada en el Ejemplo 104a, trietilsilano (0,15 ml), ácido trifluoroacético (1,5 ml), diclorometano (1,5 ml) y metanol(1,5 ml), para producir el compuesto del título (45 mg, 56 %) en forma de un sólido incoloro.

- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,75-1,80 (1H, m), 1,97-2,13 (4H, m), 2,55-2,57 (1H, m), 2,91-2,96 (1H, m), 4,58 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 6,75 (2H, d, J = 11,2 Hz), 6,89-6,99 (1H, m), 7,44 (1H, s a), 7,51 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,58 (1H, s). EM (IEN)m/z: 472 [M+H]⁺.

(Ejemplo 105) 4-(((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi)-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 30

[Fórmula 123]



(105a) 4-(((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (145 mg, 0,33 mmol) preparada en el Ejemplo 30a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (50 mg, 0,23 mmol) preparado en el Ejemplo 47b, hidruro sódico (63 %; 12,6 mg, 0,33 mmol), DMF (1,6 ml) y agua (0,0059 ml), para producir el compuesto del título (113 mg, 62 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,92-2,13 (4H, m), 2,30-2,35 (1H, m), 2,73-2,79 (1H, m), 3,08-3,13 (1H, m), 3,77

(6H, s), 3,91 (3H, s), 4,43 (1H, dt, J = 4,9, 11,2 Hz), 5,20 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,25 (1H, dd, J = 16,6 Hz), 6,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,40-6,41 (2H, m), 6,55-6,58 (1H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,64-7,68 (1H, m), 8,45 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,77 (1H, s).

(105b)

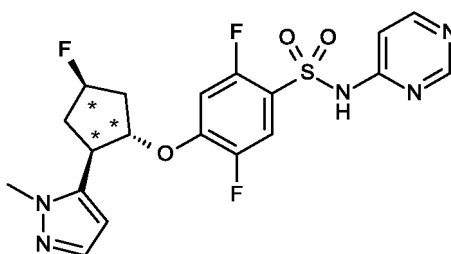
5 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (130 mg, 0,20 mmol) preparada en el Ejemplo 105a, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (3,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (80 mg, 81 %) en forma de un sólido incoloro.

10 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,93-2,27 (5H, m), 2,72-2,76 (1H, m), 3,35-3,41 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,68 (1H, dt, J = 4,9, 10,7 Hz), 6,23 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,09 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68-7,72 (1H, m), 7,33 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,63 (1H, s a). EM (IEN)m/z: 486[M+H]⁺.

15 (Ejemplo 106) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 124]



(106a) 5-[[[(1R*,2S*,4S*)-4-(Benciloxi)-2-(metoximatoxi)ciclopentil]-1-metil-1H-pirazol

20 A una solución del (1 S*,2R*,4S*)-4-benciloxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (350 mg, 1,29 mmol) preparado en el Ejemplo 98a y diisopropiltilamina (1,3 ml, 7,64 mmol) en diclorometano (5,0 ml), se le añadió clorometil metil éter (0,48 ml, 6,32 mmol) y la solución de reacción se agitó a 40 °C durante 5 horas. Después de dejar que se enfriara, se añadió agua (10 ml) a la solución de reacción y se extrajo una fase orgánica. La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:2) para producir el compuesto del título (250 mg, 62 %) en forma de un aceite incoloro.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,81-1,91 (2H, m), 2,25-2,29 (1H, m), 2,49-2,53 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,42-3,47 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,00-4,05 (1H, m), 4,05-4,10 (1H, m), 4,49-4,55 (3H, m), 4,61 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,28-7,36 (5H, m), 7,39 (1H, d, J = 1,5 Hz).

(106b) (1S*,3S*,4R*)-3-(Metoximatoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

30 Una solución del 5-[[[(1R*,2S*,4S*)-4-(benciloxi)-2-(metoximatoxi)ciclopentil]-1-metil-1H-pirazol (250 mg, 0,790 mmol) preparada en el Ejemplo 106a y paladio sobre carbono (5 %; 200 mg) en etanol (3,0 ml) se agitó durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 96:4) para producir el compuesto del título (150 mg, 84 %) en forma de un aceite incoloro.

35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,84-1,88 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,21-2,26 (1H, m), 2,32-2,38 (1H, m), 2,48 (1H, s a), 3,28 (3H, s), 3,53-3,57 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,10-4,13 (1H, m), 4,46 (1H, s a), 4,59 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,65 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,99 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(106c) 5-[[[(1R*,2S*,4R*)-4-Fluoro-2-(metoximatoxi)ciclopentil]-1-metil-1H-pirazol

40 A una solución del (1S*,3S*,4R*)-3-(metoximatoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (150 mg, 0,663 mmol) preparado en el Ejemplo 106b en diclorometano (2,0 ml), se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,26 ml, 1,33 mmol) con refrigeración en hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y se extrajo una fase orgánica. La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2:3) para producir el compuesto del título (132 mg, 87 %) en forma de un aceite incoloro.

45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,88-2,08 (2H, m), 2,41-2,50 (1H, m), 2,60-2,71 (1H, m), 3,18-3,23 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,26-4,32 (1H, m), 4,55 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,60 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,17-5,31 (1H, m), 6,17 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(106d) (1S*,2R*,4R*)-4-Fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

Una solución del 5-[(1R*,2S*,4R*)-4-fluoro-(metoximatoxi)ciclopentil]-1-metil-1H-pirazol (132 mg, 0,579 mmol) preparado en el Ejemplo 106c en ácido clorhídrico 2 M-metanol (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía de fase inversa (30 % metanol/agua) para producir el compuesto del título (90 mg, 85 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,87-2,06 (2H, m), 2,36-2,45 (1H, m), 2,62-2,74 (1H, m), 3,04 (1H, c, J = 8,8 Hz), 3,37 (1H, s a), 3,74 (3H, s), 4,42-4,46 (1H, m), 5,14-5,27 (1H, m), 6,12 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,0 Hz).

10 (106e) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (215 mg, 0,489 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*,4R*)-4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (90 mg, 0,489 mmol) preparado en el Ejemplo 106d, hidruro sódico (63 %; 50 mg, 1,31 mmol) y DMF (3,0 ml), para producir el compuesto del título (235 mg, 80 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,07-2,26 (2H, m), 2,62-2,84 (2H, m), 3,53-3,58 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,83 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,20 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,24 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,27-5,40 (1H, m), 6,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,40-6,42 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 6,4, 10,7 Hz), 7,15 (1H, d, J = 1,0, 5,9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

20 (106f)

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

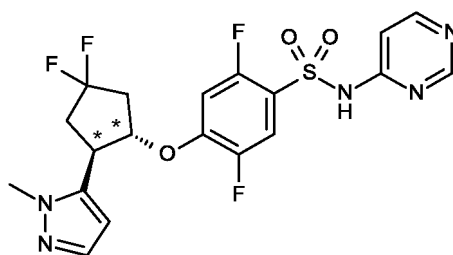
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxil]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (235 mg, 0,389 mmol) preparada en el Ejemplo 106e, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (3,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (162 mg, 92 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,90-2,18 (2H, m), 2,58-2,79 (2H, m), 3,62 (1H, c, J = 8,8 Hz), 3,75 (3H, s), 5,13 (1H, c, J = 6,9 Hz), 5,27-5,42 (1H, m), 6,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,96 (1H, s a), 7,21-7,23 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68-7,72 (1H, m), 8,24 (1H, s a), 8,58 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 454 [M+H]⁺.

30 (Ejemplo 107) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 125]



35

(107a) Benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo

A una solución del (1S*,2R*,4S*)-4-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (234 mg, 0,859 mmol) preparado en el Ejemplo 98a y trietilamina (0,40 ml, 2,87 mmol) en diclorometano (4,0 ml), se le añadió cloruro de benzoilo (0,260 ml, 2,24 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 5 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua (50 ml) y se extrajo una fase orgánica. La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 3:2) para producir el compuesto del título (297 mg, 92 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,97-2,08 (2H, m), 2,41-2,46 (1H, m), 2,62-2,68 (1H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,22-4,25 (1H, m), 4,51 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,56 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,33 (1H, dt, J = 4,9, 7,3 Hz), 6,06 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,28-7,44 (8H, m), 7,54-7,58 (1H, m), 8,02 (2H, d, J = 8,3 Hz).

45 (107b) Benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 106b usando el benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (297 mg, 0,789 mmol) preparado en el Ejemplo 107a,

paladio sobre carbono (5 %; 300 mg) y etanol (3,0 ml), para producir el compuesto del título (205 mg, 91 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,88-1,92 (1H, m), 2,03-2,09 (1H, m), 2,28-2,33 (1H, m), 2,66-2,71 (1H, m), 3,79-3,84 (1H, m), 3,91 (3H, s), 4,58-4,60 (1H, m), 5,31-5,35 (1H, m), 6,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,43-7,46 (2H, m), 7,56-7,59 (1H, m), 8,01-8,03 (2H, m).

(107c) Benzoato de (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-oxociclopentilo

A una solución del benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (205 mg, 0,716 mmol) preparado en el Ejemplo 107b en diclorometano (3,0 ml), se le añadió reactivo de Dess-Martin (610 mg, 1,44 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y se extrajo una fase orgánica con diclorometano (10 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2:3) para producir el compuesto del título (140 mg, 69 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,47-2,59 (2H, m), 2,81-2,98 (2H, m), 3,88-3,89 (1H, m), 4,09 (3H, s), 5,57-5,59 (1H, m), 6,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,43-7,49 (3H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 8,02-8,04 (2H, m).

(107d) Benzoato de (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 106c usando el benzoato de (1S*,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-oxociclopentilo (140 mg, 0,716 mmol) preparado en el Ejemplo 107c, trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,80 ml, 4,10 mmol) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (90 mg, 60 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,35-2,47 (2H, m), 2,76-2,93 (2H, m), 3,68-3,72 (1H, m), 3,97 (3H, s), 5,38-5,41 (1H, m), 6,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,43-7,48 (3H, m), 7,58-7,62 (1H, m), 8,01-8,03 (2H, m).

(107e) (1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

A una solución del benzoato de (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (90 mg, 0,294 mmol) preparado en el Ejemplo 107d en metanol (3,0 ml), se le añadió carbonato potásico (60 mg, 0,434 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua (10 ml) y se extrajo una fase orgánica con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 96:4) para producir el compuesto del título (48 mg, 81 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,14-2,38 (2H, m), 2,60-2,71 (2H, m), 3,24-3,30 (1H, m), 3,68 (1H, s a), 3,79 (3H, s), 4,26-4,31 (1H, m), 6,08 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,33 (1H, d, J = 1,5 Hz).

(107f) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (105 mg, 0,239 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (48 mg, 0,237 mmol) preparado en el Ejemplo 107e, hidruro sódico (63 %; 30 mg, 0,788 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (118 mg, 79 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,33-2,45 (2H, m), 2,74-2,92 (2H, m), 3,75-3,80 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,67 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,20 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,24 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,47 (3H, m), 7,15 (1H, dd, J = 1,5, 5,9 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(107g)

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

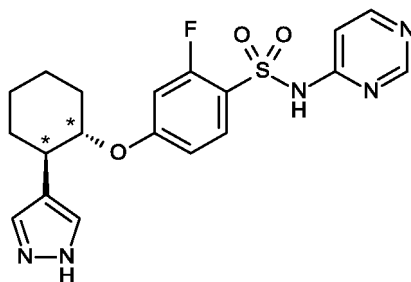
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (118 mg, 0,190 mmol) preparada en el Ejemplo 107f, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (50 mg, 56 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,29-2,43 (2H, m), 2,73-2,80 (1H, m), 2,99-3,01 (1H, m), 3,79-3,84 (1H, m), 3,79 (3H, s), 5,04-5,08 (1H, m), 6,29 (1H, s), 6,98 (1H, s a), 7,20-7,23 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,71 (1H, s a), 8,21 (1H, s a), 8,57 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 472 [M+H]⁺.

(Ejemplo 108) 2-Fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 126]



(108a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-((1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi)benzenosulfonamida

- 5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,303 g, 0,719 mmol) preparada en el Ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (0,15 g, 0,599 mmol) preparado en el Ejemplo 33b, hidruro sódico (63 %; 35 mg, 0,898 mmol), DMF (5,0 ml) y agua (0,010 ml), para producir el compuesto del título (0,14 g, 35 %) en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,37-1,69 (8H, m), 1,80-2,20 (6H, m), 2,79-2,83 (1H, m), 3,62-3,67 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,97-4,06 (2H, m), 5,25 (2H, s), 5,25-5,27 (1H, m), 6,39-6,43 (2H, m), 6,50 (1H, dt, J = 2,4, 12,2 Hz), 6,64-6,67 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,24 (1H, dt, J = 2,0, 5,9 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,42 (1H, s), 7,88 (1H, dt, J = 1,0, 8,3 Hz), 8,42 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,76 (1H, s).

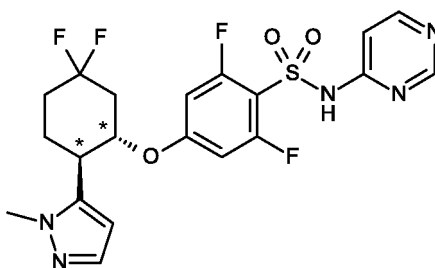
(108b) 2-Fluoro-4-((1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

- 15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-((1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi)-benzenosulfonamida (0,12 g, 0,171 mmol) preparada en el Ejemplo 108a, trietilsilano (0,15 ml), ácido trifluoroacético (1,5 ml), diclorometano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml), para producir el compuesto del título (60 mg, 76 %) en forma de un sólido incoloro.
- 20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,24-1,38 (2H, m), 1,44-1,60 (2H, m), 1,69-1,76 (2H, m), 1,91-1,96 (1H, m), 2,09-2,12 (1H, m), 2,71-2,76 (1H, m), 4,34 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,99 (1H, s a), 7,42 (2H, s), 7,76 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,30 (1H, s a), 8,57 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 418 [M+H]⁺.

- 25 (Ejemplo 109) 4-((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 127]



(109a) 4-((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

- 30 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (243 mg, 0,55 mmol) preparada en el Ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (100 mg, 0,46 mmol) preparado en el Ejemplo 47b, hidruro sódico (63 %; 27 mg, 0,69 mmol), DMF (4,0 ml) y agua (0,008 ml), para producir el compuesto del título (140 mg, 48 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.
- 35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,90-2,11 (4H, m), 2,29-2,33 (1H, m), 2,69-2,74 (1H, m), 3,00-3,05 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,36 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 5,24 (2H, s), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,30 (2H, d, J = 10,7 Hz), 6,40-6,44 (2H, m), 7,13 (1H, dd, J = 1,5, 5,9 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(109b)

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (120 mg, 0,188 mmol) preparada en el Ejemplo 109a, trietilsilano (0,15 ml), ácido trifluoroacético (1,5 ml) y diclorometano (1,5 ml), para producir el compuesto del título (45 mg, 49 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,24-1,29 (1H, m), 1,67-1,76 (1H, m), 1,91-2,22 (3H, m), 2,64-2,66 (1H, m), 3,27-3,33 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,70 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 6,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,70-6,73 (2H, m), 6,91 (1H, s a), 7,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,27 (1H, s a), 8,57 (1H, s).

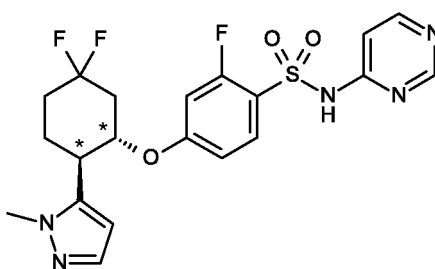
EM (IEN)m/z: 486[M+H]⁺.

(Ejemplo

110)

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

[Fórmula 128]



(110a) 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,23 g, 0,55 mmol) preparada en el Ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,10 g, 0,46 mmol) preparado en el Ejemplo 47b, hidruro sódico (63 %; 27 mg, 0,69 mmol), DMF (4,0 ml) y agua (0,008 ml), para producir el compuesto del título (0,18 g, 64 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,90-2,11 (4H, m), 2,26-2,32 (1H, m), 2,70-2,75 (1H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,40 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 5,23 (2H, s), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,45 (3H, m), 6,59 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,18-7,20 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,43 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,76 (1H, s).

(110b)

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,18 g, 0,29 mmol) preparada en el Ejemplo 110a, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (100 mg, 73 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,68-1,77 (1H, m), 1,96-2,24 (4H, m), 2,62-2,67 (1H, m), 3,30-3,35 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,64 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 6,17 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 2,4, 12,2 Hz), 6,96 (1H, s a), 7,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,76 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,29 (1H, s a), 8,57 (1H, s).

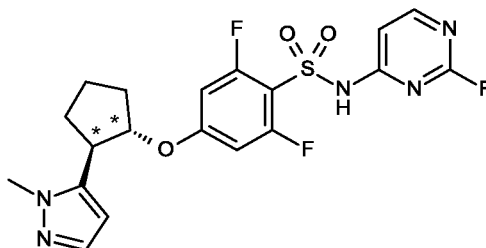
EM (IEN)m/z: 468 [M+H]⁺.

(Ejemplo

111)

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

[Fórmula 129]



40

(111a) (2,4-Dimetoxibencil)[(2,4,6-trifluorofenil)sulfonil]carbamato de t-butilo

A una solución de 2,4-dimetoxibencilamina (0,45 ml, 2,99 mmol) y piridina (1,21 ml, 15,0 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió cloruro de 2,4,6-trifluorobencenosulfonilo (0,69 g, 2,99 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (2,94 g, 13,5 mmol) y dimetilaminopiridina (0,15 g, 1,20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se le añadió agua (50 ml) y se extrajo una fase orgánica. La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (0,783 g, 57 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,31 (9H, s), 3,79 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,98 (2H, s), 6,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 6,80 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,2 Hz).

10 (111b) [(2,6-difluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]fenil)sulfonil](2,4-dimetoxibencil)carbamato de t-butilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando el (2,4-dimetoxibencil)[(2,4,6-trifluorofenil)sulfonil]carbamato de t-butilo (0,78 g, 1,70 mmol) preparado en el Ejemplo 111a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0,31 g, 1,70 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 0,08 g, 2,04 mmol), DMF (8,5 ml) y agua (0,05 ml), para producir el compuesto del título (740,3 mg, 70 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,31 (9H, s), 1,73-1,96 (4H, m), 2,20-2,32 (2H, m), 3,37-3,41 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,66-4,69 (1H, m), 4,97 (2H, s), 6,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,42-6,49 (4H, m), 7,24 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz).

20 (111c) 2,6-Difluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando el [(2,6-difluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]fenil)sulfonil](2,4-dimetoxibencil)carbamato de t-butilo (0,74 g, 1,22 mmol) preparado en el Ejemplo 111b, trietilsilano (0,97 ml), ácido trifluoroacético (1,2 ml) y diclorometano (12 ml), para producir el compuesto del título (232,9 mg, 54 %) en forma de un sólido incoloro.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,72-1,95 (4H, m), 2,19-2,33 (2H, m), 3,35-3,39 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,63-4,66 (1H, m), 5,76 (2H, s a), 6,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,41 (2H, d, J = 10,7 Hz), 7,39 (1H, d, J = 1,5 Hz).

(111d)

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

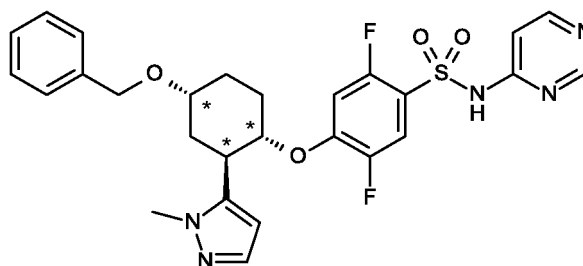
Una solución de la 2,6-difluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]bencenosulfonamida (0,23 g, 0,65 mmol) preparada en el Ejemplo 111c, 2,4-difluoropirimidina (0,23 g, 1,96 mmol) y carbonato potásico (0,36 g, 2,61 mmol) en DMF (6,5 ml) se agitó a 120 °C durante 3 horas. Después de dejar que se enfriara, se añadió agua (50 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica así obtenida se lavó dos veces con agua (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 6:1) para producir el compuesto del título (150 mg, 51 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,72-1,96 (4H, m), 2,20-2,36 (2H, m), 3,35-3,40 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,63-4,66 (1H, m), 6,05 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,44 (2H, d, J = 13,3 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 3,5, 5,9 Hz), 7,46 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,40 (1H, dd, J = 2,0, 5,5 Hz).

EM (IEN)m/z: 454 [M+H]⁺.

40 (Ejemplo 112) 4-[(1S*,2R*,4R*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 130]



(112a) (1S*,2R*,4R*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

45 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 4a usando 1-metilpirazol (650 mg, 7,92 mmol), n-butillitio (solución 2,69 M en hexano; 3,08 ml, 8,28 mmol), (1R*,3R*,6S*)-3-(benciloxi)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano (Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 1459; 1,54 g, 7,54 mmol) y THF (45 ml), para producir el

compuesto del título (790 mg, 37 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,50-1,56 (2H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 2,09-2,15 (2H, m), 2,25 (1H, s a), 3,09-3,15 (1H, m), 3,61-3,67 (1H, m), 3,73-3,74 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,50 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,58 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,26-7,40 (6H, m).

- 5 También, se obtuvo un subproducto, (1S*,2R*,5S*)-5-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (106 mg, 4,9 %), en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,33-1,58 (3H, m), 1,91-1,95 (1H, m), 2,15-2,19 (1H, m), 2,48-2,52 (1H, m), 2,60-2,65 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 3,60-3,65 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,60 (2H, s), 6,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,29-7,42 (6H, m).

- 10 (112b) 4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (135 mg, 0,307 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*,4R*)-4-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (80 mg, 0,279 mmol) preparado en el Ejemplo 112a, hidruro sódico (63 %; 16,0 mg, 0,420 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (137 mg, 70 %) en forma de un aceite incoloro.

- 15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,55-1,61 (1H, m), 1,73-1,79 (1H, m), 1,87-2,04 (2H, m), 2,17-2,21 (1H, m), 2,27-2,30 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,82-3,83 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,11-4,15 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,59 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,19 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,23 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,01 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,38-6,40 (2H, m), 6,47 (1H, dd, J = 5,9, 10,7 Hz), 7,17-7,19 (2H, m), 7,30-7,37 (6H, m), 7,67 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

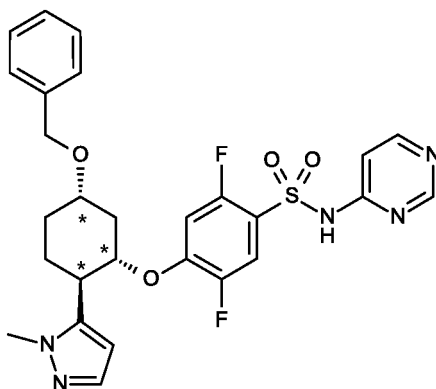
(112c)

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

- 25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (137 mg, 0,194 mmol) preparada en el Ejemplo 112b, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (108 mg, 70 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,54-1,60 (1H, m), 1,73-1,79 (1H, m), 2,00-2,05 (2H, m), 2,16-2,20 (1H, m), 2,27-2,29 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 3,82-3,83 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,10-4,15 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,59 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,58-4,63 (1H, m), 6,03 (1H, s a), 6,50 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 7,22-7,39 (6H, m), 7,66 (1H, dd, J = 6,8, 9,8 Hz), 8,40 (1H, s a), 8,81 (1H, s a).
EM (IEN)m/z: 556[M+H]⁺.

- 35 (Ejemplo 113) 4-[[[(1S*,2R*,5S*)-5-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 131]



(113a) 4-[[[(1S*,2R*,5S*)-5-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 40 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (81,5 mg, 0,185 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*,5S*)-5-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (48,3 mg, 0,169 mmol) subproducido en el Ejemplo 112a, hidruro sódico (63 %; 9,6 mg, 0,252 mmol) y DMF (1,0 ml), para producir el compuesto del título (94,3 mg, 79 %) en forma de un aceite incoloro.
- 45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45-1,68 (3H, m), 2,04-2,08 (1H, m), 2,27-2,30 (1H, m), 2,57-2,60 (1H, m),

2,98-3,03 (1H, m), 3,52-3,58 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,07-4,14 (1H, m), 4,57 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,62 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,21 (2H, s), 5,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,38-6,41 (3H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 7,29-7,37 (6H, m), 7,69 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, s).

(113b)

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*,5S*)-5-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (94,3 mg, 0,134 mmol) preparada en el Ejemplo 113a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (56,0 mg, 75 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45-1,68 (3H, m), 2,05-2,09 (1H, m), 2,28-2,30 (1H, m), 2,57-2,59 (1H, m), 2,98-3,03 (1H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,09-4,14 (1H, m), 4,57 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,62 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,46 (1H, dd, J = 6,4, 10,7 Hz), 7,14 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,30-7,37 (6H, m), 7,68 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 8,34 (1H, s a), 8,62 (1H, s a).

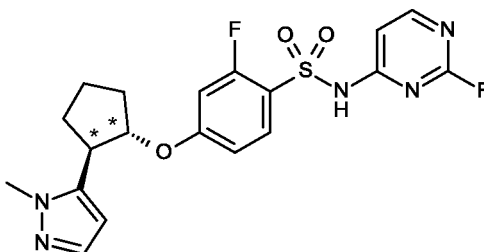
- 15 EM (IEN)m/z: 556[M+H]⁺.

(Ejemplo

114)

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

[Fórmula 132]



- 20 (114a) [(2,4-difluorofenil)sulfonil](2,4-dimetoxibencil)carbamato de t-butilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 111a usando 2,4-dimetoxibencilamina (0,45 ml, 2,99 mmol), piridina (1,21 ml, 15,0 mmol), diclorometano (15 ml), cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo (0,41 ml, 2,99 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (2,94 g, 13,5 mmol) y dimetilaminopiridina (0,15 g, 1,20 mmol), para producir el compuesto del título (0,40 g, 39 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

- 25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,31 (9H, s), 3,82 (3H, s), 3,84 (3H, s), 5,04 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,96-7,07 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,03-8,08 (1H, m).

(114b) (2,4-Dimetoxibencil)[(2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]fenil)sulfonil]carbamato de t-Butililo

- 30 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando el [(2,4-difluorofenil)sulfonil](2,4-dimetoxibencil)carbamato de t-butilo (0,40 g, 0,90 mmol) preparado en el Ejemplo 114a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0,15 g, 0,90 mmol) preparado en el Ejemplo 8a, hidruro sódico (63 %; 0,04 g, 1,08 mmol), DMF (4,5 ml) y agua (0,02 ml), para producir el compuesto del título (277,9 mg, 52 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

- 35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,28 (9H, s), 1,75-1,96 (4H, m), 2,21-2,32 (2H, m), 3,37-3,41 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,69-4,72 (1H, m), 5,00 (2H, s), 6,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 2,4, 12,2 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,3 Hz).

(114c) 2-Fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]bencenosulfonamida

- 40 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando el [(2,4-dimetoxibencil)[(2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]fenil)sulfonil]carbamato de t-butilo (0,28 g, 0,47 mmol) preparado en el Ejemplo 114b, trietilsilano (0,38 ml), ácido trifluoroacético (0,47 ml) y diclorometano (4,7 ml), para producir el compuesto del título (159,4 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

- 45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,75-1,98 (4H, m), 2,21-2,35 (2H, m), 3,38-3,42 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,69-4,72 (1H, m), 5,29 (2H, s a), 6,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,63-6,66 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,77 (1H, t, J = 8,8 Hz).

(114d) 2-Fluoro-N-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 111d usando la 2-fluoro-

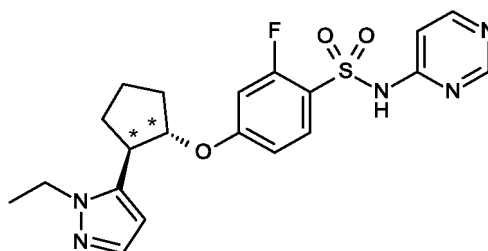
4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]bencenosulfonamida (0,16 g, 0,47 mmol) preparada en el Ejemplo 114c, 2,4-difluoropirimidina (0,16 g, 1,41 mmol), carbonato potásico (0,26 g, 1,88 mmol) y DMF (4,7 ml), para producir el compuesto del título (143,6 mg, 70 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,75-1,97 (4H, m), 2,20-2,35 (2H, m), 3,38-3,42 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,69-4,72 (1H, m), 6,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,61 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,71 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 3,9, 5,9 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,37 (1H, dd, J = 2,0, 5,9 Hz).

EM (IEN)m/z: 436[M+H]⁺.

(Ejemplo 115) 4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 133]



10

(115a)

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

15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,40 g, 0,95 mmol) preparada en el Ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0,17 g, 0,95 mmol) preparado en el Ejemplo 37a, hidruro sódico (63 %; 4 mg, 1,14 mmol), DMF (4,8 ml) y agua (0,03 ml), para producir el compuesto del título (453 mg, 82 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,37 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,71-1,93 (4H, m), 2,16-2,30 (2H, m), 3,37 (1H, dt, J = 4,4, 7,8 Hz), 3,74 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,10-4,15 (2H, m), 4,67-4,74 (1H, m), 5,27 (2H, s), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,40 (1H, dd, J = 2,0, 10,7 Hz), 6,43 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 2,4, 12,2 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 2,4, 11,2 Hz), 7,19-7,23 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,74 (1H, s).

20

(115b) 4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,45 g, 0,78 mmol) preparada en el Ejemplo 115a, trietilsilano (0,62 ml), ácido trifluoroacético (0,78 ml) y diclorometano (7,8 ml), para producir el compuesto del título (173 mg, 52 %) en forma de un sólido incoloro.

30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38 δ (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,72-1,79 (1H, m), 1,86-1,95 (3H, m), 2,19-2,31 (2H, m), 3,37 (1H, dt, J = 4,9, 8,3 Hz), 4,09-4,19 (2H, m), 4,66-4,69 (1H, m), 6,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 2,4, 12,2 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 2,4, 9,3 Hz), 7,23 (1H, s a), 7,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,90 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,39 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,85 (1H, s).

30

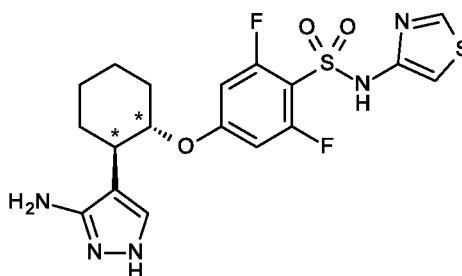
EM (IEN)m/z: 432 [M+H]⁺.

(Ejemplo 116)

4-[[[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-2,6-difluoro-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

35

[Fórmula 134]



(116a) 1,3-Tiazol-4-il[[2,4,6-trifluorofenil]sulfonil]carbamato de terc-butilo

40 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 86a usando 1,3-tiazol-4-ilcarbamato de terc-butilo (Synthesis, 2010, 3152-3162; 1,00 g, 4,99 mmol), bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1,0 M en THF; 5,99 ml, 5,99 mmol), cloruro de 2,4,6-trifluorobencenosulfonilo (1,38 g, 5,99 mmol) y THF

(15 ml), para producir el compuesto del título (1,53 g, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,39 (9H, s), 6,84 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,81 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(116b) {[2,6-difluoro-4-((1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi]fenil]sulfonil}-1,3-tiazol-4-ilcarbamato de terc-butilo

5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando el 1,3-tiazol-4-il[(2,4,6-trifluorofenil)sulfonil]carbamato de terc-butilo (491 mg, 1,24 mmol) preparado en el Ejemplo 116a, el (1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (350 mg, 1,19 mmol) preparado en el Ejemplo 34b, hidruro sódico (63 %; 67,7 mg, 1,78 mmol) y DMF (3,0 ml), para producir el compuesto del título (426 mg, 54 %) en forma de un aceite de color amarillo.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,37 (9H, s), 1,47-1,68 (6H, m), 1,83-2,27 (8H, m), 3,53-3,58 (1H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 3,96-4,01 (1H, m), 4,18-4,23 (1H, m), 5,33-5,37 (1H, m), 6,41 (2H, dd, J = 6,4, 10,3 Hz), 7,47 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,79 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(116c) 2,6-Difluoro-4-[[1S*2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxil-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c usando el {[2,6-difluoro-4-((1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi]fenil]sulfonil}1,3-tiazol-4-ilcarbamato de terc-butilo (426 mg, 0,636 mmol) preparado en el Ejemplo 116b, ácido trifluoroacético (1,0 ml), diclorometano (1,0 ml) y metanol (0,1 ml), para producir el compuesto del título (167 mg, 54 %) en forma de un sólido incoloro.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,60-1,68 (4H, m), 1,87-1,96 (2H, m), 2,10-2,26 (2H, m), 3,57-3,62 (1H, m), 4,10-4,14 (1H, m), 6,25 (2H, d, J = 10,7 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,70 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,5 (1H, s a).

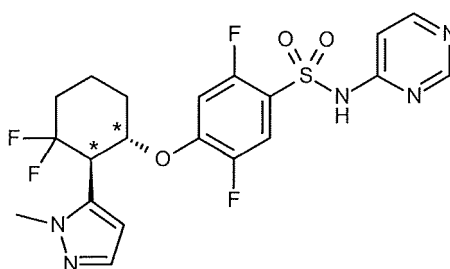
(116d) 4-[[1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-2,6-difluoro-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

25 A una solución de la 2,6-difluoro-4-[[1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida (167 mg, 0,343 mmol) preparada en el Ejemplo 116c en etanol (4,0 ml) y agua (2,0 ml), se le añadieron cloruro de amonio (92,0 mg, 1,72 mmol) y polvo de hierro (57,6 mg, 1,03 mol) y la solución de reacción se agitó durante 2 horas con calentamiento a reflujo. Después de dejar que se enfriara, la solución de reacción se filtró a través de Celite, después el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 93:7) para producir el compuesto del título (145 mg, 92 %) en forma de un sólido incoloro.

30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,35-1,62 (4H, m), 1,81-2,18 (4H, m), 2,60-2,64 (1H, m), 3,93-3,96 (1H, m), 6,34 (2H, d, J = 11,2 Hz), 6,97 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,10 (1H, s), 8,64 (1H, s).
EM (IEN)m/z: 456[M+H]⁺.

(Ejemplo 117) 4-[[1S*,2R*)-3,3-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida 117)

[Fórmula 135]



35

(117a) Benzoato de (1S*,2S*,3R*)-3-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

40 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 107a usando el (1S*,2R*,3R*)-3-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (1,56 g, 5,45 mmol) preparado en el Ejemplo 100c, trietilamina (2,00 ml, 14,4 mmol), cloruro de benzoílo (1,50 ml, 12,9 mmol) y diclorometano (15 ml), para producir el compuesto del título (1,81 g, 85 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,39-1,51 (3H, m), 1,93-1,95 (1H, m), 2,24-2,29 (2H, m), 3,11 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,49-3,45 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,13 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,39 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,16-5,22 (1H, m), 6,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,97 (2H, dd, J = 1,5, 7,3 Hz), 7,23-7,27 (4H, m), 7,34-7,37 (3H, m), 7,48-7,51 (1H, m), 7,79 (1H, dd, J = 1,5, 8,3 Hz).

45 (117b) Benzoato de (1S*,2S*,3R*)-3-Hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 106b usando el benzoato de (1S*,2S*,3R*)-3-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (1,81 g, 4,64 mmol) preparado en el Ejemplo 117a,

paladio sobre carbono (5 %; 1,80 g) y etanol (20 ml), para producir el compuesto del título (600 mg, 43 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,47-1,63 (2H, m), 1,94-1,98 (1H, m), 2,05-2,06 (1H, m), 2,14-2,17 (1H, m), 2,25-2,27 (1H, m), 3,00 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,78-3,82 (1H, m), 3,91 (3H, s), 5,11 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 6,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,36-7,39 (3H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,80-7,82 (2H, m).

(117c) Benzoato de (1S*,2R*)-3,3-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

A una solución del benzoato de (1S*,2S*,3R*)-3-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (550 mg, 1,83 mmol) preparado en el Ejemplo 117b en diclorometano (6,0 ml), se le añadió reactivo de Dess-Martin (2,30 g, 5,42 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (3,50 ml, 17,9 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 3 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y se extrajo una fase orgánica con diclorometano (10 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1) para producir el compuesto del título (206 mg, 35 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,56-1,99 (4H, m), 2,29-2,40 (2H, m), 3,45 (1H, ddd, J = 2,9, 10,7, 24,4 Hz), 3,92 (3H, s), 5,39 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 6,30 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,35-7,40 (3H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,78 (2H, dd, J = 1,5, 8,3 Hz).

(117d) (1S*,2R*)-3,3-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 107e usando el benzoato de (1S*,2R*)-3,3-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (206 mg, 0,643 mmol) preparado en el Ejemplo 117c, carbonato potásico (270 mg, 1,95 mmol) y metanol (4,0 ml), para producir el compuesto del título (600 mg, 43 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,44-1,91 (4H, m), 2,16-2,26 (2H, m), 2,71 (1H, d, J = 3,4 Hz), 3,02 (1H, ddd, J = 2,4, 10,3, 26,4 Hz), 3,82 (3H, s), 3,92-3,97 (1H, m), 6,29 (1H, t, J = 2,4 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(117e) 4-[[[(1S*,2R*)-3,3-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (219 mg, 0,498 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-3,3-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (98,0 mg, 0,453 mmol) preparado en el Ejemplo 117d, hidruro sódico (63 %, 25,9 mg, 0,680 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (260 mg, 90 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,60-2,00 (4H, m), 2,33-2,36 (2H, m), 3,44 (1H, ddd, J = 52,4, 10,7, 26,4 Hz), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,46 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 5,19 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,23 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,24 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,39-6,41 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 6,4, 10,7 Hz), 7,16 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 6,4, 10,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

(117f)

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

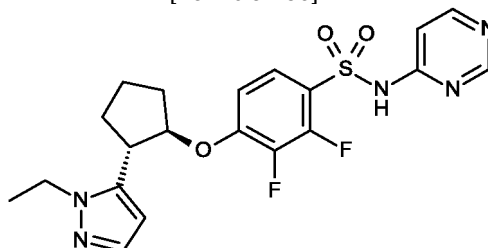
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*)-3,3-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (260 mg, 0,398 mmol) preparada en el Ejemplo 117e, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (221 mg, 90 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,60-2,01 (4H, m), 2,31-2,37 (2H, m), 3,43 (1H, ddd, J = 2,4, 10,7, 26,4 Hz), 3,91 (3H, s), 4,46 (1H, dt, J = 3,9, 10,7 Hz), 6,25 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 5,9, 10,7 Hz), 7,21 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,39 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,75 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 486[M+H]⁺.

(Ejemplo 118) 4-[[[(1R,2S)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 136]



(118a) (1R,2S)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

El (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol preparado en el Ejemplo 37a se resolvió ópticamente con CHIRALPAK AD-H (Daicel Corp.; hexano/etanol = 8:2) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

5 $[\alpha]_D^{25} = -54,3$ (c 1,03, MeOH).

(118b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-[[[(1R,2S)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

10 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (73,0 g, 166 mmol) preparada en el Ejemplo 30a, el (1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (29,9 g, 166 mol) preparado en el Ejemplo 118a, hidruro sódico (63 %; 7,64 g, 200 mmol) y DMF (600 ml), para producir el compuesto del título (77,2 g, 78 %) en forma de un aceite incoloro.

(118c) 4-[[[(1R,2S)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

15 A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (77,2 g, 129 mmol) preparada en el Ejemplo 118b y trietilsilano (23 ml) en diclorometano (230 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (230 ml) a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 9:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Una suspensión de este compuesto del título en acetato de etilo (200 ml) se irradió adicionalmente con ondas ultrasónicas durante 20 minutos. La suspensión se filtró y los cristales recogidos de este modo por filtración se lavaron con acetato de etilo y se secaron a 40 °C durante 24 horas para producir el compuesto del título (44,4 g, 77 %) en forma de cristales incoloros.

20 EM (IEN)m/z: 450 [M+H]⁺;
 $[\alpha]_D^{25} = -51,6$ (c 1,00, DMSO).

25 El patrón de difracción de rayos X de polvo de los cristales se muestra en la FIG. 1. Los picos que tienen una intensidad relativa de 11 o mayor con la intensidad de pico máxima como 100 en la FIG. 1 se muestran en la Tabla 2.

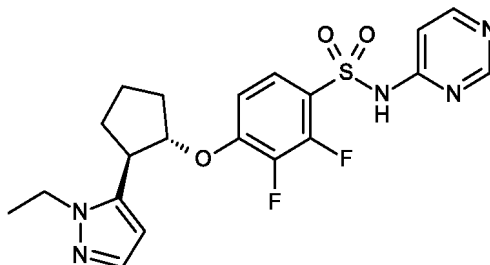
[Tabla 2]

N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa	N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa
1	7,30	12,10	48	7	22,06	4,03	35
2	14,64	6,05	21	8	23,40	3,80	100
3	15,30	5,79	18	9	23,82	3,73	21
4	16,60	5,34	11	10	29,54	3,02	49
5	19,40	4,57	13	11	30,58	2,92	51
6	21,40	4,15	25				

(Ejemplo 119)

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

[Fórmula 137]



30

(119a) (1S,2R)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

El (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol preparado en el Ejemplo 37a se resolvió ópticamente con CHIRALPAK AD-H(Daicel Corp.; hexano/etanol = 8:2) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

35 $[\alpha]_D^{25} = 56,1$ (c 1,00, MeOH).

(119b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-[[[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (99,1 g, 226 mmol) preparada en el Ejemplo 30a, el (1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (40,7 g, 226 mol) preparado en el Ejemplo 119a, hidruro sódico (63 %; 12,9 g, 339 mmol) y DMF (1,2 l), para producir el compuesto del título (100,3 g, 74 %) en forma de un aceite incoloro.

5 (119c) 4-[[[(1S,2R)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

A la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (100,3 g, 167 mmol) preparada en el Ejemplo 119b y trietilsilano (30 ml) en diclorometano (300 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (300 ml) con refrigeración en hielo, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 9:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Una suspensión de este compuesto del título en acetato de etilo (200 ml) se irradió adicionalmente con ondas ultrasónicas durante 20 minutos. La suspensión se filtró y los cristales recogidos de este modo por filtración se lavaron con acetato de etilo y se secaron a 40 °C durante 24 horas para producir el compuesto del título (32,9 g, 44 %) en forma de cristales incoloros.

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,64-1,91 (4H, m), 2,19-2,32 (2H, m), 3,47-3,50 (1H, m), 4,09 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,92-4,96 (1H, m), 6,17 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,97 (1H, s a), 7,07 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,60-7,64 (1H, m), 8,23 (1H, s a), 8,55 (1H, s), 13,2 (1H, s a).

EM (IEN)m/z: 450 [M+H]⁺;
[α]_D²⁵ = -50,4 (c 1,05, DMSO).

20 El patrón de difracción de rayos X de polvo de los cristales se muestra en la FIG. 2. Los picos que tienen una intensidad relativa de 11 o mayor con la intensidad de pico máxima como 100 en FIG. 2 se muestran en la Tabla 3.

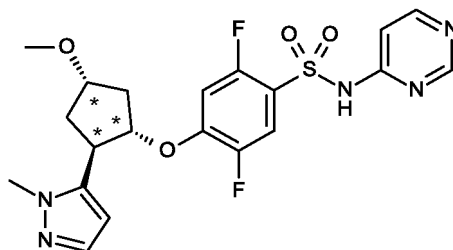
[Tabla 3]

N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa	N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa
1	7,30	12,10	66	7	22,04	4,03	58
2	14,64	6,05	36	8	23,38	3,80	100
3	15,30	5,79	22	9	23,82	3,73	18
4	16,56	5,35	11	10	29,54	3,02	73
5	19,40	4,57	12	11	30,58	2,92	52
6	21,40	4,15	24				

(Ejemplo 120) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*,4S*)-4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxil-N-(pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

25

[Fórmula 138]



(120a) (1S*,2R*,4S*)-4-[[[terc-butil (dimetil) silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 4a usando 1-metilpirazol (2,13 g, 25,9 mmol), n-butilitio (solución 2,69 M en hexano; 10,3 ml, 27,7 mmol), terc-butil (dimetil)[(1R*,3R*,5S*)-6-oxabicyclo[3,1,0]hex-3-ilo]silano (documento WO2012/21591; 5,56 g, 25,9 mmol) y THF (150 ml), para producir el compuesto del título (1,42 g, 18 %) en forma de un sólido incoloro.

30

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,12 (6H, s), 0,92 (9H, s), 1,85-2,02 (3H, m), 2,29-2,34 (1H, m), 3,46-3,50 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,10-4,13 (1H, m), 4,52-4,54 (1H, m), 5,90 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 1,5 Hz).

(120b) 4-[[[(1S*,2R*,4S*)-4-[[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

35

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (1,16 g, 2,64 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S,2R*,4S*)-4-[[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (710 mg, 2,39 mmol) preparado en el Ejemplo 120a, hidruro sódico (63 %; 137 mg, 3,60 mmol) y DMF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (1,37 g, 80 %) en forma de un aceite incoloro.

40

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,89 (9H, s), 1,81-1,85 (1H, m), 1,90-1,98 (1H, m), 2,17-2,22 (1H, m), 2,52-2,58 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,88-3,93 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,45-4,47 (1H, m), 4,51-4,55 (1H, m), 5,22 (2H, s), 6,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,40-6,42 (2H, m), 6,46 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 7,17-7,20 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 8,45 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,78 (1H, s).

- 5 (120c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Una solución de la 4-[[[(1S*,2R*,4S*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (1,25 g, 1,75 mmol) preparada en el Ejemplo 120b y fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF; 5,24 ml, 5,25 mmol) en THF (8,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 M (10 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) para producir el compuesto del título (1,16 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo.

- 10
15
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,92-2,03 (2H, m), 2,33-2,37 (1H, m), 2,59-2,65 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,93-3,98 (1H, m), 4,56-4,59 (2H, m), 5,22 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,26 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,40-6,42 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 6,4, 10,7 Hz), 7,17-7,20 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(120d) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*,4S*)-4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 20 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (114 mg, 0,185 mmol) preparada en el Ejemplo 120c, sulfato de dimetilo (17,9 µl, 0,189 mmol), hidruro sódico (63 %; 10,5 mg, 0,276 mmol) y THF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (60,0 mg, 51 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,90-1,98 (2H, m), 2,36-2,40 (1H, m), 2,55-2,60 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,79-3,82 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,97-3,98 (1H, m), 4,51-4,55 (1H, m), 5,21 (1H, d, J = 17,8 Hz), 5,25 (1H, d, J = 18,1 Hz), 6,05 (1H, s), 6,39-6,42 (2H, m), 6,46 (1H, dd, J = 6,4, 11,0 Hz), 7,17-7,20 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

(120e)

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

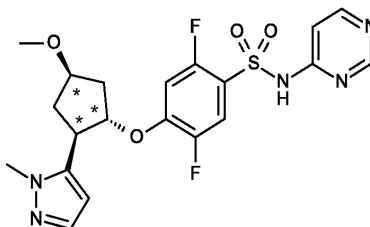
- 30 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*,4S*)-4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (60,0 mg, 0,0975 mmol) preparada en el Ejemplo 120d, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (40,0 mg, 88 %) en forma de un sólido incoloro.

- 35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,90-1,98 (2H, m), 2,37-2,41 (1H, m), 2,59-2,63 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,77-3,81 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,99-4,00 (1H, m), 4,53-4,58 (1H, m), 6,08 (1H, s), 6,56 (1H, dd, J = 6,4, 11,0 Hz), 7,13 (1H, s a), 7,39 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J = 6,4, 10,0 Hz), 8,32 (1H, s), 8,61 (1H, s).
EM (FAB)m/z: 466[M+H]⁺.

(Ejemplo 121) 2,5-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 40

[Fórmula 139]



(121a) (1S*,2R*,4R*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

- 45 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 4a usando 1-metilpirazol (1,13 g, 13,8 mmol), n-butillitio (solución 2,69 M en hexano, 5,47 ml, 14,7 mmol), terc-butil (dimetil) [[(1R*,3S*,5S*)-6-oxabicyclo[3,1,0]hex-3-ilo]silil]oxi]silano (documento WO2012/21591; 2,95 g, 13,8 mmol) y THF (90 ml), para producir el compuesto del título (710 mg, 17 %) en forma de un sólido incoloro.

- 50 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,06 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,89 (9H, s), 1,67-1,73 (1H, m), 1,89-1,93 (1H, m), 2,02-2,07 (1H, m), 2,46-2,52 (1H, m), 2,96-3,01 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,37-4,45 (2H, m), 6,11 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,34 (1H, s).

(121b) 4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (1,16 g, 2,64 mmol) preparada en el Ejemplo 14b, el (1S*,2R*,4R*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (710 mg, 2,39 mmol) preparado en el Ejemplo 121a, hidruro sódico (63 %; 137 mg, 3,60 mmol) y DMF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (1,52 g, 89 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,09 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,84-1,90 (1H, m), 2,04-2,10 (1H, m), 2,22-2,27 (1H, m), 2,53-2,58 (1H, m), 3,44-3,49 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,49-4,54 (1H, m), 4,69-4,73 (1H, m), 5,21 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,25 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,40-6,42 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J = 5,9, 10,7 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 1,5, 5,9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(121c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 120c usando la 4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (1,39 g, 1,94 mmol) preparada en el Ejemplo 121b, fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF; 5,82 ml, 5,82 mmol) y THF (8,0 ml), para producir el compuesto del título (1,72 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,96-2,07 (2H, m), 2,48-2,53 (1H, m), 2,59-2,62 (1H, m), 3,43-3,46 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,57-4,58 (1H, m), 4,85-4,88 (1H, m), 5,22 (2H, s), 6,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,38-6,42 (2H, m), 6,77-6,81 (1H, m), 7,13-7,18 (2H, m), 7,35-7,36 (1H, m), 7,69-7,72 (1H, m), 8,43-8,45 (1H, m), 8,77 (1H, s).

(121d) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (120 mg, 0,199 mmol) preparada en el Ejemplo 121c, sulfato de dimetilo (18,8 μl, 0,199 mmol), hidruro sódico (63 %; 11,1 mg, 0,291 mmol) y THF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (65,0 mg, 53 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,87-1,95 (1H, m), 2,05-2,12 (1H, m), 2,31-2,38 (1H, m), 2,60-2,68 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,46-3,53 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,05-4,14 (1H, m), 4,66-4,71 (1H, m), 5,21 (1H, d, J = 16,8 Hz), 5,25 (1H, d, J = 16,8 Hz), 6,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,40-6,42 (2H, m), 6,51 (1H, dd, J = 6,3, 11,0 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 1,2, 7,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,3, 9,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,1 Hz).

(121e)

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (65,0 mg, 0,106 mmol) preparada en el Ejemplo 121d, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (40,0 mg, 81 %) en forma de un sólido incoloro.

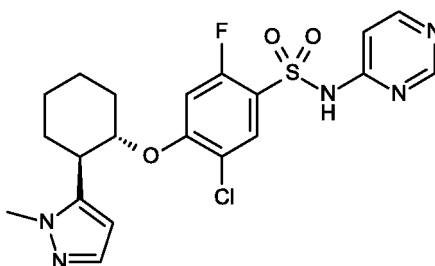
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,87-1,93 (1H, m), 2,05-2,11 (1H, m), 2,33-2,38 (1H, m), 2,61-2,67 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,42-3,48 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,05-4,10 (1H, m), 4,68-4,72 (1H, m), 6,15 (1H, s), 6,58 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 7,17 (1H, s a), 7,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 6,8, 10,3 Hz), 8,35 (1H, s a), 8,67 (1H, s a).

EM (FAB)m/z: 466[M+H]⁺.

(Ejemplo 122)

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

[Fórmula 140]



(122a) (1S,2R)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

El (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol preparado en el Ejemplo 4a se resolvió ópticamente con CHIRALPAK IB (Daicel Corp.; hexano/etanol = 9:1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

5 $[\alpha]_D^{25} = 33,3$ (c 0,916, MeOH).

(122b) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

10 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,60 g, 1,32 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,19 g, 1,05 mmol) preparado en el Ejemplo 122a, hidruro sódico (63 %; 0,050 g, 1,32 mmol), DMF (6,6 ml) y agua (0,020 ml), para producir el compuesto del título (0,371 g, 50 %) en forma de un sólido incoloro.

(122c) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

15 A una solución de la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,371 g, 0,602 mmol) preparada en el Ejemplo 122b y trietilsilano (0,48 ml, 3,01 mmol) en diclorometano (6,0 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (0,60 ml) a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 6:1) para producir el compuesto del título (0,28 g, 99 %) en forma de un sólido incoloro. $[\alpha]_D^{25} = 2,28$ (c 1,05, DMSO).

20 Una suspensión del compuesto del título (300 mg, 0,644 mmol) en acetato de etilo (3,0 ml) se agitó durante 2 horas con calentamiento a reflujo. La solución de reacción se enfrió y después se añadió hexano (5,0 ml) a la solución de reacción. La suspensión se filtró y los cristales recogidos de este modo por filtración se lavaron con hexano para producir el compuesto del título (290 mg, 97 %) en forma de cristales incoloros 1.

25 El patrón de difracción de rayos X de polvo de los cristales incoloros 1 se muestra en la FIG. 3. Los picos que tienen una intensidad relativa de 12 o mayor con la intensidad de pico máxima como 100 en FIG. 3 se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa	N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa
1	9,98	8,86	19	7	21,16	4,20	19
2	14,24	6,21	100	8	21,46	4,14	39
3	17,98	4,93	17	9	24,34	3,65	21
4	19,60	4,53	12	10	25,64	3,47	16
5	20,06	4,42	52	11	27,10	3,29	17
6	20,76	4,28	13				

30 El compuesto del título (300 mg, 0,644 mmol) se disolvió adicionalmente en una solución mixta de diclorometano/metanol (10:1, 4,0 ml) y esta solución se concentró. Al residuo, se le añadió hexano (5,0 ml) y esta suspensión se irradió con ondas ultrasónicas durante 30 minutos. La suspensión se filtró y los cristales recogidos de este modo por filtración se lavaron con hexano para producir el compuesto del título (295 mg, 98 %) en forma de cristales incoloros 2.

El patrón de difracción de rayos X de polvo de los cristales incoloros 2 se muestra en la FIG. 4. Los picos que tienen una intensidad relativa de 30 o mayor con la intensidad de pico máxima como 100 en la FIG. 4 se muestran en la Tabla 5.

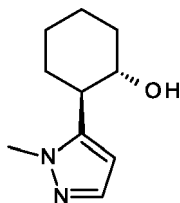
35 [Tabla 5]

N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa	N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa
1	9,02	9,80	55	6	20,00	4,44	32
2	14,82	5,97	100	7	20,52	4,32	64
3	15,22	5,82	30	8	22,26	3,99	36
4	17,76	4,99	34	9	23,32	3,81	98
5	19,30	4,60	66				

(Ejemplo 123) (1S,2R)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

40

[Fórmula 141]



(123a) 1-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

5 A una solución de 1-metilpirazol (6,0 g, 73,1 mmol) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (10,96 ml, 73,1 mmol) en THF (125 ml), se le añadió butillitio (solución 2,69 M en hexano; 31,8 ml, 85,5 mmol) a -78 °C. La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después, se le añadió ciclohexanona (9,06 ml, 87,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua (500 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:2) para producir el compuesto del título (11,32 g, 86 %) en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,60-1,84 (8H, m), 1,99-2,01 (2H, m), 4,05 (3H, s), 6,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,32 (1H d, J = 1,5 Hz).

(123b) 5-(Ciclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol

15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 99b usando el 1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (11,32 g, 62,8 mmol) preparado en el Ejemplo 123a, monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (17,9 g, 94,1 mmol) y tolueno (100 ml), para producir el compuesto del título (8,89 g, 87 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,66-1,78 (4H, m), 2,19-2,28 (4H, m), 3,85 (3H, s), 5,86-5,88 (1H, m), 6,08 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(123c) (1S,2S)-1-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexano-1,2-diol

20 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 102a usando el 5-(ciclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol (2,66 g, 16,4 mmol) preparado en el Ejemplo 123b, metanosulfonamida (1,56 g, 16,4 mmol), t-butanol (20 ml), agua (20 ml) y AD-mixα (Sigma-Aldrich Corp.; 23,0 g), para producir el compuesto del título (3,22 g, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,29-1,89 (6H, m), 2,09-2,09 (1H, m), 2,16-2,22 (1H, m), 4,05-4,10 (1H, m), 4,07 (3H, s), 4,80 (1H, s a), 6,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(123d) 1-Metil-5-[(1S,6S)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-1-il]-1H-pirazol

30 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 102b usando el (1S,2S)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexano-1,2-diol (423 mg, 2,15 mmol) preparado en el Ejemplo 123c, ortoacetato de trimetilo (0,688 ml, 5,38 mmol), ácido p-toluenosulfónico (20,5 mg, 0,11 mmol), diclorometano (6,0 ml), acetonitrilo (6,0 ml), bromuro de litio (466 mg, 5,38 mmol), bromuro de acetilo (0,398 ml, 5,38 mmol), metanol (6,0 ml) y carbonato potásico (743 mg, 5,38 mmol), para producir el compuesto del título (180 mg, 47 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,29-1,61 (4H, m), 1,96-2,24 (1H, m), 3,27-3,29 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,80 (1H, s a), 6,13 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,36 (1H, d, J = 1,6 Hz).

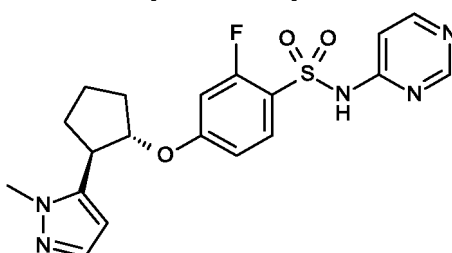
(123e) (1S,2R)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 102c usando el 1-metil-5-[(1S,6S)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-1-il]-1H-pirazol (0,21 g, 1,17 mmol) preparado en el Ejemplo 123d, níquel Raney (2,0 g) e isopropanol (5,9 ml), para producir el compuesto del título (0,060 g, 28 %).

(Ejemplo 124) 2-Fluoro-4-[[1-(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

40

[Fórmula 142]



(124a) (1S,2R)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

El (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol preparado en el Ejemplo 8a se resolvió ópticamente con CHIRALPAK IC (Daicel Corp.; hexano/etanol = 8:2) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

5 $[\alpha]_D^{25} = -59,0$ (c 1,05, MeOH).

(124b)

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

10 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (191 mg, 0,45 mmol) preparada en el Ejemplo 29a, el (1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (68 mg, 0,38 mmol) preparado en el Ejemplo 124a, hidruro sódico (63 %; 28,7 mg, 0,75 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (198 mg, 93 %) en forma de un aceite incoloro.

(124c) 2-Fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

15 A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (8,35 g, 14,7 mmol) preparada en el Ejemplo 124b y trietilsilano (11,75 ml, 73,6 mmol) en diclorometano (147 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (14,7 ml) a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

20 Una suspensión de este compuesto del título en un disolvente mixto de hexano/diclorometano se irradió adicionalmente con ondas ultrasónicas durante 1 hora. La suspensión se filtró y los cristales recogidos de este modo por filtración se lavaron con hexano y se secaron a 40 °C durante 24 horas para producir el compuesto del título (5,95 g, 97 %) en forma de cristales incoloros.

$[\alpha]_D^{25} = -59,7$ (c 1,01, DMSO).

25 El patrón de difracción de rayos X de polvo de los cristales se muestra en la FIG. 5. Los picos que tienen una intensidad relativa de 24 o mayor con la intensidad de pico máxima como 100 en la FIG. 5 se muestran en la Tabla 6.

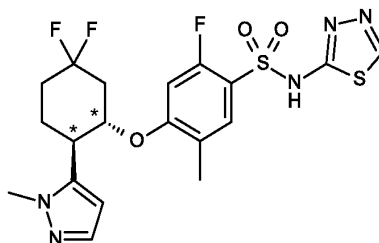
[Tabla 6]

N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa	N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa
1	7,18	12,30	24	7	18,08	4,90	55
2	9,32	9,48	31	8	18,94	4,68	56
3	11,94	7,41	25	9	20,26	4,38	62
4	14,60	6,06	100	10	21,18	4,19	76
5	15,60	5,68	58	11	24,78	3,59	41
6	15,98	5,54	57				

(Ejemplo 125) 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

30

[Fórmula 143]



(125a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 86a usando N-(2,4-dimetoxibencil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (documento WO2010079443; 1,00 g, 3,98 mmol), bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1,0 M en THF; 4,78 ml, 4,78 mmol), cloruro de 2,4-difluoro-5-metilbencenosulfonilo (documento WO2010079443; 0,989 g, 4,36 mmol) y THF (20 ml), para producir el compuesto del título (1,16 g, 66 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,23 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,75 (3H, s), 5,30 (2H, s), 6,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,36 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,83 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,80 (1H, s).

40 (125b) 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-

5-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (205 mg, 0,464 mmol) preparada en el Ejemplo 125a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (100 mg, 0,462 mmol) preparado en el Ejemplo 47b, hidruro sódico (63 %; 26,1 mg, 0,696 mmol), DMF (2,0 ml) y agua (0,013 ml), para producir el compuesto del título (78,8 mg, 27 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,89-2,11 (4H, m), 1,97 (3H, s), 2,29-2,36 (1H, m), 2,68-2,74 (1H, m), 3,07-3,12 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,36 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 5,24 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,29 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,33-6,38 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,77 (1H, s).

(125c) 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

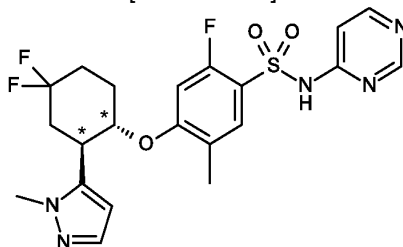
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (78,8 mg, 0,124 mmol) preparada en el Ejemplo 125b, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (48,6 mg, 81 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,87-2,23 (5H, m), 2,02 (3H, s), 2,65-2,70 (1H, m), 3,33-3,37 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,60 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 6,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,52 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 488[M+H]⁺.

(Ejemplo 126) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 144]



(126a) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (193 mg, 0,44 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (80,0 mg, 0,37 mmol) preparado en el Ejemplo 88 g, hidruro sódico (63 %; 28,2 mg, 0,74 mmol) y DMF (1,0 ml), para producir el compuesto del título (80,0 mg, 34 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,87-2,48 (6H, m), 2,04 (3H, s), 3,38-3,45 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,23 (1H, dt, J = 3,1, 10,6 Hz), 5,23 (2H, s), 6,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,34 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,38-6,41 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,24-7,26 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,76 (1H, d, J = 0,8 Hz).

(126b)

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (80,0 mg, 0,13 mmol) preparada en el Ejemplo 126a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (61,0 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,83-2,45 (6H, m), 2,06 (3H, s), 3,38-3,45 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,24 (1H, dt, J = 3,5, 9,4 Hz), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39 (1H, d, J = 12,1 Hz), 7,19-7,21 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,80 (1H, s).

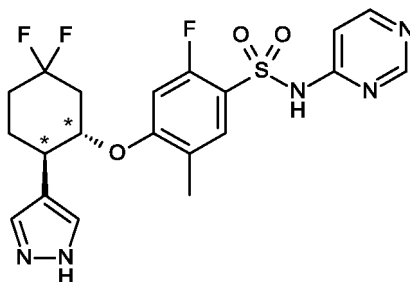
EM (IEN)m/z: 482 [M+H]⁺.

(Ejemplo

127)

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

[Fórmula 145]



(127a) 4-(((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-[1-(tetrahydro-2H-pirano-2-yl)-1H-pirazol-4-yl]ciclohexil)oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,22 g, 0,50 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(tetrahydro-2H-pirano-2-yl)-1H-pirazol-4-yl]ciclohexanol (0,12 g, 0,42 mmol) preparado en el Ejemplo 103c, hidruro sódico (63 %; 25 mg, 0,63 mmol), DMF (6,0 ml) y agua (0,0075 ml), para producir el compuesto del título (0,22 g, 76 %) en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,58-1,67 (3H, m), 1,88-2,03 (6H, m), 2,15 (3H, s), 2,15-2,17 (1H, m), 2,23-2,27 (1H, m), 2,63-2,68 (1H, m), 2,93-2,98 (1H, m), 3,62-3,67 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,97-4,00 (1H, m), 4,21-4,26 (1H, m), 5,25 (2H, s), 5,25-5,29 (1H, m), 6,38-6,41 (3H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,26-7,27 (1H, m), 7,41-7,42 (2H, m), 7,71 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,43 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,77 (1H, s).

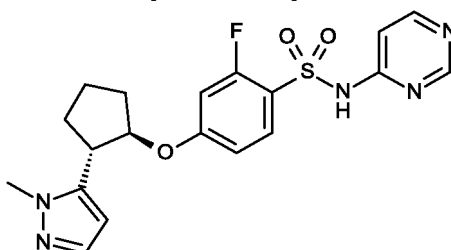
(127b)

- 15 4-(((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c usando la 4-(((1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(tetrahydro-2H-pirano-2-yl)-1H-pirazol-4-yl]ciclohexil)oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,20 g, 0,28 mmol) preparada en el Ejemplo 127a, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml), diclorometano (2,0 ml) y metanol (2,0 ml), para producir el compuesto del título (0,11 g, 85 %) en forma de un sólido incoloro.
- 20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,74-1,83 (1H, m), 1,99-2,18 (4H, m), 2,07 (3H, s), 2,50-2,55 (1H, m), 2,98-3,03 (1H, m), 4,60 (1H, dt, J = 4,4, 9,8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 12,7 Hz), 7,00 (1H, s a), 7,51 (2H, s), 7,64 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,31 (1H, s a), 8,58 (1H, s).
- EM (IEN)m/z: 468 [M+H]⁺.

- 25 (Ejemplo 128) 2-Fluoro-4-(((1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 146]



(128a) (1R,2S)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

- 30 El (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol preparado en el Ejemplo 8a se resolvió ópticamente con CHIRALPAK IC(Daicel Corp.; hexano/etanol = 8:2) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. [α]_D²⁵ = -53,3 (c 0,35, MeOH).

(128b)

N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-4-(((1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

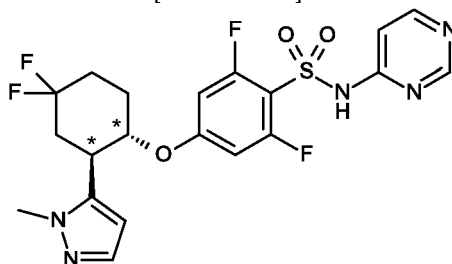
- 35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (421 mg, 1,00 mmol) preparada en el Ejemplo 29a, el (1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (150 mg, 0,83 mmol) preparado en el Ejemplo 128a, hidruro sódico (63 %; 63,4 mg, 1,66 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (150 mg, 32 %) en forma de un aceite incoloro.

(128c) 2-Fluoro-4-[[[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (150 mg, 0,26 mmol) preparada en el Ejemplo 128b, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (98,0 mg, 89 %) en forma de un sólido incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -53,0$ (c 1,02, DMSO).

(Ejemplo 129) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 147]



(129a) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (150 mg, 0,34 mmol) preparada en el Ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (61,6 mg, 0,28 mmol) preparado en el Ejemplo 88 g, hidruro sódico (63 %; 21,7 mg, 0,57 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (85,9 mg, 47 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,86-2,47 (6H, m), 3,33-3,38 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,24 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 5,23 (2H, s), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,30 (2H, d, J = 10,3 Hz), 6,40-6,44 (2H, m), 7,12 (1H, dd, J = 1,5, 6,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(129b)

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (85,9 mg, 0,14 mmol) preparada en el Ejemplo 129a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (58,0 mg, 88 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,88-2,45 (6H, m), 3,33-3,38 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,25 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 6,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,33 (2H, d, J = 10,7 Hz), 7,38-7,40 (2H, m), 8,41 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,85 (1H, s).

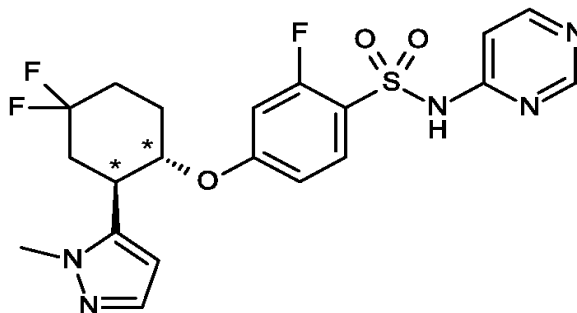
EM (IEN)m/z: 486[M+H]⁺.

(Ejemplo

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

130)

[Fórmula 148]



(130a) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (167 mg, 0,40 mmol) preparada en el Ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (71,5 mg, 0,33 mmol) preparado en el Ejemplo 88 g, hidruro sódico (63 %; 25,2 mg, 0,66 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (79,7 mg, 39 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,85-2,46 (6H, m), 3,34-3,39 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,28 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 5,23 (2H, s), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,45 (3H, m), 6,59 (1H, dd, J = 2,4, 11,2 Hz), 7,17-7,20 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,89 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,75 (1H, s).

(130b)

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (79,7 mg, 0,13 mmol) preparada en el Ejemplo 130a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (60 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

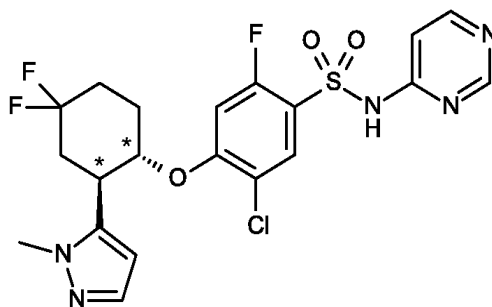
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,85-2,47 (6H, m), 3,33-3,39 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,29 (1H, dt, J = 3,9, 10,7 Hz), 6,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 2,4, 11,7 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 2,4, 6,8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,87 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,39 (1H, s a), 8,83 (1H, s a).

EM (IEN)m/z: 468 [M+H]⁺.

(Ejemplo 131)

5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 149]



(131a) 5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (167 mg, 0,37 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (65,9 mg, 0,30 mmol) preparado en el Ejemplo 88 g, hidruro sódico (63 %; 23,2 mg, 0,61 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (104 mg, 52 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,94-2,47 (6H, m), 3,44-3,50 (1H, m), 3,76 (6H, s), 3,94 (3H, s), 4,25 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 5,19 (1H, d, J = 17,6 Hz), 5,23 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,42 (3H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,96 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,47 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, s).

(131b)

5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (104 mg, 0,16 mmol) preparada en el Ejemplo 131a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (72,2 mg, 90 %) en forma de un sólido incoloro.

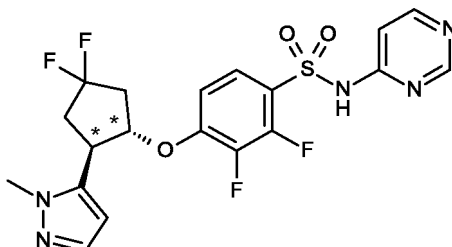
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,94-2,49 (6H, m), 3,44-3,49 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,26 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 6,09 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,46 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,26-7,27 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,39 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,79 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 502 [M+H]⁺.

(Ejemplo 132) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

5

[Fórmula 150]



(132a) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

10 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (233 mg, 0,530 mmol) preparada en el Ejemplo 30a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (101 mg, 0,500 mmol) preparado en el Ejemplo 107e, hidruro sódico (63 %; 29 mg, 0,750 mmol), DMF (2,0 ml) y agua (0,780 ml), para producir el compuesto del título (164 mg, 53 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,35-2,46 (2H, m), 2,75-2,96 (2H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,76 (1H, c, J = 7,3 Hz), 5,21 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,26 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,40-6,42 (2H, m), 6,57 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,15-7,21 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,71-7,75 (1H, m), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(132b)

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

20 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (161 mg, 0,259 mmol) preparada en el Ejemplo 132a, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (118 mg, 97 %) en forma de un sólido incoloro.

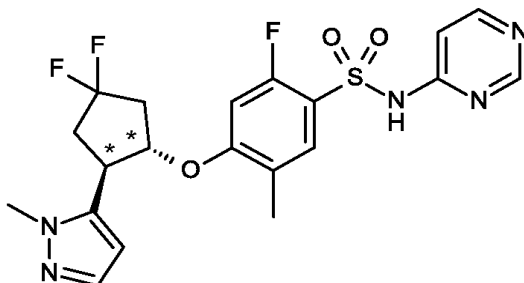
25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,35-2,47 (2H, m), 2,76-2,98 (2H, m), 3,75-3,80 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,75 (1H, c, J = 6,8 Hz), 6,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,58-6,62 (1H, m), 7,22-7,23 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,70-7,73 (1H, m), 8,38 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,78 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 472 [M+H]⁺.

(Ejemplo 133) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

30

[Fórmula 151]



(133a) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (231 mg, 0,530 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (101 mg, 0,500 mmol) preparado en el Ejemplo 107e, hidruro sódico (63 %; 29 mg, 0,750 mmol), DMF (2,0 ml) y agua (0,780 ml), para producir el compuesto del título (175 mg, 57 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,21 (3H, s), 2,29-2,43 (2H, m), 2,76-2,89 (2H, m), 3,69-3,81 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,70 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,24 (2H, s), 6,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,30 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,39-6,42 (2H, m), 7,16-7,26 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,43 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,76 (1H, s).

5 (133b)

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

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (171 mg, 0,277 mmol) preparada en el Ejemplo 133a, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (106 mg, 82 %) en forma de un sólido incoloro.

10

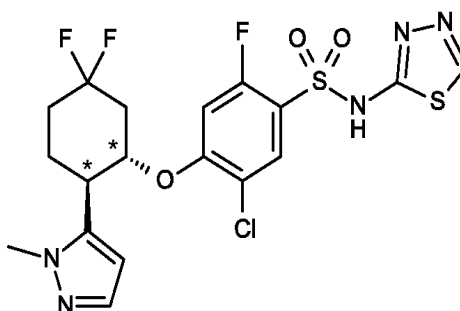
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,22 (3H, s), 2,27-2,43 (2H, m), 2,75-2,89 (2H, m), 3,70-3,75 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,70 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,36 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,22 (1H, s a), 7,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,40 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,81 (1H, s a).

15

EM (IEN)m/z: 468 [M+H]⁺.

(Ejemplo 134) 5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 152]



20

(134a) 5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (280 mg, 0,606 mmol) preparada en el Ejemplo 86a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (120 mg, 0,555 mmol) preparado en el Ejemplo 47b, hidruro sódico (63 %; 22,1 mg, 0,589 mmol), DMF (2,0 ml) y agua (0,011 ml), para producir el compuesto del título (291 mg, 80 %) en forma de un aceite incoloro.

25

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,91-2,14 (4H, m), 2,30-2,35 (1H, m), 2,66-2,71 (1H, m), 3,12-3,17 (1H, m), 3,66 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,34 (1H, dt, J = 4,9, 10,7 Hz), 5,26 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,32 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,34 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,37 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,80 (1H, s).

30

(134b) 5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (291 mg, 0,442 mmol) preparada en el Ejemplo 134a, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (183 mg, 81 %) en forma de un sólido incoloro.

35

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,92-2,12 (4H, m), 2,29-2,34 (1H, m), 2,65-2,72 (1H, m), 3,12-3,17 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,35 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 6,11 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,46 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,23 (1H, s).

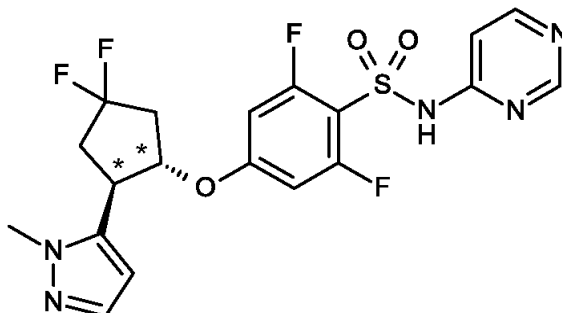
40

EM (IEN)m/z: 508 [M+H]⁺.

(Ejemplo 135) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

45

[Fórmula 153]



(135a) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (233 mg, 0,530 mmol) preparada en el Ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-4, 4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (101 mg, 0,500 mmol) preparado en el Ejemplo 107e, hidruro sódico (63 %; 29 mg, 0,750 mmol), DMF (2,0 ml) y agua (0,780 ml), para producir el compuesto del título (98 mg, 32 %) en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,29-2,40 (2H, m), 2,71-2,91 (2H, m), 3,65-3,70 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,71 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,25 (2H, s), 6,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,36-6,44 (4H, m), 7,12 (1H, dd, J = 1,0, 5,9 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(135b)

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

- 15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (98 mg, 0,158 mmol) preparada en el Ejemplo 135a, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (54 mg, 73 %) en forma de un sólido incoloro.
- 20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,29-2,41 (2H, m), 2,73-2,89 (2H, m), 3,65-3,70 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,68 (1H, c, J = 6,8 Hz), 6,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39 (2H, d, J = 10,7 Hz), 7,30 (1H, s a), 7,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,43 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s a).
- EM (IEN)m/z: 472 [M+H]⁺.

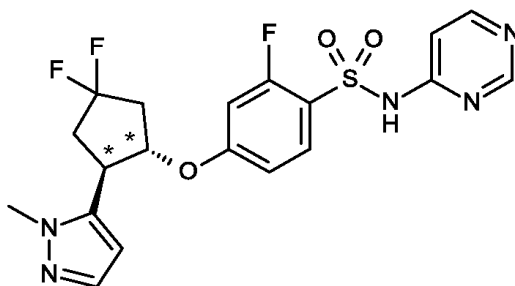
(Ejemplo

136)

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

25

[Fórmula 154]



(136a)

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

- 30 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (223 mg, 0,530 mmol) preparada en el Ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-4, 4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (101 mg, 0,500 mmol) preparado en el Ejemplo 107e, hidruro sódico (63 %; 29 mg, 0,750 mmol), DMF (2,0 ml) y agua (0,780 ml), para producir el compuesto del título (105 mg, 35 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.
- 35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,31-2,42 (2H, m), 2,74-2,91 (2H, m), 3,66-3,71 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,73 (1H, c, J = 6,4 Hz), 5,24 (2H, s), 6,14 (1H, s), 6,40-6,42 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 2,0, 11,2 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 2,0, 9,3 Hz), 7,19-7,21 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,97 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,43 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,76 (1H, s).

(136b)

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

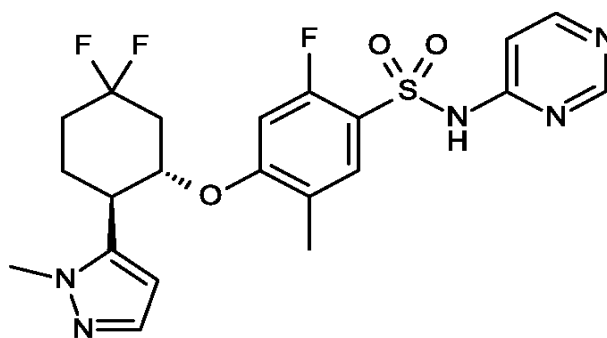
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (105 mg, 0,174 mmol) preparada en el Ejemplo 136a, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (76 mg, 96 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,21-2,41 (2H, m), 2,71-2,79 (1H, m), 2,95-3,08 (1H, m), 3,71-3,75 (1H, m), 3,77 (3H, s), 5,04 (1H, c, J = 5,9 Hz), 6,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,88-7,05 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,82 (1H, s a), 8,36 (1H, s a), 8,56 (1H, s a).

EM (IEN)m/z: 454 [M+H]⁺.

(Ejemplo 137) 4-[[[(1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 155]



(137a) 4-[[[(1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (175 mg, 0,401 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (72,3 mg, 0,334 mmol) preparado en el Ejemplo 102c, hidruro sódico (63 %; 25,5 mg, 0,668 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (198 mg, 94 %) en forma de un aceite incoloro.

(137b)

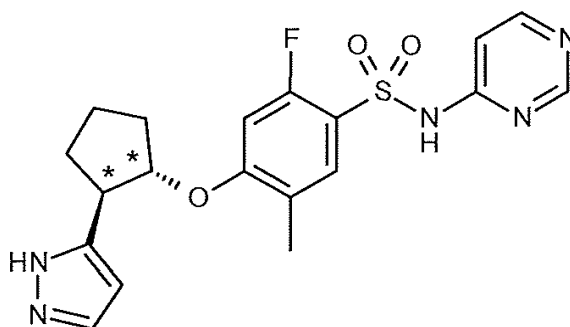
4-[[[(1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (198 mg, 0,313 mmol) preparada en el Ejemplo 137a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (80 mg, 53 %) en forma de un sólido incoloro.

[α]_D²⁵ = -12,4 (c 1,01, DMSO).

(Ejemplo 138) 2-Fluoro-5-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 156]



(138a) (1S*,2R*)-2-[1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentanol

A una solución de 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (3,04 g, 20,0 mmol) en THF (30 ml), se le añadió gota a gota n-butilitio (solución 1,63 M en hexano; 12,7 ml, 20,7 mmol) a -78 °C durante 7 minutos. La solución de reacción se agitó durante 30 minutos y después se le añadió trifluoruro de boro-éter etílico (3,14 ml, 25,0 mmol). La solución de reacción se agitó adicionalmente durante 10 minutos. Después, se le añadió óxido de ciclopenteno (2,08 ml, 24,0 mmol) y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (15 ml), seguido de la extracción cuatro veces con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:4) para producir el compuesto del título (1,54 g, 33 %) como una mezcla diastereomérica en forma de un aceite incoloro.

(138b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-(((1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentil]oxi)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (218 mg, 0,50 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentanol (154 mg, 0,65 mmol) preparado en el Ejemplo 138a, hidruro sódico (63 %; 38 mg, 1,0 mmol), DMF (3,0 ml) y agua (1,1 ml), para producir el compuesto del título (165 mg, 51 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un sólido amorfo e incoloro.

(138c) 2-Fluoro-5-metil-4-(((1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

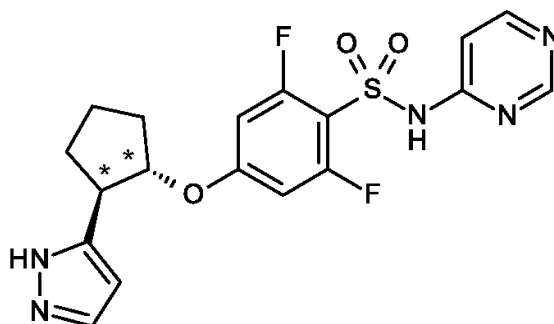
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-(((1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentil]oxi)bencenosulfonamida (155 mg, 0,238 mmol) preparada en el Ejemplo 138b, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (108 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,80-1,94 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,22-2,28 (2H, m), 3,38-3,42 (1H, m), 4,84-4,92 (1H, m), 6,19 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 12,7 Hz), 7,97 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,32 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,57 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 418 [M+H]⁺.

(Ejemplo 139) 2,6-Difluoro-4-(((1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 157]



30

(139a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-(((1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentil]oxi)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (220 mg, 0,50 mmol) preparada en el Ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentanol (154 mg, 0,65 mmol) preparado en el Ejemplo 138a, hidruro sódico (63 %; 38 mg, 1,0 mmol), DMF (3,0 ml) y agua (1,1 ml), para producir el compuesto del título (122 mg, 37 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un sólido amorfo e incoloro.

35

(139b) 2,6-Difluoro-4-(((1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-(((1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentil]oxi)bencenosulfonamida (121 mg, 0,185 mmol) preparada en el Ejemplo 139a, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (67 mg, 86 %) en forma de un sólido incoloro.

40

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,83-1,94 (4H, m), 2,17-2,29 (2H, m), 3,42-3,46 (1H, m), 4,82-4,85 (1H, m), 6,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,47 (2H, d, J = 13,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,41 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,87 (1H, d, J = 1,0 Hz), 10,06 (2H, s a).

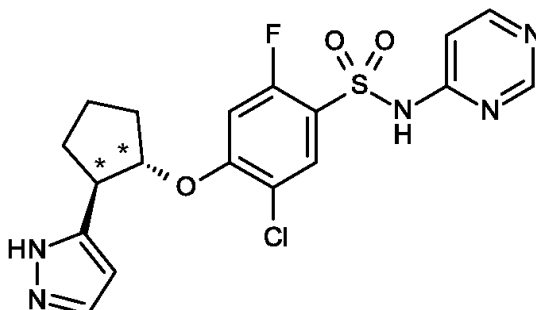
45

EM (IEN)m/z: 422[M+H]⁺.

(Ejemplo 140)

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

[Fórmula 158]



5 (140a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-(((1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentil]oxi)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (228 mg, 0,50 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentanol (154 mg, 0,65 mmol) preparado en el Ejemplo 138a, hidruro sódico (63 %; 38 mg, 1,0 mmol), DMF (3,0 ml) y agua (1,1 ml), para producir el compuesto del título (128 mg, 38 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un sólido amorfo e incoloro.

(140b) 5-Cloro-2-fluoro-4-(((1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

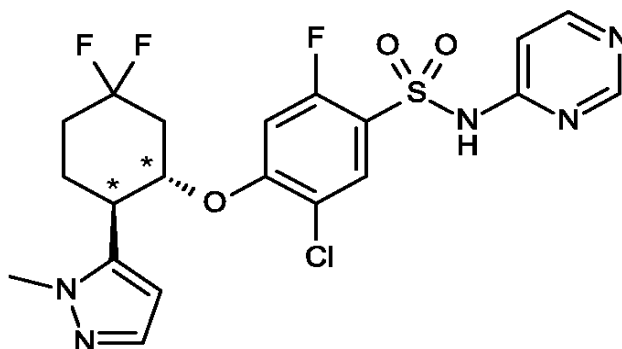
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-(((1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentil]oxi)bencenosulfonamida (126 mg, 0,187 mmol) preparada en el Ejemplo 140a, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (63 mg, 77 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,89-2,01 (4H, m), 2,18-2,34 (2H, m), 3,49-3,52 (1H, m), 5,03-5,04 (1H, m), 6,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,72 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,32 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,99 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,40 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,81 (1H, d, J = 1,0 Hz).

EM (IEN)m/z: 438[M+H]⁺.

(Ejemplo 141) 5-Cloro-4-(((1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 159]



25 (141a) 5-Cloro-4-(((1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (202 mg, 0,444 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (80,0 mg, 0,370 mmol) preparado en el Ejemplo 47b, hidruro sódico (63 %; 21,1 mg, 0,555 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (212 mg, 88 %) en forma de un aceite incoloro.

30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,84-2,14 (4H, m), 2,29-2,33 (1H, m), 2,66-2,71 (1H, m), 3,12-3,17 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,35 (1H, dt, J = 5,9, 10,7 Hz), 5,20 (2H, s), 6,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,39-6,43 (3H,

m), 7,17-7,19 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,96 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,47 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, s).

(141b)

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

5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (212 mg, 0,325 mmol) preparada en el Ejemplo 141a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (135 mg, 83 %) en forma de un sólido incoloro.

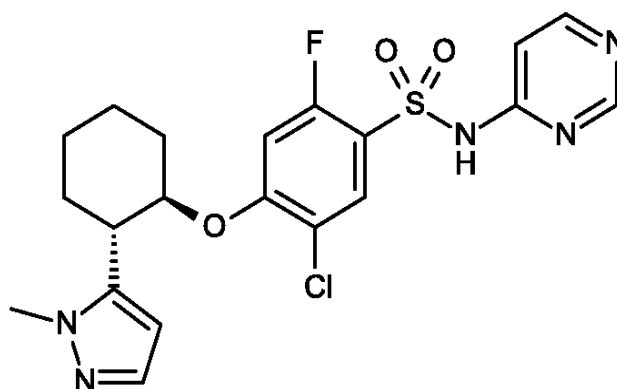
10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,91-2,14 (4H, m), 2,29-2,34 (1H, m), 2,66-2,71 (1H, m), 3,12-3,17 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,37 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 6,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,48 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,19 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,37 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,70 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 502 [M+H]⁺.

(Ejemplo 142)

15 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 160]



(142a) (1R,2S)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

20 El (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol preparado en el Ejemplo 4a se resolvió ópticamente con CHIRALPAK IB(Daicel Corp.; hexano/etanol = 9:1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -33,1$ (c 1,09, MeOH).

(142b) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (23,1 g, 50,7 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (9,13 g, 50,7 mmol) preparado en el Ejemplo 142a, hidruro sódico (63 %; 2,21 g, 50,6 mmol), DMF (500 ml) y agua (0,91 ml), para producir el compuesto del título (23,3 g, 75 %) en forma de un sólido incoloro.

(142c) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

30 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 122c usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (23,3 g, 37,8 mmol) preparada en el Ejemplo 142b, trietilsilano (28,3 ml, 177 mmol), ácido trifluoroacético (50 ml) y diclorometano (500 ml), para producir el compuesto del título (15,4 g, 88 %) en forma de un sólido incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -3,21$ (c 1,02, DMSO).

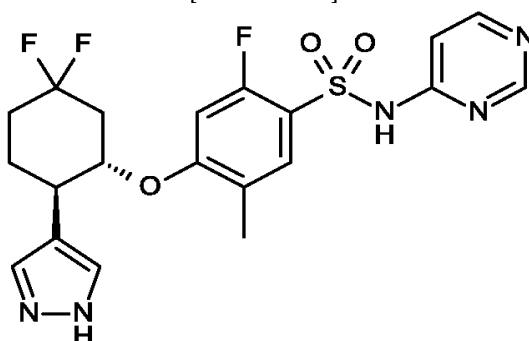
35 (Ejemplo

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

143)

40

[Fórmula 161]



(143a) 4,4-Difluoro-1-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol

5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 8a usando 4-yodo-1H-pirazol (5,82 g, 30,0 mmol), butillitio (solución 2,69 M en hexano; 22,3 ml, 60,0 mmol), 4,4-difluorociclohexanona (4,43 g, 33,0 mmol) y THF (120 ml), para producir el compuesto del título (2,32 g, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,95-2,05 (6H, m), 2,18-2,35 (2H, m), 2,55 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,55 (2H, s).

10 (143b) 4-(4,4-Difluorociclohex-1-en-1-il)-1H-pirazol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 99b usando el 4,4-difluoro-1-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol (0,25 g, 1,24 mmol) preparado en el Ejemplo 143a, monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (120 mg, 0,62 mmol) y tolueno (3,0 ml), para producir el compuesto del título (189 mg, 83 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,11-2,19 (2H, m), 2,57-2,69 (4H, m), 5,82-5,84 (1H, m), 7,61 (2H, s).

15

(143c) (1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 33b usando el 4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1H-pirazol (0,30 g, 1,63 mmol) preparado en el Ejemplo 143b, un complejo de borano-THF (solución 0,95 M en THF; 3,77 ml, 3,59 mmol), tetrahidrato de perborato sódico (0,55 g, 3,59 mmol), THF (1,6 ml) y agua (2,4 ml), para producir el compuesto del título (0,31 g, 94 %) en forma de un sólido incoloro.

20

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,74-1,99 (4H, m), 2,15-2,22 (1H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 3,69 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 7,52 (2H, s).

(143d) (1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

Una solución del (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol (0,24 g, 1,17 mmol) preparado en el Ejemplo 143c, carbonato potásico (0,32 g, 2,34 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (0,16 ml, 1,17 mmol) en acetonitrilo (5,9 ml) se agitó a 80 °C durante 12 horas. Después de dejar que se enfriara, se añadió agua (20 ml) a la solución de reacción y se extrajo una fase orgánica con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (92,9 mg, 25 %) en forma de un sólido incoloro.

25

30

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,63-1,98 (4H, m), 2,11-2,18 (1H, m), 2,41-2,54 (2H, m), 3,61 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 3,80 (3H, s), 5,15 (2H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,24 (1H, s), 7,39 (1H, s).

(143e) (1S,2R)-5,5-Difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

El (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol preparado en el Ejemplo 143d se resolvió ópticamente con CHIRALPAK IA (Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 8:2) para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

35

(143f) 4-(((1S,2R)-5,5-Difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,16 g, 0,37 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1S, 2R)-5,5-difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (0,09 g, 0,29 mmol) preparado en el Ejemplo 143e, hidruro sódico (63 %; 10 mg, 0,37 mmol), DMF (1,8 ml) y agua (0,010 ml), para producir el compuesto del título (177,7 mg, 66 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

40

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,86-2,00 (3H, m), 2,07 (3H, s), 2,12-2,25 (2H, m), 2,64-2,66 (1H, m), 2,90-2,94 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,22 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 5,13 (2H, s), 5,26 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,30

(1H, d, J = 17,1 Hz), 6,38-6,43 (3H, m), 6,85 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (1H, s), 7,19-7,22 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,0 Hz).

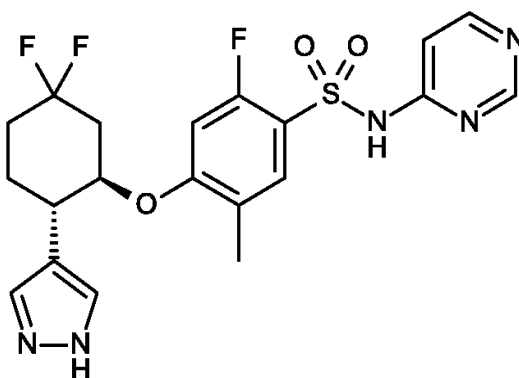
(143 g) 4-[(1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

5 Una solución de la 4-[(1S, 2R)-5,5-difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,15 g, 0,20 mmol) preparada en el Ejemplo 143f, trietilsilano (0,16 ml) y ácido trifluoroacético (0,20 ml) en diclorometano (2,0 ml) se agitó a 140 °C durante 1 hora en irradiación de microondas. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) para producir el compuesto del título (90 mg, 94 %) en forma de un sólido incoloro.

(Ejemplo 144)

10 4-[(1R,2S)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 162]



(144a) (1R,2S)-5,5-Difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

15 El (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol preparado en el Ejemplo 143d se resolvió ópticamente con CHIRALPAK IA(Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 8:2) para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

(144b) 4-[(1R,2S)-5,5-Difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

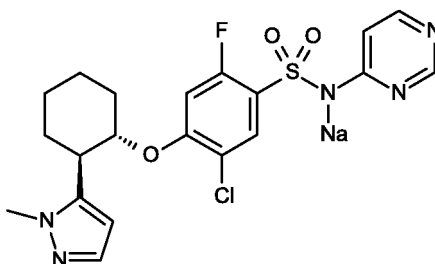
20 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,15 g, 0,34 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1R, 2S) -5, 5-difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (0,09 g, 0,28 mmol) preparado en el Ejemplo 144a, hidruro sódico (63 %; 10 mg, 0,34 mmol), DMF (1,8 ml) y agua(0,010 ml), para producir el compuesto del título (158,3 mg, 62 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

(144c) 4-[(1R,2S)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 143 g usando la 4-[(1R, 2S)-5,5-difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,15 g, 0,20 mmol) preparada en el Ejemplo 144b, trietilsilano (0,16 ml), ácido trifluoroacético (0,20 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (60 mg, 63 %) en forma de un sólido incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -23,1$ (c 1,01, DMSO).

30 (Ejemplo 145) Sal de Na de 5-cloro-2-fluoro-4-[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 163]



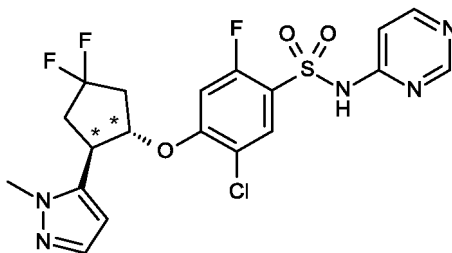
A una solución de la 5-cloro-2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,12 g, 0,26 mmol) preparada en el Ejemplo 122c en metanol (5,0 ml), se le añadió una solución 2 M de hidróxido sódico (0,13 ml, 0,262 mol). La solución de reacción se concentró y se criodesecó para producir el compuesto del título (123 mg, 98 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

5 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,42-2,01 (7H, m), 2,22-2,24 (1H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,40-4,41 (1H, m), 6,14 (1H, s), 6,69 (1H, d, J = 5,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,27 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,30 (1H, s).

(Ejemplo 146) 5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

10

[Fórmula 164]



(146a) 5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (274 mg, 0,600 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (101 mg, 0,500 mmol) preparado en el Ejemplo 107e, hidruro sódico (63 %; 29 mg, 0,750 mmol), DMF (2,0 ml) y agua (0,016 ml), para producir el compuesto del título (316 mg, 99 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,29-2,46 (2H, m), 2,72-2,93 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,79-3,87 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,71 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,20 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,24 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,37-6,40 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,17-7,18 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(146b)

25 5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

30 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (316 mg, 0,495 mmol) preparada en el Ejemplo 146a, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para producir el compuesto del título (237 mg, 98 %) en forma de un sólido incoloro.

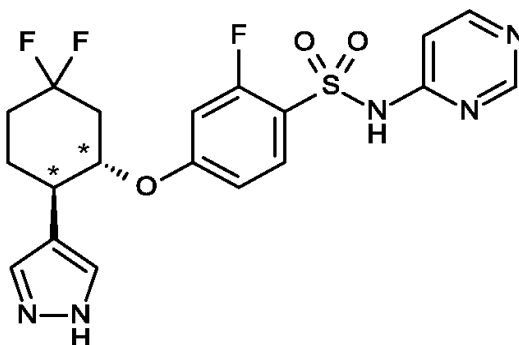
35 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 2,28-2,51 (2H, m), 2,72-2,79 (1H, m), 2,95-3,06 (1H, m), 3,81-3,90 (1H, m), 3,87 (3H, s), 5,00 (1H, c, J = 6,8 Hz), 6,31 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,93 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,00 (1H, s a), 7,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,24 (1H, s a), 8,52 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 488 [M+H]⁺.

(Ejemplo 147)

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

[Fórmula 165]



(147a) 4,4-Difluoro-1-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

A una solución de 4-yodo-1-(metoximetil)-1H-pirazol (Organic Letters, 2007, 9, 4947-4950; 1,40 g, 5,88 mmol) en THF (15 ml), se le añadió cloruro de isopropil magnesio (solución 2,0 M en THF; 3,8 ml, 7,64 mmol) con refrigeración en hielo. La solución de reacción se agitó durante 30 minutos con refrigeración en hielo. Después, se le añadió

5 4,4-difluorociclohexanona (2,30 g, 17,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7:3) para producir el compuesto del título (0,95 g, 66 %) en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,97-2,07 (6H, m), 2,19-2,32 (2H, m), 3,34 (3H, s), 5,36 (2H, s), 7,54 (1H, s), 7,56 (1H, s).

(147b) 4-(4,4-Difluorociclohex-1-en-1-il)-1-(metoximetil)-1H-pirazol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 99b usando el 4,4-difluoro-1-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (0,20 g, 0,81 mmol) preparado en el Ejemplo 147a, ácido

15 p-toluenosulfónico (14 mg, 0,081 mmol) y tolueno (5,0 ml), para producir el compuesto del título (0,18 g, 97 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,11-2,20 (2H, m), 2,57-2,70 (4H, m), 3,32 (3H, s), 5,36 (2H, s), 5,84-5,86 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,62 (1H, s).

(147c) (1S*,2R*)-5, 5-Difluoro-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 33b usando el 4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1-(metoximetil)-1H-pirazol (0,25 g, 1,09 mmol) preparado en el Ejemplo 147b, un complejo

20 de borano-THF (0,95 M; 2,50 ml, 2,41 mmol), tetrahidrato de perborato sódico (0,33 g, 2,18 mmol), THF (10 ml) y agua (10 ml), para producir el compuesto del título (0,13 g, 48 %) en forma de un aceite incoloro.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,70-1,90 (4H, m), 2,15-2,22 (1H, m), 2,48-2,59 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,66-3,71 (1H, m), 5,36 (2H, s), 7,49 (1H, s), 7,50 (1H, s).

(147d) 4-(((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (205 mg, 0,48 mmol) preparada en el Ejemplo 29a,

30 el (1S*,2R*)-5, 5-difluoro-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (0,10 g, 0,40 mmol) preparado en el Ejemplo 147c, hidruro sódico (63 %; 24 mg, 0,60 mmol) y DMF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (0,18 g, 69 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,88-2,01 (3H, m), 2,14-2,19 (1H, m), 2,24-2,29 (1H, m), 2,65-2,71 (1H, m), 2,86-2,94 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,25-4,31 (1H, m), 5,23 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,39-6,41 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 2,4, 11,7 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 1,5, 7,3 Hz), 7,38 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,91 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,43 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,76 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(147e) 4-(((1S*,2R*)-5, 5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

A una solución de la 4-(((1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,12 g, 0,19 mmol) preparada en el Ejemplo 147d y

40 trietilsilano (0,15 ml) en diclorometano (4,0 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (3,0 ml) a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se concentró, después se añadieron etanol (1,0 ml) y ácido clorhídrico 2 M (4,0 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después de dejar que se enfriara, la solución de reacción se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido recogido de este modo por filtración se purificó con cromatografía sobre gel de sílice

45 (diclorometano/metanol = 95:5) para producir el compuesto del título (40 mg, 48 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,73-1,81 (1H, m), 1,99-2,17 (4H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 2,94-2,99 (1H, m), 4,54

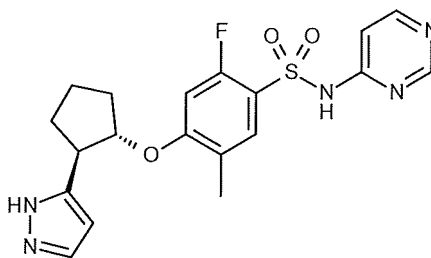
(1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 2,0, 12,2 Hz), 6,98 (1H, d, J = 5, Hz), 7,50 (2H,

s), 7,78 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,29 (1H, s a), 8,56 (1H, s), 12,70 (1H, s a).

EM (IEN)m/z: 454 [M+H]⁺.

50 (Ejemplo 148) 2-Fluoro-5-metil-4-(((1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 166]



(148a) 5-[(1R*,2S*)-2-(Benciloxi)ciclopentil]-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

5 A una solución del (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentanol (975 mg, 4,13 mmol) preparado en el Ejemplo 138a en DMF (20 ml), se le añadieron hidruro sódico (63 %; 236 mg, 6,19 mmol) y bromuro de bencilo (0,735 ml, 6,19 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica así obtenida se lavó dos veces con agua (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7:3) para producir el compuesto del título (1,15 g, 57 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un aceite incoloro.

(148b) 5-[(1R*, 2S*)-2-(Benciloxi)ciclopentil]-1H-pirazol

15 A una solución del 5-[(1R*,2S*)-2-(benciloxi)ciclopentil]-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (1,15 g, 3,52 mmol) preparada en el Ejemplo 148a en diclorometano (10 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (5,0 ml) a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó durante 12 horas. La solución de reacción se concentró y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) al residuo, seguido de la extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica así obtenida se lavó con una solución salina saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1) para producir el compuesto del título (840 mg, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,73-1,92 (4H, m), 2,02-2,10 (1H, m), 2,16-2,23 (1H, m), 3,16-3,21 (1H, m), 3,95 (1H, c, J = 6,4 Hz), 4,47 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,57 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,08 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,26-7,34 (5H, m), 7,48 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(148c) 5-[(1R,2S)-2-(Benciloxi)ciclopentil]-1H-pirazol

25 El 5-[(1R*,2S*)-2-(benciloxi)ciclopentil]-1H-pirazol preparado en el Ejemplo 148b se resolvió ópticamente con CHIRALPAK AD-H (Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 9:1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(148d) 3-[(1R,2S)-2-(Benciloxi)ciclopentil]-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

30 Una solución del 5-[(1R,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil]-1H-pirazol (322 mg, 1,33 mmol) preparado en el Ejemplo 148c, 3,4-dihidro-2H-pirano (0,728 ml, 7,98 mmol) e hidrato del ácido p-toluenosulfónico (50 mg, 0,266 mmol) en diclorometano (5,0 ml) se agitó durante 3 horas a reflujo. Después de dejar que se enfriara, la solución de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7:3) para producir el compuesto del título (402 mg, 93 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un aceite incoloro.

(148e) (1S,2R)-2-[1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentanol

35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 106b usando el 3-[(1R,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil]-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (403 mg, 1,23 mmol) preparado en el Ejemplo 148d, paladio sobre carbono (5 %; 400 mg) y etanol (20 ml) para producir el compuesto del título (265 mg, 91 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un aceite incoloro.

(148f) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-((1S,2R)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentil)oxi)bencenosulfonamida

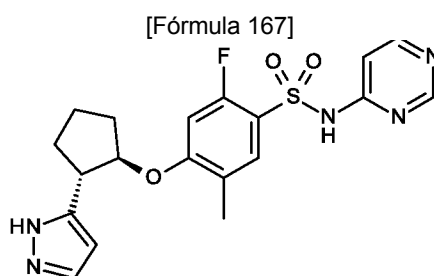
40 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (239 mg, 0,55 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1S,2R)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentanol (118 mg, 0,50 mmol) preparado en el Ejemplo 148e, hidruro sódico (63 %; 29 mg, 0,75 mmol), DMF (3,0 ml) y agua (0,016 ml), para producir el compuesto del título (267 mg, 82 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un sólido amorfo e incoloro.

45

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

5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-[[[(1S,2R)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentil]oxi]bencenosulfonamida (265 mg, 0,407 mmol) preparada en el Ejemplo 148f, trietilsilano (0,60 ml), ácido trifluoroacético (4,0 ml) y diclorometano (6,0 ml), para producir el compuesto del título (168 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro. $[\alpha]_D^{25}=60,5$ (c 1,02, DMSO).

(Ejemplo 149) 2-Fluoro-5-metil-4-[[[(1R,2S)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida



10 (149a) 5-[(1S,2R)-2-(Benciloxi)ciclopentil]-1H-pirazol

El 5- [(1R*,2S*)-2-(benciloxi)ciclopentil]-1H-pirazol preparado en el Ejemplo 148b se resolvió ópticamente con CHIRALPAK AD-H (Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 9:1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(149b) 3-[(1S,2R)-2-(Benciloxi)ciclopentil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 148d usando el 5-[(1S,2R)-2-(benciloxi)ciclopentil]-1H-pirazol (320 mg, 1,32 mmol) preparado en el Ejemplo 149a, 3,4-dihidro-2H-pirano (0,723 ml, 7,92 mmol), hidrato del ácido p-toluenosulfónico (50 mg, 0,266 mmol) y diclorometano (5,0 ml), para producir el compuesto del título (421 mg, 98 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un aceite incoloro.

20 (149c) (1R,2S)-2-[1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 106b usando el 3-[(1S,2R)-2-(benciloxi)ciclopentil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (419 mg, 1,28 mmol) preparada en el Ejemplo 149b, paladio sobre carbono (5 %; 400 mg) y etanol (20 ml), para producir el compuesto del título (269 mg, 89 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un aceite incoloro.

25 (149d) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-[[[(1R,2S)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentil]oxi]bencenosulfonamida

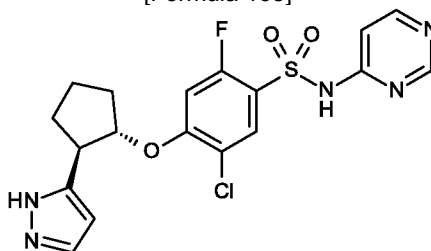
30 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (239 mg, 0,55 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1R,2S)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentanol (118 mg, 0,50 mmol) preparado en el Ejemplo 149c, hidruro sódico (63 %; 29 mg, 0,75 mmol), DMF (3,0 ml) y agua (0,016 ml), para producir el compuesto del título (227 mg, 70 %) como una mezcla diastereomérica en forma de un sólido amorfo e incoloro.

(149e) 2-Fluoro-5-metil-4-[[[(1R,2S)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-[[[(1R,2S)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentil]oxi]bencenosulfonamida (227 mg, 0,348 mmol) preparada en el Ejemplo 149d, trietilsilano (0,60 ml), ácido trifluoroacético (4,0 ml) y diclorometano (6,0 ml), para producir el compuesto del título (143 mg, 98 %) en forma de un sólido incoloro. $[\alpha]_D^{25}=-57,8$ (c 1,02, DMSO).

(Ejemplo 150) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 168]



(150a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-(((1S,2R)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentil]oxi)benzenosulfonamida

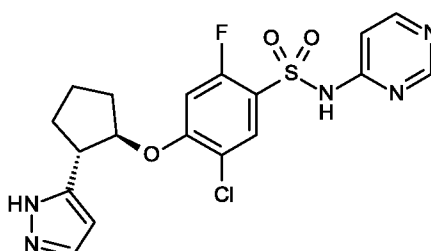
5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (251 mg, 0,55 mmol) preparada en el Ejemplo 20, el (1S,2R)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentanol (118 mg, 0,50 mmol) preparado en el Ejemplo 148e, hidruro sódico (63 %; 29 mg, 0,75 mmol), DMF (3,0 ml) y agua (0,016 ml), para producir el compuesto del título (281 mg, 84 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un sólido amorfo e incoloro.

10 (150b) 5-Cloro-2-fluoro-4-(((1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-(((1S,2R)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentil]oxi)benzenosulfonamida (281 mg, 0,418 mmol) preparada en el Ejemplo 150a, trietilsilano (0,60 ml), ácido trifluoroacético (4,0 ml) y diclorometano (6,0 ml), para producir el compuesto del título (182 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro. $[\alpha]_D^{25} = 65,0$ (c 1,05, DMSO).

(Ejemplo 151) 5-Cloro-2-fluoro-4-(((1R,2S)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 169]



20 (151a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-(((1R,2S)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentil]oxi)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (251 mg, 0,55 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1R,2S)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentanol (118 mg, 0,50 mmol) preparado en el Ejemplo 149c, hidruro sódico (63 %; 29 mg, 0,75 mmol), DMF (3,0 ml) y agua (0,016 ml), para producir el compuesto del título (287 mg, 85 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un sólido amorfo e incoloro.

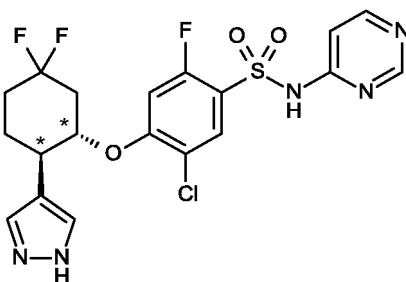
(151b) 5-Cloro-2-fluoro-4-(((1R,2S)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-(((1R,2S)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentil]oxi)benzenosulfonamida (287 mg, 0,427 mmol) preparada en el Ejemplo 151a, trietilsilano (0,60 ml), ácido trifluoroacético (4,0 ml) y diclorometano (6,0 ml), para producir el compuesto del título (185 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -52,1$ (c 1,04, DMSO).

(Ejemplo 152) 5-Cloro-4-(((1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

5-Cloro-4-(((1S*,2R*)-5,

[Fórmula 170]



(152a) 5-Cloro-4-(((1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,22 g, 0,48 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-5, 5-difluoro-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (0,10 g, 0,40 mmol) preparado en el Ejemplo 147c, hidruro sódico (63 %; 24 mg, 0,60 mmol) y DMF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (0,24 g, 87 %) en forma de un aceite incoloro.
- 10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,88-2,10 (3H, m), 2,17-2,31 (2H, m), 2,65-2,69 (1H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,21 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 5,21 (2H, s), 5,27 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,29 (1H, d, J = 10,7 Hz), 6,39-6,41 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,18-7,20 (2H, m), 7,47 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(152b)

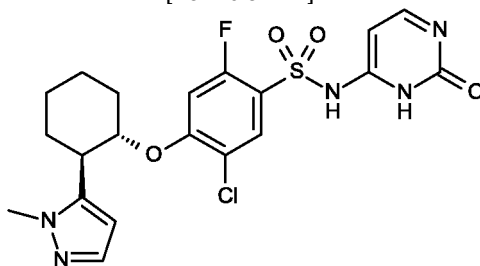
- 15 5-Cloro-4-(((1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 147e usando la 5-cloro-4-(((1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,20 g, 0,29 mmol) preparada en el Ejemplo 152a, trietilsilano (0,20 ml), diclorometano (2,0 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml), etanol (1,0 ml) y ácido clorhídrico 2 M (5,0 ml), para producir el compuesto del título (0,060 g, 42 %) en forma de un sólido incoloro.

- 20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,76-1,84 (1H, m), 2,00-2,19 (4H, m), 2,55-2,59 (1H, m), 3,01-3,05 (1H, m), 4,67 (1H, dt, J = 3,9, 9,3 Hz), 6,94 (1H, s a), 7,15 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,51 (2H, s), 7,81 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,23 (1H, s a), 8,56 (1H, s), 12,88 (1H, s a).
EM (IEN)m/z: 488 [M+H]⁺.

- 25 (Ejemplo 153) 5-Cloro-2-fluoro-4-(((1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi)-N-(2-oxo-2,3-dihidropirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 171]



(153a) 2-(Benciloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina

- 30 A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoropirimidin-4-amina (2,50 g, 9,50 mmol) preparada en el Ejemplo 95a y alcohol bencilico (1,97 ml, 19,0 mmol) en DMF (48 ml), se le añadió hidruro sódico (0,90 g, 23,7 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio (200 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica así obtenida se lavó dos veces con agua (200 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:2) para producir el compuesto del título (3,29 g, 99 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.
- 35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,79 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,44 (2H, s a), 5,37 (2H, s), 6,01 (1H, s a), 6,42 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,26-7,35 (3H, m), 7,45-7,47 (2H, m), 7,95 (1H, s a).

(153b) N-[2-(Benciloxi)pirimidin-4-il]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluorobencenosulfonamida

- 40 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 86a usando la

2-(benciloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (0,50 g, 1,42 mmol) preparada en el Ejemplo 153a, cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonilo (0,36 g, 1,57 mmol), bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1,0 M en THF; 1,71 ml, 1,71 mmol) y THF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (487,8 mg, 61 %) en forma de un sólido incoloro.

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,81 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,24 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,46-6,48 (2H, m), 6,81 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,02 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,33-7,41 (5H, m), 8,21 (1H, t, J = 7,3 Hz), 8,31 (1H, d, J = 5,9 Hz).

(153c) N-[2-(Benciloxi)pirimidin-4-il]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[1-(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]bencenosulfonamida

10 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-[2-(benciloxi)pirimidin-4-il]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluorobencenosulfonamida (0,49 g, 0,87 mmol) preparada en el Ejemplo 153b, el (1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,13 g, 0,69 mmol) preparado en el Ejemplo 122a, hidruro sódico (63 %; 0,030 g, 0,87 mmol), DMF (4,3 ml) y agua (0,030 ml), para producir el compuesto del título (479,7 mg, 77 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,36-1,68 (4H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,04-2,07 (1H, m), 2,18-2,20 (1H, m), 3,02-3,07 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,12-4,18 (1H, m), 5,16 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,41 (2H, m), 6,45 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,83 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,26-7,36 (6H, m), 7,96 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,24 (1H, d, J = 5,9 Hz).

(153d) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[1-(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2-oxo-2,3-dihidropirimidin-4-il)bencenosulfonamida

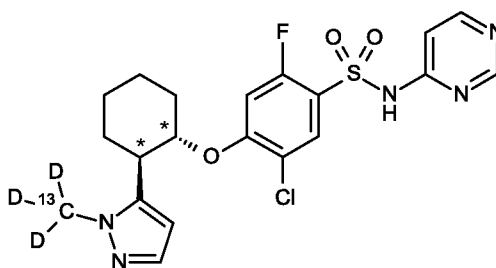
20 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 b usando la N-[2-(benciloxi)pirimidin-4-il]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[1-(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]-oxi]bencenosulfonamida (0,48 g, 0,66 mmol) preparada en el Ejemplo 153c, trietilsilano (1,6 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (6,6 ml), para producir el compuesto del título (285 mg, 89 %) en forma de un sólido incoloro.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,39-1,68 (4H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,05-2,08 (1H, m), 2,19-2,23 (1H, m), 3,02-3,07 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,18 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 6,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,42 (1H, s a), 6,50 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,56-7,58 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 7,3 Hz), 11,82 (1H, s a).

EM (IEN)m/z: 482 [M+H]⁺;
[α]_D²⁵ = -13,9 (c 1,00, DMSO).

30 (Ejemplo 154) 5-Cloro-2-fluoro-4-((1S*,2R*)-2-[1-(¹³C, ²H₃)metil-1H-pirazol-5-il]ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 172]



(154a) 1-(¹³C, ²H₃) Metil-1H-pirazol

35 A una solución de yodo (¹³C, ²H₃)metano (5,00 g, 34,2 mmol) y 1H-pirazol (2,16 g, 31,7 mmol) en THF (20 ml), hidruro sódico (63 %; 1,32 g, 34,5 mmol) se añadió con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de metileno (200 ml), el material insoluble resultante se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título (1,27 g, 47 %) en bruto en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,25 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,35-7,36 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 1,5 Hz).

40 (154b) (1S*,2R*)-2-[1-(¹³C, ²H₃) metil-1H-pirazol-5-il]ciclohexanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 4a usando el 1-(¹³C, ²H₃)metil-1H-pirazol (1,27 g, 14,8 mmol) preparado en el Ejemplo 154a, N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (2,21 ml, 14,8 mmol), butillitio (solución 2,69 M en hexano; 6,41 ml, 17,2 mmol), óxido de ciclohexeno (1,79 ml, 17,7 mmol) y THF (30 ml), para producir el compuesto del título (1,29 g, 48 %) en forma de un aceite de color amarillo.

45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,30-1,46 (4H, m), 1,75-1,91 (4H, m), 2,10-2,13 (1H, m), 2,57-2,62 (1H, m), 3,61-3,65 (1H, m), 6,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,5 Hz).

(154c) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-((1S*,2R*)-2-[1-(¹³C, ²H₃)metil-1H-pirazol-5-il]ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (3,19 g, 7,00 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-2-[1-(¹³C, 2H₃) metil-1H-pirazol-5-il]ciclohexanol (1,29 g, 7,0 mmol) preparada en el Ejemplo 154b, hidruro sódico (63 %; 0,32 g, 8,40 mmol), DMF (20 ml) y agua (0,13 ml), para producir el compuesto del título (2,70 g, 62 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,39-1,67 (4H, m), 1,85-1,97 (2H, m), 2,04-2,10 (1H, m), 2,18-2,23 (1H, m), 3,02-3,08 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,09-4,17 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,44 (3H, m), 7,17-7,22 (2H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, d, J = 0,78 Hz).

(154d)

5-Cloro-2-fluoro-4-((1S*,2R*)-2-[1-(¹³C, ²H₃) metil-1H-pirazol-5-il]ciclohexil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-((1S*,2R*)-2-[1-(¹³C, ²H₃) metil-1H-pirazol-5-il]ciclohexil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (2,70 g, 4,35 mmol) preparada en el Ejemplo 154c, trietilsilano (2,00 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (20 ml), para producir el compuesto del título (0,904 g, 44 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,39-1,69 (4H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,05-2,08 (1H, m), 2,17-2,22 (1H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 4,11-4,16 (1H, m), 6,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,47 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,23 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,39 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,79 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 468[M-H]⁻.

(Ejemplo

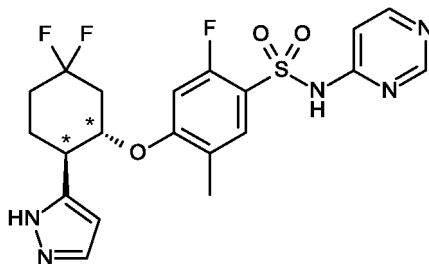
155)

4-((1S*,2R*)

-5,

5-Difluoro-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 173]



(155a) 1-[(2-Metoxietoxi)metil]-1H-pirazol

A una solución de 1H-pirazol (13,6 g, 200 mmol) y N,N-diisopropiletamina (68 ml, 400 mmol) en diclorometano (150 ml), se le añadió cloruro de 2-metoxietoximetilo (24,9 ml, 220 mmol) con refrigeración en hielo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (500 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción tres veces con diclorometano (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1) para producir el compuesto del título (29,9 g, 96 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,36 (3H, s), 3,48-3,50 (2H, m), 3,63-3,64 (2H, m), 5,52 (2H, s), 6,35 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(155b) (1S*,2R*,5R*)-5-(Benciloxi)-2-[1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il]ciclohexanol

A una solución del 1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol (3,13 g, 20,1 mmol) preparado en el Ejemplo 155a en THF (30 ml), se le añadieron butillitio (solución 2,69 M en hexano; 7,46 ml, 20,1 mmol) y un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (6,30 ml, 50,1 mmol) en este orden a -78 °C. La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Después, se le añadió (1S*,3R*,6R*)-3-(benciloxi)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1997, 657; 3,41 g, 16,7 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 5 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (100 ml), seguido de la extracción tres veces con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) para producir el compuesto del título (3,00 g, 55 %) en forma de una mezcla (3,00 g, 55 %) con (1S*,2R*,4S*)-4-(benciloxi)-2-[1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il]ciclohexanol.

(155c) Benzoato de (1S*,2R*,5R*)-5-(Benciloxi)-2-[1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il]ciclohexilo

A una solución de la mezcla (2,99 g, 8,30 mmol) de (1S*,2R*,5R*)-5-(benciloxi)-2-[1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il]ciclohexanol y (1S*,2R*,4S*)-4-(benciloxi)-2-[1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il]ciclohexanol preparada en el Ejemplo 155b, trietilamina (4,62 ml, 33,2 mmol) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (203 mg, 1,66 mmol) en dicloroetano (30 ml), se le añadió cloruro de benzoilo (1,93 ml, 16,6 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 5 horas con calentamiento a reflujo. A la solución de reacción, se le añadió agua (100 ml) y una fase orgánica se extrajo

y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 1:9) para producir el compuesto del título (2,72 g, 71 %) en forma de una mezcla (2,72 g, 71 %) con benzoato de (1R*,2R*,4S*)-4-(benciloxi)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo.

5 (155d) Benzoato de (1S*,2R*,5R*)-5-Hidroxi-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo

Una solución de la mezcla (2,72 g, 5,84 mmol) de benzoato de (1S*,2R*,5R*)-5-(benciloxi)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo y benzoato de (1R*,2R*,4S*)-4-(benciloxi)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo preparada en el Ejemplo 155c y paladio sobre carbono (5%; 3,00 g) en etanol (20 ml) se agitó a 50 °C durante 11 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) para producir el compuesto del título (1,06 g, 48 %) en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,69-1,80 (2H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 2,06-2,13 (1H, m), 2,34-2,39 (1H, m), 3,26-3,31 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,42-3,51 (2H, m), 3,55-3,65 (2H, m), 4,36 (1H, s), 5,45 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,59 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 5,77 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,24 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,35-7,38 (3H, m), 7,51 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,82-7,84 (2H, m).

También, se obtuvo un subproducto, benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo (825 mg, 38 %) en forma de un aceite incoloro.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,56-1,68 (3H, m), 2,12-2,35 (3H, m), 3,34-3,38 (1H, m), 3,38 (3H, s), 3,42-3,51 (2H, m), 3,53-3,64 (2H, m), 3,86-3,92 (1H, m), 5,16 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 5,42 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,76 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,35-7,38 (3H, m), 7,51 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,81-7,82 (2H, m).

(155e) Benzoato de (1S*,2R*)-2-{1-[(2-Metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}-5-oxociclohexilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 107c usando el benzoato de (1S*,2R*,5R*)-5-hidroxi-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo (1,06 g, 2,83 mmol) preparado en el Ejemplo 155d, reactivo de Dess-Martin (1,80 g, 4,25 mmol) y diclorometano (40 ml), para producir el compuesto del título (945 mg, 90 %) en forma de un aceite incoloro.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,89-1,98 (1H, m), 2,36-2,67 (4H, m), 3,04 (1H, ddd, J = 1,5, 4,9, 14,6 Hz), 3,36 (3H, s), 3,43-3,53 (2H, m), 3,57-3,71 (3H, m), 5,48-5,53 (1H, m), 5,52 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,82 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,24 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,38-7,43 (3H, m), 7,54 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,85-7,87 (2H, m).

30 (155f) Benzoato de (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 106c usando el benzoato de (1S*,2R*)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}-5-oxociclohexilo (940 mg, 2,52 mmol) preparado en el Ejemplo 155e, trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (2,66 ml, 15,1 mmol) y diclorometano (10 ml), para producir el compuesto del título (465 mg, 43 %) en forma de un aceite incoloro.

35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,80-2,29 (5H, m), 2,74-2,81 (1H, m), 3,31-3,34 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,40-3,51 (2H, m), 3,53-3,65 (2H, m), 5,41 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 5,44 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,76 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,36-7,39 (3H, m), 7,53 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,81-7,83 (2H, m).

(155 g) (1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 107e usando el benzoato de (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo (463 mg, 1,17 mmol) preparado en el Ejemplo 155f, carbonato potásico (16 mg, 0,117 mmol) y metanol (10 ml), para producir el compuesto del título (307 mg, 90 %) en forma de un aceite incoloro.

40 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,71-1,99 (4H, m), 2,15-2,21 (1H, m), 2,56-2,63 (1H, m), 2,73-2,79 (1H, m), 2,87-2,92 (1H, m), 3,30 (3H, s), 3,44-3,46 (2H, m), 3,59-3,68 (2H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 5,53 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,65 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 1,5 Hz).

(155h) 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (261 mg, 0,60 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol (145 mg, 0,50 mmol) preparado en el Ejemplo 155 g, hidruro sódico (63%; 29,0 mg, 0,75 mmol), DMF (8,0 ml) y agua (0,016 ml), para producir el compuesto del título (280 mg, 79 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

50 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,84-2,04 (3H, m), 1,98 (3H, s), 2,12-2,18 (1H, m), 2,25-2,31 (1H, m), 2,68-2,74 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,39-3,45 (2H, m), 3,47-3,55 (2H, m), 3,65-3,69 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,41 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 5,23 (2H, s), 5,44 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,83 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,10 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,38-6,44 (3H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 1,5, 5,9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,43 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,76 (1H, s).

(155i) 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

A una solución de la 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (265 mg, 0,376 mmol) preparada en el Ejemplo 155h y trietilsilano (0,50 ml) en dicloroetano (5,0 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (5,0 ml) a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se concentró, después se añadieron metanol (15 ml) y ácido clorhídrico 6 M (5,0 ml) se añadieron al residuo y la solución de reacción se agitó durante 5 horas con calentamiento a reflujo. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (50 ml), seguido de la extracción cinco veces con un disolvente mixto de diclorometano/metanol (10:1) (50 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 10:1) para producir el compuesto del título (125 mg, 71 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,78-1,86 (1H, m), 2,00-2,23 (4H, m), 2,00 (3H, s), 2,55-2,63 (1H, m), 3,15-3,20 (1H, m), 3,74-3,78 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,88 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,00 (1H, s a), 7,47 (1H, s a), 7,62 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,31 (1H, s a), 8,57 (1H, s a), 12,60 (1H, s a).

EM (IEN)m/z: 468 [M+H]⁺.

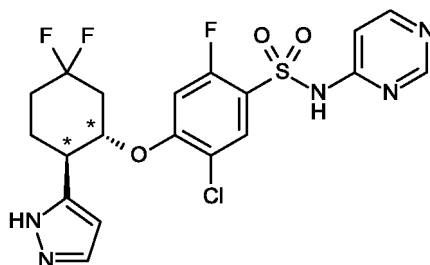
(Ejemplo

156)

5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-5,

5-difluoro-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 174]



(156a) 5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxil-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (129 mg, 0,283 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol (68 mg, 0,236 mmol) preparado en el Ejemplo 155 g, hidruro sódico (63 %; 13,0 mg, 0,354 mmol), DMF (5,0 ml) y agua (0,008 ml), para producir el compuesto del título (105 mg, 61 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,87-2,16 (4H, m), 2,26-2,32 (1H, m), 2,66-2,70 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,40-3,53 (4H, m), 3,65-3,69 (1H, m), 3,76 (6H, s), 4,39 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 5,20 (2H, s), 5,41 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,02 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,38-6,40 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,47 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,79 (1H, s).

(156b)

5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 155i usando la 5-cloro-4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxil-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (105 mg, 0,145 mmol) preparada en el Ejemplo 156a, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (3,0 ml), diclorometano (3,0 ml), ácido clorhídrico 6 M (5,0 ml) y metanol (15 ml), para producir el compuesto del título (29 mg, 41 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,80-1,87 (1H, m), 1,99-2,28 (4H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 3,18-3,22 (1H, m), 4,86-4,91 (1H, m), 6,18 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,95 (1H, s a), 7,13 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,47 (1H, s a), 7,79 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,24 (1H, s a), 8,56 (1H, s a), 12,51 (1H, s a).

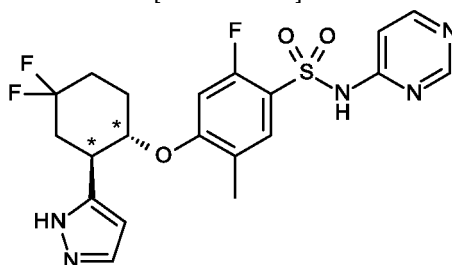
EM (IEN)m/z: 488 [M+H]⁺.

(Ejemplo

157)

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

[Fórmula 175]



(157a) Benzoato de (1S*,2R*)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}-4-oxociclohexilo

5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 107c usando el subproducto benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo (825 mg, 2,20 mmol) del Ejemplo 155d, reactivo de Dess-Martin (1,40 g, 3,31 mmol) y diclorometano (10 ml), para producir el compuesto del título (688 mg, 83 %) en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,09-2,17 (1H, m), 2,25-2,32 (1H, m), 2,54-2,66 (2H, m), 2,71-2,77 (1H, m), 2,94 (1H, dd, J = 5,9, 15,1 Hz), 3,33 (3H, s), 3,43-3,50 (2H, m), 3,58-3,69 (2H, m), 3,95 (1H, c, J = 6,4 Hz), 5,54 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,55-5,58 (1H, m), 5,79 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,20 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,44-7,47 (3H, m), 7,59 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,97-7,99 (2H, m).

(157b) Benzoato de (1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo

15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 106c usando el benzoato de (1S*,2R*)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}-4-oxociclohexilo (686 mg, 1,84 mmol) preparado en el Ejemplo 157a, trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (1,94 ml, 11,1 mmol) y diclorometano (10 ml), para producir el compuesto del título (547 mg, 75 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,87-2,13 (3H, m), 2,25-2,32 (2H, m), 2,51-2,57 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,47-3,56 (3H, m), 3,60-3,68 (2H, m), 5,26 (1H, dt, J = 3,4, 10,7 Hz), 5,44 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,75 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,36-7,39 (3H, m), 7,53 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,82-7,84 (2H, m).

20 (157c) (1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 107e usando el benzoato de (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo (547 mg, 1,39 mmol) preparado en el Ejemplo 157b, carbonato potásico (19 mg, 0,139 mmol) y metanol (10 ml), para producir el compuesto del título (404 mg, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,75-1,81 (1H, m), 1,85-2,03 (2H, m), 2,12-2,26 (2H, m), 2,31-2,38 (1H, m), 3,18-3,24 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,43-3,51 (2H, m), 3,60-3,73 (3H, m), 5,53 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,61 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,22 (1H, s), 7,51 (1H, s).

(157d) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxil-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

30 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (785 mg, 1,81 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol (404 mg, 1,39 mmol) preparado en el Ejemplo 157c, hidruro sódico (63 %; 79,0 mg, 2,08 mmol), DMF (6,0 ml) y agua (0,045 ml), para producir el compuesto del título (358 mg, 36 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,82-2,14 (3H, m), 2,00 (3H, s), 2,22-2,31 (2H, m), 2,47-2,56 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,44-3,54 (2H, m), 3,64-3,73 (3H, m), 3,75 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,32 (1H, dt, J = 3,4, 10,3 Hz), 5,24 (2H, s), 5,44 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,81 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,38-6,44 (3H, m), 7,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,43 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,76 (1H, s).

(157e)

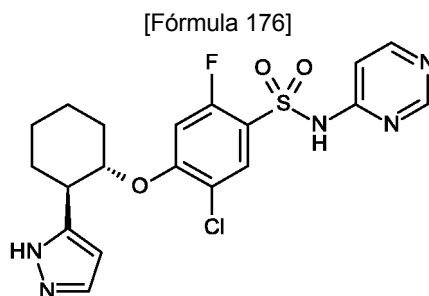
40 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxil]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 155i usando la 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxil-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (356 mg, 0,504 mmol) preparada en el Ejemplo 157d, trietilsilano (0,50 ml), ácido trifluoroacético (5,0 ml), diclorometano (5,0 ml), ácido clorhídrico 6 M (5,0 ml) y metanol (15 ml), para producir el compuesto del título (155 mg, 66 %) en forma de un sólido incoloro.

45 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,60-1,67 (1H, m), 1,98 (3H, s), 2,10-2,36 (5H, m), 3,20-3,26 (1H, m), 4,69-4,74 (1H, m), 6,11 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,00-7,02 (2H, m), 7,45 (1H, s a), 7,59 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,35 (1H, s a), 8,58 (1H, s a), 12,59 (1H, s a).

EM (IEN)m/z: 468 [M+H]⁺.

(Ejemplo 158) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida



(158a) (1S*,2R*)-2-{1-[(2-Metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol

- 5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 155b usando el 1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol (2,00 g, 12,8 mmol) preparado en el Ejemplo 155a, butillitio (solución 2,69 M en hexano; 4,76 ml, 12,8 mmol), un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (2,68 ml, 21,3 mmol), óxido de ciclohexeno (1,05 g, 10,7 mmol) y THF (100 ml), para producir el compuesto del título (1,64 g, 60 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,30-1,48 (4H, m), 1,73-2,13 (3H, m), 2,11-2,13 (1H, m), 2,77-2,82 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,45-3,47 (2H, m), 3,57-3,68 (4H, m), 5,52 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,64 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,18 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,48 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(158b) (1S,2R)-2-{1-[(2-Metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol

- 15 El (1S*,2R*)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol preparado en el Ejemplo 158a se resolvió ópticamente con CHIRALFLASH IC (Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 1:1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(158c) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 20 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (280 mg, 0,614 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S,2R)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol (104 mg, 0,409 mmol) preparado en el Ejemplo 158b, hidruro sódico (63 %; 18,7 mg, 0,491 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (242 mg, 86 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,43-1,69 (4H, m), 1,84-1,95 (2H, m), 2,08-2,21 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,43-3,55 (4H, m), 3,65-3,70 (1H, m), 3,76 (6H, s), 4,17 (1H, dt, J = 3,9, 10,2 Hz), 5,21 (2H, s), 5,40 (1H, d, J = 11,3 Hz), 6,05 (1H, d, J = 11,3 Hz), 6,10 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,37-6,40 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,16-7,19 (1H, m), 7,22 (1H, dd, J = 1,6, 6,3 Hz), 7,38 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,91 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, d, J = 0,8 Hz).

(158d)

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

- 30 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (154 mg, 0,223 mmol) preparada en el Ejemplo 158c, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (120 mg, 99 %) en forma de un aceite incoloro.

- 35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,43-1,67 (4H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,08-2,21 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,42-3,45 (4H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 4,17 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 5,38 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,04 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,11 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,25 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,37 (1H, s), 7,93 (1H, dd, J = 2,0, 7,3 Hz), 8,37-8,39 (1H, m), 8,80 (1H, s).

(158e) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

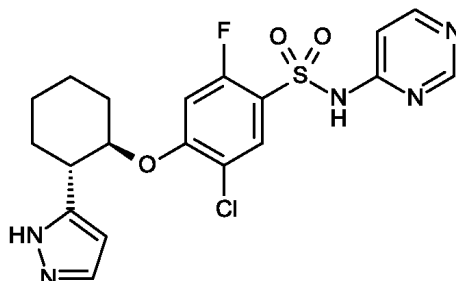
- 40 Una solución de la 5-cloro-2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (120 mg, 0,222 mmol) preparada en el Ejemplo 158d en HCl 6 M (5,0 ml) y metanol (4,0 ml) se agitó durante 5 horas con calentamiento a reflujo. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 85:15) para producir el compuesto del título (80,0 mg, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 45 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,43-1,65 (3H, m), 1,74-1,93 (3H, m), 2,07-2,09 (1H, m), 2,27-2,29 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 4,61 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 6,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,06 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,13 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,38 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,68 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 452 [M+H]⁺;
 $[\alpha]_D^{25} = -2,61$ (c 0,998, DMSO).

(Ejemplo 159) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1R, 2S)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 177]



5

(159a) (1R,2S)-2-{1-[(2-Metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol

El (1S*,2R*)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol preparado en el Ejemplo 158a se resolvió ópticamente con CHIRALFLASH IC (Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 1:1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

10 (159b) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1R,2S)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (296 mg, 0,649 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1R,2S)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol (110 mg, 0,432 mmol) preparado en el Ejemplo 159a, hidruro sódico (63 %; 19,8 mg, 0,520 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (188 mg, 63 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

15

(159c)
 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1R,2S)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

20 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1R,2S)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (188 mg, 0,272 mmol) preparada en el Ejemplo 159b, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para producir el compuesto del título (139 mg, 95 %) en forma de un aceite incoloro.

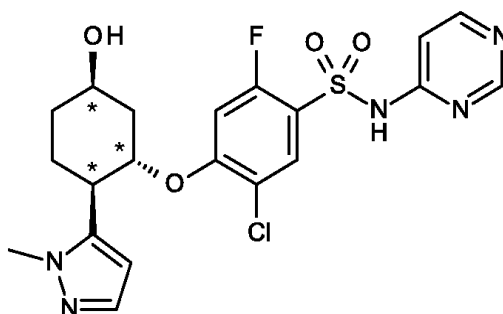
25 (159d) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1R,2S)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 158e usando la 5-cloro-2-fluoro-4-[[[(1R,2S)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (139 mg, 0,257 mmol) preparada en el Ejemplo 159c, 6 M HCl (5,0 ml) y metanol (4,0 ml), para producir el compuesto del título (101 mg, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

30 $[\alpha]_D^{25} = -2,52$ (c 1,05, DMSO).

(Ejemplo 160) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*,5R*)-5-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 178]



(160a) (1S*,2R*,5R*)-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 4a usando el 1-metilpirazol (500 mg, 6,09 mmol), n-butilitio (solución 2,69 M en hexano, 2,37 ml, 6,37 mmol), terc-butil (dimetil) [(1S*,3R*,6R*)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ilo]xilano (J. Pharm. Pharmacol., 49, 835-842, 1997; 1,32 g, 5,78 mmol) y THF (30 ml), para producir el compuesto del título (932 mg, 52 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,06 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,48-1,76 (3H, m), 1,87-2,14 (3H, m), 2,56-2,62 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,03-4,08 (1H, m), 4,24-4,26 (1H, m), 6,11 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(160b) 4-[[[(1S*,2R*,5R*)-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (91,6 mg, 0,201 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S*,2R*,5R*)-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (52,0 mg, 0,167 mmol) preparado en el Ejemplo 160a, hidruro sódico (63 %, 9,6 mg, 0,252 mmol) y DMF (1,0 ml), para producir el compuesto del título (59,0 mg, 47 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,10 (6H, s), 0,96 (9H, s), 1,61-1,66 (2H, m), 1,82-1,88 (2H, m), 2,14-2,25 (2H, m), 3,04-3,08 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,30-4,32 (1H, m), 4,62 (1H, dt, J = 3,9, 10,7 Hz), 5,18 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,25 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,41 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,18-7,20 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(160c)

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

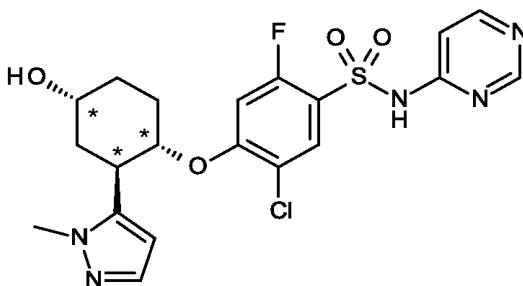
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 4-[[[(1S*,2R*,5R*)-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (59,0 mg, 0,0791 mmol) preparada en el Ejemplo 160b, trietilsilano (0,050 ml), ácido trifluoroacético (0,50 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (9,5 mg, 25 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,70-1,92 (4H, m), 2,10-2,19 (1H, m), 2,33-2,35 (1H, m), 3,17-3,22 (1H, m), 3,91 (3H, s), 4,28-4,30 (1H, m), 4,75 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 6,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,93 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,01 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,91 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,25 (1H, s), 8,53 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 482 [M+H]⁺.

(Ejemplo 161) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 179]



(161a) (1S*,2R*,4R*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 4a usando 1-metilpirazol (500 mg, 6,09 mmol), n-butilitio (solución 2,69 M en hexano, 2,37 ml, 6,37 mmol), terc-butil (dimetil) [(1R*,3R*,6S*)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ilo]xilano (J. Pharm. Pharmacol., 49, 835-842, 1997; 1,32 g, 5,78 mmol) y THF (30 ml), para producir el compuesto del título (1,23 g, 69 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,06 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,93 (9H, s), 1,49-1,61 (3H, m), 1,78-1,97 (3H, m), 3,18-3,23 (1H, m), 3,64-3,68 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,05-4,07 (1H, m), 6,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,5 Hz).

(161b) 4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (91,6 mg, 0,201 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S*,2R*,4R*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (52,0 mg, 0,167 mmol) preparado en el Ejemplo 161a, hidruro sódico (63 %, 9,6 mg, 0,252 mmol) y DMF (1,0 ml), para producir

el compuesto del título (90,0 mg, 72 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,08 (3H, s), 0,09 (3H, s), 0,94 (9H, s), 1,60-2,09 (6H, m), 3,58-3,63 (1H, m), 3,76 (6H, s), 3,93 (3H, s), 4,13-4,17 (2H, m), 5,21 (2H, s), 5,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,38-6,41 (2H, m), 6,45 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,21 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 1,0, 5,9 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(161c) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 120c usando la 4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (90,0 mg, 0,120 mmol) preparada en el Ejemplo 161b, fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF; 0,241 ml, 0,241 mmol) y THF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (65,3 mg, 86 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,83-2,17 (6H, m), 3,59-3,65 (1H, m), 3,76 (6H, s), 3,95 (3H, s), 4,14-4,19 (1H, m), 4,23-4,26 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,38-6,40 (2H, m), 6,43 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,18 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 1,0, 5,9 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, s).

(161d)

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

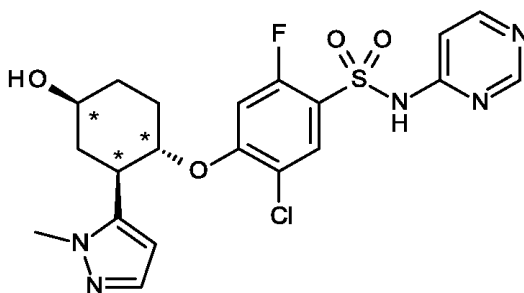
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (65,3 mg, 0,103 mmol) preparada en el Ejemplo 161c, trietilsilano (0,050 ml), ácido trifluoroacético (0,50 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (32,6 mg, 71 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,77-2,04 (6H, m), 3,56-3,61 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,10-4,13 (1H, m), 4,51-4,56 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,00 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,90 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,25 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,53 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 482 [M+H]⁺.

(Ejemplo 162) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 180]



(162a) Benzoato de (1S*,2R*,4R*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 107a usando el (1S*,2R*,4R*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (1,07 g, 3,45 mmol) preparado en el Ejemplo 161a, trietilamina (2,88 ml, 20,7 mmol), cloruro de benzoilo (2,00 ml, 17,2 mmol) y diclorometano (10 ml), para producir el compuesto del título (1,30 g, 91 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,09 (3H, s), 0,10 (3H, s), 0,96 (9H, s), 1,67-1,75 (2H, m), 1,83-1,87 (1H, m), 1,95-2,05 (3H, m), 3,52-3,58 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,12-4,14 (1H, m), 5,11-5,16 (1H, m), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,38 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,51 (1H, tt, J = 1,5, 7,3 Hz), 7,85-7,87 (2H, m).

(162b) Benzoato de (1S*,2R*,4R*)-4-Hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 120c usando el benzoato de (1S*,2R*,4R*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (1,30 g, 3,14 mmol) preparado en el Ejemplo 162a, fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF; 9,42 ml, 9,42 mmol) y THF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (867 mg, 92 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,78-2,12 (6H, m), 3,53-3,58 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,22-4,25 (1H, m), 5,11-5,16 (1H, m), 6,08 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,39 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,52 (1H, tt, J = 1,5, 7,3 Hz), 7,86-7,88 (2H, m).

m).

(162c) Benzoato de (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-oxociclohexilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 107c usando el benzoato de (1S*,2R*,4R*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (439 mg, 1,46 mmol) preparado en el Ejemplo 162b, reactivo de Dess-Martin (1,24 g, 2,92 mmol) y diclorometano (10 ml), para producir el compuesto del título (430 mg, 99 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,10-2,16 (1H, m), 2,20-2,27 (1H, m), 2,54-2,59 (1H, m), 2,63-2,67 (1H, m), 2,76-2,82 (1H, m), 2,90-2,94 (1H, m), 3,79 (1H, c, J = 5,9 Hz), 4,00 (3H, s), 5,42-5,45 (1H, m), 6,10 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,48 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,61 (1H, tt, J = 1,0, 7,8 Hz), 8,02-8,04 (2H, m).

10 (162d) Benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-Hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

A una solución del benzoato de (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-oxociclohexilo (430 mg, 1,44 mmol) preparada en el Ejemplo 162c en etanol (7,0 ml), se le añadió borohidruro sódico (164 mg, 4,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua (10 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica así obtenida se lavó dos veces con agua (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía de fase inversa (COLUMNNA YMC HPLC, YMC-Pack ODS-A; metanol/agua = 6:4) para producir el compuesto del título (293 mg, 69 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,59-1,70 (3H, m), 2,12-2,29 (3H, m), 3,07-3,13 (1H, m), 3,82-3,86 (1H, m), 3,86 (3H, s), 5,08-5,13 (1H, m), 6,10 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,38 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,51 (1H, tt, J = 1,5, 7,3 Hz), 7,82-7,84 (2H, m).

(162e) Benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

A una solución del benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (293 mg, 0,976 mmol) preparada en el Ejemplo 162d y 2,6-lutidina (0,136 ml, 1,17 mmol) en diclorometano (5,0 ml), se le añadió trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,269 ml, 1,17 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua (10 ml), seguido de la extracción con diclorometano (50 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4:1) para producir el compuesto del título (367 mg, 91 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,08 (3H, s), 0,09 (3H, s), 0,90 (9H, s), 1,60-1,76 (3H, m), 2,00-2,05 (1H, m), 2,10-2,15 (1H, m), 2,24-2,28 (1H, m), 3,06-3,11 (1H, m), 3,76-3,83 (1H, m), 3,87 (3H, s), 5,09 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 6,11 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,38 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,51 (1H, tt, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,82-7,84 (2H, m).

(162f) (1S*,2R*,4S*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

Una solución del benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (367 mg, 0,885 mmol) preparada en el Ejemplo 162e y carbonato potásico (245 mg, 1,77 mmol) en metanol (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica así obtenida se lavó dos veces con agua (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:2) para producir el compuesto del título (187 mg, 68 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,06 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,88 (9H, s), 1,50-1,61 (3H, m), 1,96-2,06 (3H, m), 2,65-2,71 (1H, m), 3,57-3,62 (1H, m), 3,69-3,76 (1H, m), 3,83 (3H, s), 6,07 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,37 (1H, s).

(162g) 4-[[[(1S*,2R*,4S*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (152 mg, 0,333 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S*,2R*,4S*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (94,0 mg, 0,303 mmol) preparada en el Ejemplo 162f, hidruro sódico (63 %; 17,3 mg, 0,454 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (81,5 mg, 36 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,08 (3H, s), 0,09 (3H, s), 0,89 (9H, s), 1,50-1,82 (3H, m), 2,01-2,18 (3H, m), 3,15-3,20 (1H, m), 3,76 (6H, s), 3,79-3,84 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,10-4,16 (1H, m), 5,19 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,23 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,38-6,40 (3H, m), 7,17-7,21 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,79 (1H, s).

(162h) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 120c usando la 4-[[[(1S*,2R*,4S*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-

-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (81,5 mg, 0,109 mmol) preparada en el Ejemplo 162 g, fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF; 0,218 ml, 0,218 mmol) y THF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (66,5 mg, 89 %) en forma de un aceite incoloro.

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,49-1,79 (3H, m), 2,14-2,28 (3H, m), 3,16-3,21 (1H, m), 3,76 (6H, s), 3,86-3,92 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,11-4,18 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,42 (3H, m), 7,17-7,21 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,79 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(162i)

5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

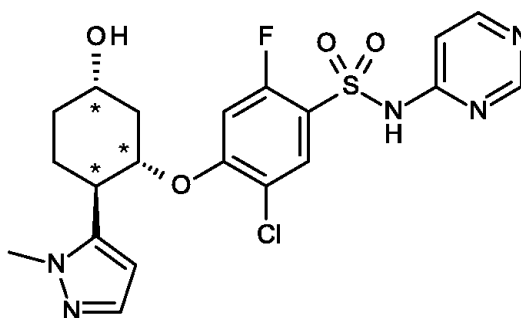
10 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (66,5 mg, 0,0975 mmol) preparada en el Ejemplo 162h, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (39,2 mg, 83 %) en forma de un sólido incoloro.

15 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,56-1,77 (3H, m), 2,06-2,22 (3H, m), 3,79-3,85 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,50-4,55 (1H, m), 4,81-4,89 (1H, m), 6,18 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,95-7,00 (2H, m), 7,26 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,90 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,25 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,52 (1H, s).

EM (IEN)m/z: 482 [M+H]⁺.

20 (Ejemplo 163) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*,5S*)-5-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 181]



(163a) Benzoato de (1S*,2R*,5R*)-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 107a usando el (1S*,2R*,5R*)-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (774 mg, 2,49 mmol) preparada en el Ejemplo 160a, trietilamina (2,08 ml, 14,9 mmol), cloruro de benzoílo (1,45 ml, 12,6 mmol) y diclorometano (8,0 ml), para producir el compuesto del título (739 mg, 72 %) en forma de un aceite incoloro.

30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,09 (3H, s), 0,14 (3H, s), 0,96 (9H, s), 1,58-1,68 (2H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,07-2,15 (1H, m), 2,29-2,33 (1H, m), 2,97-3,02 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,27-4,30 (1H, m), 5,56 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 6,12 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,37 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,50 (1H, tt, J = 1,5, 7,3 Hz), 7,84-7,86 (2H, m).

(163b) Benzoato de (1S*,2R*,5R*)-5-Hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 120c usando el benzoato de (1S*,2R*,5R*)-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (739 mg, 1,78 mmol) preparado en el Ejemplo 163a, fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF; 5,34 ml, 5,34 mmol) y THF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (517 mg, 97 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,67-1,80 (2H, m), 1,87-1,96 (2H, m), 2,08-2,16 (1H, m), 2,35-2,39 (1H, m), 3,04 (1H, dt, J = 2,9, 10,3 Hz), 3,90 (3H, s), 4,35 (1H, s a), 5,55 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 6,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,34-7,39 (3H, m), 7,51 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz).

(163c) Benzoato de (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-oxociclohexilo

40 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 107c usando el benzoato de (1S*,2R*,5R*)-5-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (517 mg, 1,72 mmol) preparado en el Ejemplo 163b, reactivo de Dess-Martin (1,46 g, 3,44 mmol) y diclorometano (10 ml), para producir el compuesto del título (441 mg, 86 %) en forma de un sólido incoloro.

45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,97-2,06 (1H, m), 2,31-2,37 (1H, m), 2,52-2,59 (1H, m), 2,62-2,69 (2H, m), 3,02-3,06 (1H, m), 3,46 (1H, dt, J = 4,4, 9,3 Hz), 3,98 (3H, s), 5,47 (1H, dt, J = 5,4, 8,8 Hz), 6,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,40-7,43 (3H, m), 7,56 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,88-7,90 (2H, m).

(163d) Benzoato de (1S*,2R*,5S*)-5-Hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 162d usando el benzoato de (1S*,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-oxociclohexilo (441 mg, 1,48 mmol) preparado en el Ejemplo 163c, borohidruro sódico (168 mg, 4,44 mmol) y etanol (7,0 ml), para producir el compuesto del título (290 mg, 65 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,44-1,65 (3H, m), 2,02-2,06 (1H, m), 2,12-2,14 (1H, m), 2,55-2,59 (1H, m), 2,96 (1H, dt, J = 3,9, 11,7 Hz), 3,69-3,73 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,90-3,95 (1H, m), 5,16 (1H, dt, J = 4,4, 11,2 Hz), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,38 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,52 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,83-7,85 (2H, m).

(163e) benzoato de (1S*,2R*,5S*)-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 162e usando el benzoato de (1S*,2R*,5S*)-5-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (290 mg, 0,966 mmol) preparado en el Ejemplo 163d, 2,6-lutidina (0,136 ml, 1,17 mmol), trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (0,269 ml, 1,17 mmol) y diclorometano (5,0 ml), para producir el compuesto del título (327 mg, 82 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,09 (3H, s), 0,10 (3H, s), 0,89 (9H, s), 1,45-1,67 (3H, m), 1,98-2,04 (2H, m), 2,43-2,47 (1H, m), 2,91-2,96 (1H, m), 3,84-3,89 (1H, m), 3,86 (3H, s), 5,16 (1H, dt, J = 4,4, 11,2 Hz), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,37 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,51 (1H, tt, J = 1,5, 7,3 Hz), 7,84-7,86 (2H, m).

(163f) (1S*,2R*,5S*)-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 162f usando el benzoato de (1S*,2R*,5S*)-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (327 mg, 1,09 mmol) preparado en el Ejemplo 163e, carbonato potásico (301 mg, 2,18 mmol) y metanol (5,0 ml), para producir el compuesto del título (207 mg, 87 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,08 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,89 (9H, s), 1,34-1,45 (2H, m), 1,50-1,57 (1H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,23-2,26 (1H, m), 2,55-2,59 (1H, m), 3,58-3,63 (1H, m), 3,72-3,78 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,00 (1H, s), 7,33 (1H, s).

(163g) 4-[[[(1S*,2R*,5S*)-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (152 mg, 0,333 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S*,2R*,5S*)-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (94,0 mg, 0,303 mmol) preparado en el Ejemplo 163f, hidruro sódico (63 %, 17,3 mg, 0,454 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (174 mg, 77 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,07 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,88 (9H, s), 1,47-1,72 (3H, m), 2,01-2,05 (2H, m), 2,32-2,36 (1H, m), 2,98-3,03 (1H, m), 3,76 (6H, s), 3,78-3,82 (1H, m), 3,91 (3H, s), 4,16 (1H, dt, J = 3,9, 10,7 Hz), 5,19 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,24 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,00 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,37-6,40 (3H, m), 7,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 1,0, 5,9 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(163h) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*,5S*)-5-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 120c usando la 4-[[[(1S*,2R*,5S*)-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (174 mg, 0,233 mmol) preparada en el Ejemplo 163g, fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF; 0,466 ml, 0,466 mmol) y THF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (148 mg, 93 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46-1,69 (3H, m), 2,04-2,08 (1H, m), 2,14-2,17 (1H, m), 2,46-2,49 (1H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 3,76 (6H, s), 3,81-3,88 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,18 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 5,20 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,23 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,01 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,43 (3H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,79 (1H, s).

(163i)

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

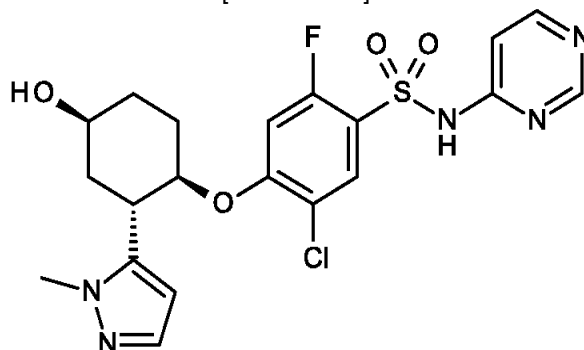
La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*,5S*)-5-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (148 mg, 0,217 mmol) preparada en el Ejemplo 163h, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (80,5 mg, 77 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,45-1,75 (3H, m), 1,97-2,08 (2H, m), 2,43-2,46 (1H, m), 3,10-3,15 (1H, m), 3,81-3,86 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,56 (1H, dt, J = 3,9, 10,7 Hz), 6,13 (1H, s), 6,96-7,01 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,91 (1H, d,

J = 7,3 Hz), 8,25 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,53 (1H, s).
EM (IEN) m/z: 482 [M+H]⁺.

5 (Ejemplo 164) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 182]



(164a) (1R,2S,4S)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

10 El (1S*,2R*,4R*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxil]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol preparado en el Ejemplo 161a se resolvió ópticamente con CHIRALFLASH IC(DaiceI Corp.; hexano/isopropanol= 6:4) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(164b) 4-[[[(1R,2S,4S)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (243 mg, 0,533 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1R,2S,4S)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (138 mg, 0,444 mmol) preparada en el Ejemplo 164a, hidruro sódico (63 %; 25,4 mg, 0,667 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (272 mg, 82 %) en forma de un aceite incoloro.

20 (164c) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 120c usando la 4-[[[(1R,2S,4S)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (272 mg, 0,364 mmol) preparada en el Ejemplo 164b, fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF; 0,729 ml, 0,729 mmol) y THF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (189 mg, 82 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

(164d)

5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

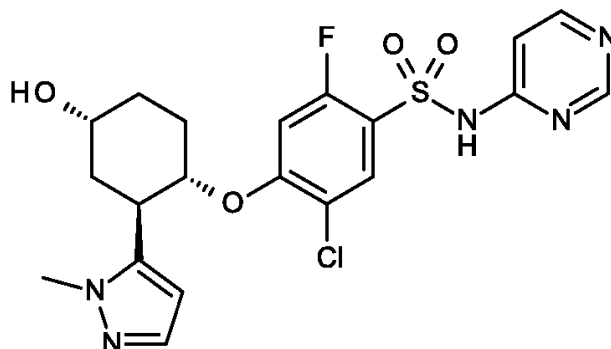
30 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (189 mg, 0,299 mmol) preparada en el Ejemplo 164c, trietilsilano (0,050 ml), ácido trifluoroacético (0,50 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (86,0 mg, 60 %) en forma de un sólido incoloro.

[α]_D²⁵ = -10,0 (c 1,04, DMSO).

35 (Ejemplo 165) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S,2R,4R)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

40

[Fórmula 183]



(165a) (1S,2R,4R)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

5 El (1S*,2R*,4R*)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol preparado en el Ejemplo 161a se resolvió ópticamente con CHIRALFLASH IC (Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 6:4) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(165b) 4-[[[(1S,2R,4R)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

10 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (238 mg, 0,522 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S,2R,4R)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (135 mg, 0,434 mmol) preparado en el Ejemplo 165a, hidruro sódico (63 %; 24,8 mg, 0,651 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (262 mg, 81 %) en forma de un aceite incoloro.

15 (165c) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S,2R,4R)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

20 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 120c usando la 4-[[[(1S,2R,4R)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (262 mg, 0,351 mmol) preparada en el Ejemplo 165b, fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF; 0,702 ml, 0,702 mmol) y THF (5,0 ml), para producir el compuesto del título (153 mg, 69 %) en forma de un sólido amorfo e incoloro.

(165d)

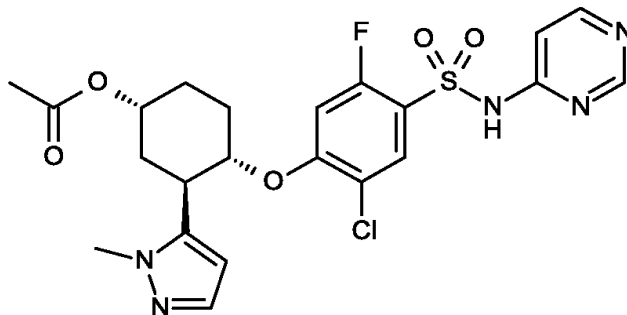
5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S,2R,4R)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamid

a

25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S,2R,4R)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (153 mg, 0,242 mmol) preparada en el Ejemplo 165c, trietilsilano (0,050 ml), ácido trifluoroacético (0,50 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (92,0 mg, 79 %) en forma de un sólido incoloro. $[\alpha]_D^{25} = 9,62$ (c 0,915, DMSO).

30 (Ejemplo 166) Acetato de (1R,3R,4S)-4-[2-Cloro-5-fluoro-4-(pirimidin-4-ilsulfamoil)fenoxi]-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

[Fórmula 184]



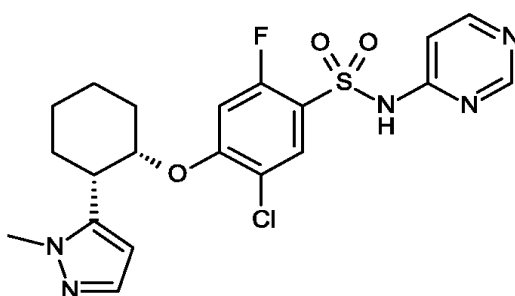
Una solución de la 5-cloro-2-fluoro-4-[[[(1S,2R,4R)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (22,0 mg, 0,046 mmol) preparada en el Ejemplo 165d, anhídrido acético (0,50 ml) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,6 mg, 0,0046 mmol) en piridina (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró y después se añadió HCl 1 M (10 ml) al residuo, seguido de la extracción con diclorometano (50 ml). La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 10:1) para producir el compuesto del título (22,0 mg, 91 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,68-1,75 (1H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,22-2,27 (1H, m), 3,40-3,45 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,19 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 5,18-5,19 (1H, m), 6,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,45 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,26-7,27 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,96 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,39 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,82 (1H, s). EM (IEN)m/z: 524 [M+H]⁺.

(Ejemplo 167)

5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxil]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 185]



(167a) (3aS,7aS)-3a-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)hexahidro-1,3-benzodioxol-2-ona

Una solución del (1S,2S)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexano-1,2-diol (1,21 g, 6,17 mmol) preparado en el Ejemplo 123c, dimetilaminopiridina (75,3 mg, 0,62 mmol) y carbonildiimidazol (2,0 g, 12,3 mmol) en tolueno (20 ml) se agitó durante 3 horas con calentamiento a reflujo. A la solución de reacción, se le añadió carbonildiimidazol (1,0 g, 6,17 mmol) y la solución de reacción se agitó adicionalmente durante 3 horas con calentamiento a reflujo. A la solución de reacción, se le añadió adicionalmente carbonildiimidazol (0,50 g, 3,08 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 3 horas con calentamiento a reflujo. Después de dejar que se enfriara, la solución de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7:3) para producir el compuesto del título (1,18 g, 86 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26-1,35 (1H, m), 1,60-1,77 (3H, m), 1,87-1,94 (1H, m), 2,02-2,08 (1H, m), 2,28-2,33 (2H, m), 4,02 (3H, s), 4,90 (1H, t, J = 3,4 Hz), 6,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(167b) (1S,2S)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

Una solución de la (3aS,7aS)-3a-(1-metil-1H-pirazol-5-il)hexahidro-1,3-benzodioxol-2-ona (500 mg, 2,25 mmol) preparada en el Ejemplo 167a y paladio sobre carbono (10 %; 500 mg) en THF (10 ml) se agitó a 60 °C durante 12 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2:1) para producir el compuesto del título (85 mg, 21 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,34-1,44 (2H, m), 1,50-2,00 (6H, m), 2,83-2,87 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,94-3,96 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(167c) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (98,0 mg, 0,215 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1S,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (38,7 mg, 0,215 mmol) preparado en el Ejemplo 167b, hidruro sódico (63 %, 12,0 mg, 0,315 mmol) y DMF (1,0 ml), para producir el compuesto del título (98,0 mg, 74 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,47-1,98 (6H, m), 2,13-2,28 (2H, m), 2,97-3,00 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,58-4,59 (1H, m), 5,21 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,25 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,17 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,41 (3H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,47 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,80 (1H, s).

(167d) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxil]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (98,0 mg, 0,159 mmol) preparada en el Ejemplo 167c, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (67,0 mg, 90 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,48-1,84 (6H, m), 1,99-2,10 (2H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,91-4,92 (1H, m), 5,99 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,96 (1H, s a), 7,10-7,12 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,26 (1H, s a), 8,58 (1H, s).

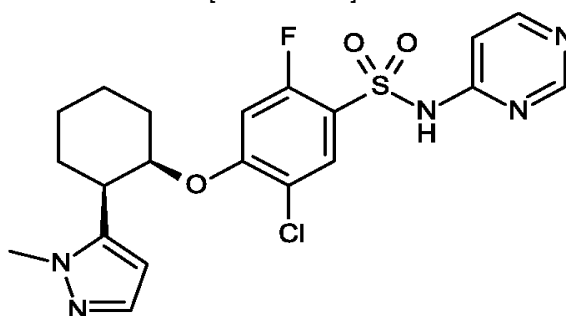
EM (IEN)m/z: 466[M+H]⁺;

[α]_D²⁵=120,8 (c 1,04, DMSO).

10 (Ejemplo 168)

5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 186]



15

(168a) (1R,2R)-1-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexano-1,2-diol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 102a usando el 5-(ciclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol (1,00 g, 6,16 mmol) preparado en el Ejemplo 123b, metanosulfonamida (586 mg, 6,16 mmol), t-butanol (10 ml), agua (10 ml) y AD-mixβ (Sigma-Aldrich Corp.; 8,67 g), para producir el compuesto del título (1,21 g, 99 %) en forma de un aceite incoloro.

20

(168b) (3aR,7aR)-3a-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)hexahidro-1,3-benzodioxol-2-ona

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 167a usando el (1R,2R)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexano-1,2-diol (1,21 g, 6,17 mmol) preparado en el Ejemplo 168a, dimetilaminopiridina (75,3 mg, 0,62 mmol), carbonildiimidazol (3,50 g, 21,6 mmol) y tolueno (20 ml), para producir el compuesto del título (1,26 g, 92 %) en forma de un aceite incoloro.

25

(168c) (1R,2R)-2-(1-Metil- H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 167b usando la (3aR,7aR)-3a-(1-metil-1H-pirazol-5-il)hexahidro-1,3-benzodioxol-2-ona (760 mg, 3,42 mmol) preparada en el Ejemplo 168b, paladio sobre carbono (10 %; 760 mg) y THF (10 ml), para producir el compuesto del título (133 mg, 22 %) en forma de un aceite incoloro.

30

(168d) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (80,0 mg, 0,175 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, el (1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (31,6 mg, 0,175 mmol) preparado en el Ejemplo 168c, hidruro sódico (63 %; 8,0 mg, 0,210 mmol) y DMF (1,0 ml), para producir el compuesto del título (55,0 mg, 51 %) en forma de un aceite incoloro.

35

(168e) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b usando la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxil]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (55,0 mg, 0,0893 mmol) preparada en el Ejemplo 168d, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para producir el compuesto del título (41,6 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

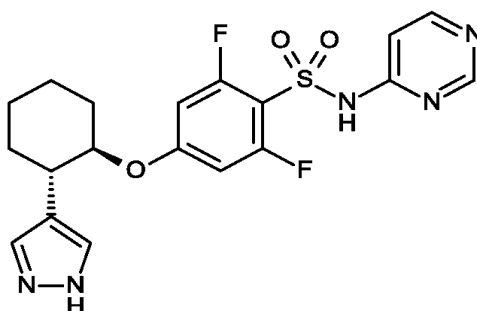
40

EM (IEN)m/z: 466[M+H]⁺;

[α]_D²⁵=-116,1 (c 1,01, DMSO).

(Ejemplo 169) 2,6-Difluoro-4-[[{(1R,2S)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 187]



(169a) (1R*,2S*)-2-(1H-Pirazol-4-il)ciclohexanol

5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 155b usando 4-yodo-1H-pirazol (5,82 g, 30,0 mmol), butilitio (solución 2,69 M en hexano; 22,3 ml, 60,0 mmol), un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (7,54 ml, 60,0 mmol), óxido de ciclohexeno (3,24 g, 33,0 mmol) y THF (120 ml), para producir el compuesto del título (0,48 g, 10 %) en forma de un sólido incoloro.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26-1,51 (4H, m), 1,73-2,11 (4H, m), 2,43-2,48 (1H, m), 3,41-3,46 (1H, m), 7,51 (2H, s).

(169b) (1R,2S)-2-(1H-Pirazol-4-il)ciclohexanol

El (1R*,2S*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol preparado en el Ejemplo 169a se resolvió ópticamente con CHIRALPAK AD-H (Daicel Corp.; hexano/etanol = 8:2) para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

(169c) (1R,2S)-2-[1-(Metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

15 A una solución del (1R,2S)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol (170 mg, 1,02 mmol) preparada en el Ejemplo 169b en DMF (5,0 ml), se le añadió clorometil metil éter (0,078 ml, 1,02 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró al vacío y después el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7:3) para producir el compuesto del título (132 mg, 61 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26-1,48 (4H, m), 1,74-2,09 (4H, m), 2,39-2,44 (1H, m), 3,34 (3H, s), 3,40-3,44 (1H, m), 5,35 (2H, s), 7,46 (1H, s), 7,49 (1H, s).

20 (169d) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-[[{(1R,2S)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

25 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (178 mg, 0,405 mmol) preparada en el Ejemplo 27a, el (1R,2S)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (71,0 mg, 0,338 mmol) preparado en el Ejemplo 169c, hidruro sódico (63 %; 19,3 mg, 0,507 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (62,2 mg, 29 %) en forma de un aceite incoloro.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,37-1,65 (4H, m), 1,81-2,19 (4H, m), 2,78-2,84 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,98-4,04 (1H, m), 5,26 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,35-6,44 (4H, m), 7,18 (1H, dd, J = 1,2, 5,9 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,34 (1H, s), 7,41 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,78 (1H, d, J = 0,8 Hz).

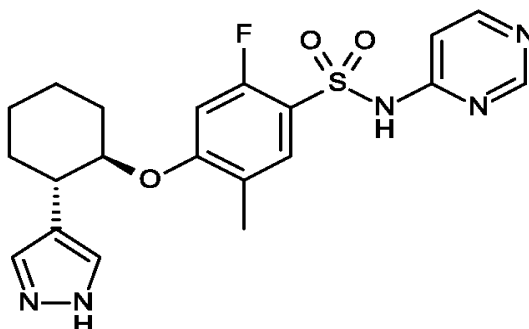
(169e) 2,6-Difluoro-4-[[{(1R,2S)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

35 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 147e usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-[[{(1R,2S)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (62,2 mg, 0,0988 mmol) preparada en el Ejemplo 169d, trietilsilano (0,080 ml), diclorometano (1,0 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml), metanol (6,0 ml) y ácido clorhídrico 6 M (2,0 ml), para producir el compuesto del título (37,0 mg, 85 %) en forma de un sólido incoloro. [α]_D²⁵ = -23,0 (c 1,04, DMSO).

(Ejemplo 170) 2-Fluoro-5-metil-4-[[{(1R,2S)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

40

[Fórmula 188]



(170a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-4-((1R,2S)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi)-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

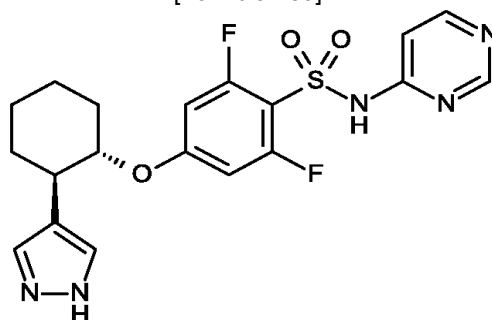
- 5 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (154 mg, 0,354 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1 R,2S)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (61,8 mg, 0,294 mmol) preparado en el Ejemplo 169c, hidruro sódico (63 %; 16,8 mg, 0,441 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (144 mg, 78 %) en forma de un aceite incoloro.
- 10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,41-1,65 (4H, m), 1,80-2,20 (4H, m), 2,14 (3H, s), 2,85-2,90 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,00-4,04 (1H, m), 5,25 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,38-6,41 (3H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 1,5, 5,9 Hz), 7,34 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,76 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(170b) 2-Fluoro-5-metil-4-[[1-(1R,2S)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 15 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 147e usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-((1R,2S)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi)-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (144 mg, 0,230 mmol) preparada en el Ejemplo 170a, trietilsilano (0,184 ml), diclorometano (1,0 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml), metanol (15 ml) y ácido clorhídrico 6 M (5,0 ml), para producir el compuesto del título (51,7 mg, 52 %) en forma de un sólido incoloro.
- 20 $[\alpha]_D^{25} = -20,3$ (c 0,979, DMSO).

(Ejemplo 171) 2,6-Difluoro-4-[[1-(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 189]



(171a) (1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol

- 25 El (1R*, 2S*)-2-(1H-pirazol-4-il) ciclohexanol preparado en el Ejemplo 169a se resolvió ópticamente con CHIRALPAK AD-H (Daicel Corp.; hexano/etanol = 8:2) para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

(171b) (1S,2R)-2-[1-(Metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

- La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 169c usando el (1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol (144 mg, 0,866 mmol) preparado en el Ejemplo 171a, clorometil metil éter (0,069 ml, 0,908 mmol) y DMF (4,0 ml), para producir el compuesto del título (132,2 mg, 73 %) en forma de un aceite incoloro.
- 30

(171c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-((1S,2R)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-

dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (156 mg, 0,355 mmol) preparada en el Ejemplo 27a, el (1S,2R)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (62,2 mg, 0,296 mmol) preparado en el Ejemplo 171b, hidruro sódico (63 %; 16,9 mg, 0,444 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (40,5 mg, 22 %) en forma de un aceite incoloro.

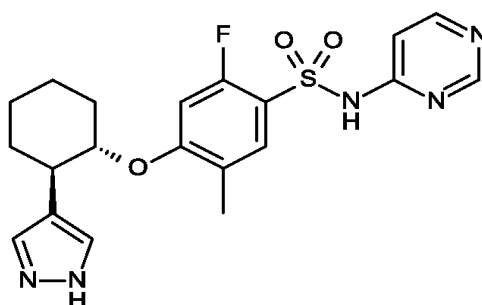
5 (171d) 2,6-Difluoro-4-[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 147e usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-[(1S,2R)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (40,5 mg, 0,0643 mmol) preparada en el Ejemplo 171c, trietilsilano (0,055 ml), diclorometano (1,0 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml), metanol (6,0 ml) y ácido clorhídrico 6 M (2,0 ml), para producir el compuesto del título (28,0 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

10

(Ejemplo 172) 2-Fluoro-5-metil-4-[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 190]



15 (172a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[(1S,2R)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi]-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (174 mg, 0,400 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, el (1S,2R)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (70,0 mg, 0,333 mmol) preparado en el Ejemplo 171a, hidruro sódico (63 %; 19,0 mg, 0,499 mmol) y DMF (2,0 ml), para producir el compuesto del título (61,5 mg, 30 %) en forma de un aceite incoloro.

20

(172 b) 2-Fluoro-5-metil-4-[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 147e usando la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[(1S,2R)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi]-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (61,5 mg, 0,0983 mmol) preparada en el Ejemplo 172a, trietilsilano (0,079 ml), diclorometano (1,0 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml), metanol (15 ml) y ácido clorhídrico 6 M (5,0 ml), para producir el compuesto del título (42,0 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro. $[\alpha]_D^{25} = 16,1$ (c 0,943, DMSO).

25

(Ejemplo de preparación 1)

Pueden obtenerse comprimidos mezclando 5 g del compuesto del Ejemplo 119, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio mediante una mezcladora y sometiendo la mezcla así obtenida a compresión de comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos.

30

(Ejemplo de preparación 2)

Pueden obtenerse comprimidos mezclando 5 g del compuesto del Ejemplo 122, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio mediante una mezcladora y sometiendo la mezcla así obtenida a compresión de comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos.

35

(Ejemplo de preparación 3)

Pueden obtenerse comprimidos mezclando 5 g del compuesto del Ejemplo 124, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio mediante una mezcladora y sometiendo la mezcla así obtenida a compresión de comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos.

40

(Ejemplo de preparación 4)

Pueden obtenerse comprimidos mezclando 5 g del compuesto del Ejemplo 143, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio mediante una mezcladora y sometiendo la mezcla así

obtenida a compresión de comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos.

(Ejemplo de preparación 5)

5 Pueden obtenerse comprimidos mezclando 5 g del compuesto del Ejemplo 171, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio mediante una mezcladora y sometiendo la mezcla así obtenida a compresión de comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos.

(Ejemplo de ensayo 1) Construcción y cultivo de líneas celulares

10 HNav 1.7 y las subunidades de hNav $\beta 1$ y $\beta 2$ clonados a partir de cerebro humano se expresaron de forma estable usando Lipofectamine (Invitrogen Corp.) en células HEK293A, y se seleccionaron las líneas celulares de expresión estable de hNav 1.7/ $\beta 1/\beta 2$ tomando la cantidad de expresión como indicador. Como medio de cultivo, se usó DMEM (Invitrogen Corp.) que contenía suero bovino fetal al 20 % (Hyclone Laboratories, Inc.), 100 U/ml de penicilina (Invitrogen Corp.), 100 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomycin (Invitrogen Corp.), 200 $\mu\text{g/ml}$ de higromicina B (Invitrogen Corp.), 200 $\mu\text{g/ml}$ de Zeocina (Invitrogen Corp.) y 1 $\mu\text{g/ml}$ de puromicina (Clontech Laboratories, Inc.).

(Ejemplo de ensayo 2) Evaluación electrofisiológica (J. Biomol. Screen., Ago 2006; 11(5): 488-96).

15 El registro de corriente se obtuvo por un sistema de pinzamiento zonal automatizado "IonWorks Quattro (Molecular Devices Corporation)" en modo pinzamiento zonal de población. La operación se realizó de acuerdo con el procedimiento de funcionamiento del sistema. Se usó un tampón fosfato de Dulbecco que contenía calcio y magnesio (Sigma) como fluido extracelular, y se usó un tampón bajo en Cl (K-gluconato 100 mM, KCl 40 mM, MgCl_2 3,2 mM, EGTA 5 mM, Hepes 5 mM, pH 7,3) como fluido intracelular. Se disolvió un compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar una solución madre 30 mM, para producir diluciones en serie de factor 4 con el fluido extracelular para obtener una concentración de DMSO del 0,3 % en la medición.

20 Las células hNav 1.7/ $\beta 1/\beta 2$ cultivadas hasta un estado confluyente del 70-80 % en un matraz T150 (Sumilon) se lavaron con PBS y posteriormente con versene (Invitrogen Corp.), y se recogieron permitiendo que reaccionaran con tripsina al 0,05 % (Invitrogen Corp.) a 37 °C durante 3 minutos. Después de lavar con un medio de cultivo, las células resultantes se suspendieron en fluido extracelular a una concentración de 2×10^6 células/ml para usarse para la medición. La membrana celular se perforó usando fluido intracelular que incluía 100 $\mu\text{g/ml}$ anfotericina B (Sigma).

La respuesta de la corriente se obtuvo a una frecuencia de muestreo de 10 kHz. La corrección de la corriente de filtración se realizó aplicando un pulso por etapas de -110 mV antes de un pulso de ensayo. El potencial de membrana se fijó a -100 mV durante 5 segundos inmediatamente antes de aplicar el pulso de ensayo.

30 Para comprobar la dependencia del estado de la actividad inhibitora de un compuesto de ensayo, el pulso de ensayo se aplicó del siguiente modo: después de aplicar un pulso de despolarización de -10 mV durante 5 mseg., el potencial se fijó a -100 mV durante 200 mseg., un potencial ($V_{1/2}$) al que aproximadamente el 50 % de los canales están inactivos se mantuvo durante 2 segundos, y un pulso de despolarización de -10 mV se aplicó durante 50 mseg. Dicho pulso de ensayo se aplicó antes de añadir el compuesto de ensayo y después del cultivo durante 5 minutos y 30 segundos con una solución del compuesto de ensayo añadida gradualmente en 3,5 μl cada vez. Como IonWorks Quattro tiene un cabezal de electrodo de medición (cabezal-E) y un cabezal de suministro de agente (cabezal-F) separados entre sí, el potencial de membrana no puede restringirse durante la adición y el cultivo del compuesto de ensayo.

40 La actividad inhibitora del compuesto de ensayo se analizó con respecto a las respuestas a los dos pulsos de despolarización. Los datos a analizarse se seleccionaron en las condiciones en que la relación del valor de resistencia obtenido antes de añadir el compuesto de ensayo al valor de resistencia obtenido después de la adición cae en el intervalo de 0,5 a 1,6, en que el valor de resistencia de sellamiento era 30 M Ω o más, y en que la respuesta a la corriente obtenida antes de añadir el compuesto de ensayo era 1/3 o más del promedio de todos los pocillos. Los valores de actividad inhibitora se determinaron sobre la base de las corrientes generadas en respuesta a los pulsos de despolarización aplicados antes y después de añadir el compuesto de ensayo, y la concentración de inhibición del 50 % (CI_{50}) se calculó por análisis de regresión de una curva de respuesta a la concentración de 6 puntos de acuerdo con la siguiente función sigmoidea de respuesta a dosis:

$$Y = \text{Parte inferior} + (\text{Parte superior} - \text{Parte inferior}) (1 + 10^{\wedge} [(\text{LogCE50} - x) \times \text{pendiente de Hill}])$$

50 Los valores de CI_{50} de las actividades inhibitoras de los compuestos de ensayo correspondientes a la respuesta causada por el segundo pulso de despolarización (con el potencial pre-pulso establecido a $V_{1/2}$) se muestran en las Tablas 7-1 y 7-2.

ES 2 613 078 T3

[Tabla 7-1]

Compuesto (Ejemplo N.º)	hNav1.7 Cl ₅₀ (µM)	Compuesto (Ejemplo N.º)	hNav1.7 Cl ₅₀ (µM)
1	0,12	44	0,33
2	0,020	45	0,19
3	0,27	46	0,030
4	0,012	47	0,12
5	0,29	48	0,016
6	0,61	49	0,66
7	0,45	50	0,047
8	0,017	51	0,75
9	0,014	52	0,083
10	0,030	53	0,33
11	0,010	54	0,039
12	0,12	55	0,039
13	0,082	56	0,25
14	0,15	57	0,075
15	0,028	58	0,66
16	0,23	59	0,031
17	0,51	60	0,037
18	0,17	61	0,0026
19	0,51	62	0,12
20	0,045	63	0,028
21	0,25	64	0,031
22	0,52	65	0,13
23	0,13	66	0,017
24	0,023	67	0,043
25	0,095	68	0,086
26	0,20	69	0,087
27	0,043	70	0,33
28	0,046	71	0,15
29	1,8	72	0,036
30	0,50	73	0,10
31	0,058	74	-
32	1,0	75	>10
33	0,30	76	-
34	0,25	77	-
35	0,099	78	43
36	0,50	79	0,070
37	0,21	80	0,086
38	0,24	81	0,15
39	1,0	82	0,056
40	0,33	83	0,65
41	0,16	84	0,036
42	0,091	85	0,17
43	0,024	86	0,036

[Tabla 7-2]

Compuesto (Ejemplo N.º)	hNav1.7 Cl ₅₀ (µM)	Compuesto (Ejemplo N.º)	hNav1.7 Cl ₅₀ (µM)
87	0,28	130	0,88
88	0,32	131	0,059
89	0,13	132	0,20
90	0,089	133	0,057
91	0,17	134	0,034
92	1,0	135	0,051
93	0,065	136	0,29
94	0,12	137	0,030
95	0,17	138	0,024
96	0,25	139	0,035
97	0,034	140	0,034
98	0,046	141	0,058
99	0,41	142	47
100	0,38	143	0,021
101	0,18	144	3,4

102	0,036	145	-
103	0,32	146	0,024
104	0,071	147	0,60
105	0,22	148	0,018
106	0,27	149	32
107	0,042	150	0,021
108	1,7	151	33
109	0,050	152	0,017
110	0,30	153	>100
111	0,030	154	0,017
112	0,31	155	0,028
113	1,0	156	0,041
114	0,078	157	0,050
115	0,58	158	0,028
116	0,17	159	9,8
117	0,75	160	0,56
118	21	161	0,13
119	0,10	162	0,82
120	0,27	163	0,19
121	0,93	164	>10
122	0,020	165	0,040
123	-	166	0,059
124	2,4	167	4,6
125	0,20	168	>10
126	0,014	169	>10
127	0,12	170	>10
128	92	171	0,043
129	0,10	172	0,034

(Ejemplo de ensayo 3) Ensayo de hiperalgesia térmica

En la presente invención, se usaron ratones y ratas afectadas por hiperalgesia térmica para la evaluación.

5 Se administró por vía oral un compuesto de ensayo a un animal, y se evaluó la hiperalgesia térmica en cada momento de medición determinado por el director del estudio. Específicamente, se aplicó estimulación térmica en la planta de una pata trasera del animal, y se midió el tiempo de espera hasta que mostró comportamientos de escape tales como lamerse y agitarse.

10 El compuesto de ensayo se evaluó calculando la tasa de mejora del valor de dolor (%) a una dosis constante frente a un grupo de tratamiento con vehículo. Las tasas de mejora del valor de dolor (%) a una dosis constante se muestran en las Tablas 8-1 y 8-2 como "C" cuando la tasa era del 0 al 30 %, como "B" cuando la tasa era del 31 al 60 %, y como "A" cuando la tasa era del 61 al 100 %.

[Tabla 8-1]

Compuesto (Ejemplo N.º)	Tasa de mejora del valor de dolor (%)	Compuesto (Ejemplo N.º)	Tasa de mejora del valor de dolor (%)
1	-	44	C
2	-	45	C
3	-	46	C
4	-	47	A
5	-	48	A
6	-	49	-
7	-	50	B
8	-	51	B
9	-	52	B
10	-	53	-
11	-	54	C
12	-	55	C
13	-	56	B
14	-	57	B
15	A	58	B
16	-	59	C
17	-	60	C

ES 2 613 078 T3

18	-	61	-
19	-	62	B
20	-	63	C
21	-	64	C
22	-	65	B
23	A	66	A
24	-	67	C
25	A	68	B
26	-	69	B
27	-	70	-
28	C	71	A
29	A	72	C
30	B	73	A
31	A	74	-
32	-	75	-
33	A	76	-
34	-	77	-
35	B	78	C
36	-	79	C
37	C	80	C
38	A	81	C
39	-	82	B
40	A	83	B
41	B	84	B
42	C	85	B
43	B	86	A

[Tabla 8-2]

Compuesto (Ejemplo N.º)	Tasa de mejora del valor de dolor (%)	Compuesto (Ejemplo N.º)	Tasa de mejora del valor de dolor (%)
87	B	130	-
88	C	131	C
89	-	132	A
90	B	133	A
91	A	134	B
92	-	135	B
93	B	136	B
94	A	137	A
95	C	138	B
96	A	139	C
97	C	140	B
98	C	141	A
99	-	142	C
100	-	143	B
101	B	144	-
102	-	145	-
103	B	146	C
104	B	147	C
105	A	148	B
106	-	149	-
107	B	150	C
108	A	151	-
109	B	152	B
110	B	153	-
111	A	154	-
112	-	155	-
113	-	156	-
114	B	157	-
115	A	158	C
116	B	159	-
117	-	160	-

ES 2 613 078 T3

118	A	161	-
119	A	162	-
120	C	163	-
121	-	164	-
122	A	165	B
123	-	166	-
124	-	167	-
125	C	168	-
126	C	169	-
127	A	170	-
128	B	171	B
129	C	172	-

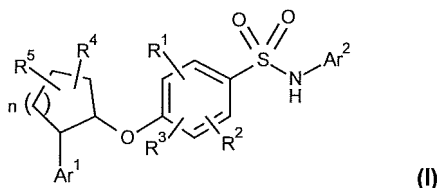
[Aplicabilidad industrial]

El presente compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es útil porque puede usarse como ingrediente activo de una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir dolores, enfermedades o trastornos asociadas a canales de sodio tales como trastornos del sistema nervioso central.

5

REIVINDICACIONES

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



en la que

- 5 cada uno de Ar¹ y Ar² representa independientemente un grupo heteroarilo o un grupo arilo, cada uno de R¹, R² y R³ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 halogenado, un grupo hidroxialquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7 o un grupo ciano,
- 10 cada uno de R⁴ y R⁵ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7 o un grupo alcoxi C1-C6 y n representa un número entero de 1 a 3, y en la que el grupo heteroarilo o el grupo arilo tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7, un grupo carboxi, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilamino C1-C3 y un grupo di-alquilamino C1-C3, y cuando el grupo heteroarilo o el grupo arilo tiene dos de tales grupos, los dos grupos son iguales o diferentes entre sí.
- 15 2. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en formula (I), cada uno de Ar¹ y Ar² representa independientemente un grupo heteroarilo, cada uno de R¹, R² y R³ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 halogenado o un grupo cicloalquilo C3-C7, cada uno de R⁴ y R⁵ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alquilo C1-C6 halogenado, y el sustituyente en el grupo heteroarilo es uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7, un grupo amino, un grupo alquilamino C1-C3 y un grupo di-alquilamino C1-C3.
- 20 3. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el grupo heteroarilo es un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno.
- 30 4. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Ar¹ es un grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazolilo o grupo imidazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente.
- 35 5. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Ar¹ es un grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazolilo o grupo imidazolilo, que tiene opcionalmente como sustituyentes uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo amino, un grupo metilamino y un grupo dimetilamino.
- 40 6. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Ar² es un grupo tiadiazolilo, grupo tiazolilo, grupo pirimidinilo, grupo isoxazolilo, grupo oxazolilo o grupo isotiazolilo, que tiene opcionalmente un sustituyente.
- 45 7. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Ar² es un grupo tiadiazolilo, grupo tiazolilo, grupo pirimidinilo, grupo isoxazolilo, grupo oxazolilo o grupo isotiazolilo, que tiene opcionalmente un átomo de cloro, un átomo de flúor o un grupo metilo como sustituyente.
8. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que cada uno de R¹, R² y R³ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo ciano.
- 50 9. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que cada uno de R⁴ y R⁵ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo de flúor o un grupo metilo.

4-[[1S*,2R*]-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida; 4-[[1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida; o 2,6-difluoro-4-[[1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida.

- 5 13. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es una forma cristalina de 4-[[1R,2S)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida que tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo:

N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa	N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa
1	7,30	12,10	48	7	22,06	4,03	35
2	14,64	6,05	21	8	23,40	3,80	100
3	15,30	5,79	18	9	23,82	3,73	21
4	16,60	5,34	11	10	29,54	3,02	49
5	19,40	4,57	13	11	30,58	2,92	51
6	21,40	4,15	25				

- 10 14. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es una forma cristalina de 4-[[1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida que tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo:

N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa	N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa
1	7,30	12,10	66	7	22,04	4,03	58
2	14,64	6,05	36	8	23,38	3,80	100
3	15,30	5,79	22	9	23,82	3,73	18
4	16,56	5,35	11	10	29,54	3,02	73
5	19,40	4,57	12	11	30,58	2,92	52
6	21,40	4,15	24				

- 15 15. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es una forma cristalina de 5-cloro-2-fluoro-4-[[1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida que tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo:

N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa	N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa
1	9,98	8,86	19	7	21,16	4,20	19
2	14,24	6,21	100	8	21,46	4,14	39
3	17,98	4,93	17	9	24,34	3,65	21
4	19,60	4,53	12	10	25,64	3,47	16
5	20,06	4,42	52	11	27,10	3,29	17
6	20,76	4,28	13				

16. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es una forma cristalina de 5-cloro-2-fluoro-4-[[1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida que tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo:

N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa	N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa
1	9,02	9,80	55	6	20,00	4,44	32
2	14,82	5,97	100	7	20,52	4,32	64
3	15,22	5,82	30	8	22,26	3,99	36
4	17,76	4,99	34	9	23,32	3,81	98
5	19,30	4,60	66				

- 20 17. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es una forma cristalina de 2-fluoro-4-[[1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida que tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo:

N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa	N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa
1	7,18	12,30	24	7	18,08	4,90	55
2	9,32	9,48	31	8	18,94	4,68	56
3	11,94	7,41	25	9	20,26	4,38	62
4	14,60	6,06	100	10	21,18	4,19	76

(continuación)

N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa	N.º de pico	2θ	valor de d	Intensidad relativa
5	15,60	5,68	58	11	24,78	3,59	41
6	15,98	5,54	57				

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 19. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 18, para su uso en el tratamiento y/o prevención del dolor.

10 20. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 18, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o síntoma seleccionado del grupo que consiste en dolor agudo; dolor crónico; dolor causado por lesión a tejidos blandos o tejidos periféricos; neuralgia post-herpética; dolor central; dolor neuropático; migraña; dolor asociado con osteoartritis o artritis reumatoide; contusión; dolor asociado con esguince o traumatismo; espondilalgia; dolor causado por lesión a la médula espinal o el tronco encefálico; dolor de la zona lumbar; neuralgia ciática; dolor dental; síndrome de dolor miofascial; dolor de la sección perineal; dolor por gota; dolor cardiaco; dolor muscular; dolor ocular; dolor inflamatorio; dolor orofacial; dolor abdominal; dismenorrea; dolor de parto o dolor asociado con endometriosis; dolor somático; dolor asociado con lesión nerviosa o radicular; amputación; tic doloroso; dolor asociado con neuroma o vasculitis; dolor causado por neuropatía diabética o dolor neuropático periférico diabético; dolor causado por neuropatía inducida por quimioterapia; prosopalgia atípica; dolor de la zona lumbar neuropático; neuralgia del trigémino; neuralgia occipital; mielómero o neuralgia intercostal; neuralgia asociada a VIH; neuralgia asociada a SIDA; hiperalgesia; dolor por quemadura térmica; dolor idiopático; dolor causado por quimioterapia; neuralgia occipital; dolor psicogénico; dolor asociado con cálculos biliares; dolor neuropático o no neuropático asociado con cáncer; dolor de la extremidad fantasma; dolor abdominal funcional; cefalea; cefalea por tensión aguda o crónica; cefalea sinusal; cefalea en racimos; dolor de la articulación temporomandibular; dolor del seno maxilar; dolor causado por espondiloartritis anquilosante; dolor postoperatorio; dolor por cicatrización; dolor no neuropático crónico; fibromialgia; esclerosis lateral amiotrófica; epilepsia (particularmente, epilepsia parcial, crisis parcial por epilepsia en adultos y crisis parcial de un paciente epiléptico); y trastorno de ansiedad generalizada y síndrome de piernas inquietas.

15 21. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 18, para su uso en el tratamiento y/o prevención del dolor causado por neuropatía diabética.

22. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 18, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad asociada a los canales de sodio.

23. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento y/o prevención del dolor.

30 24. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento y/o prevención del dolor causado por neuropatía diabética.

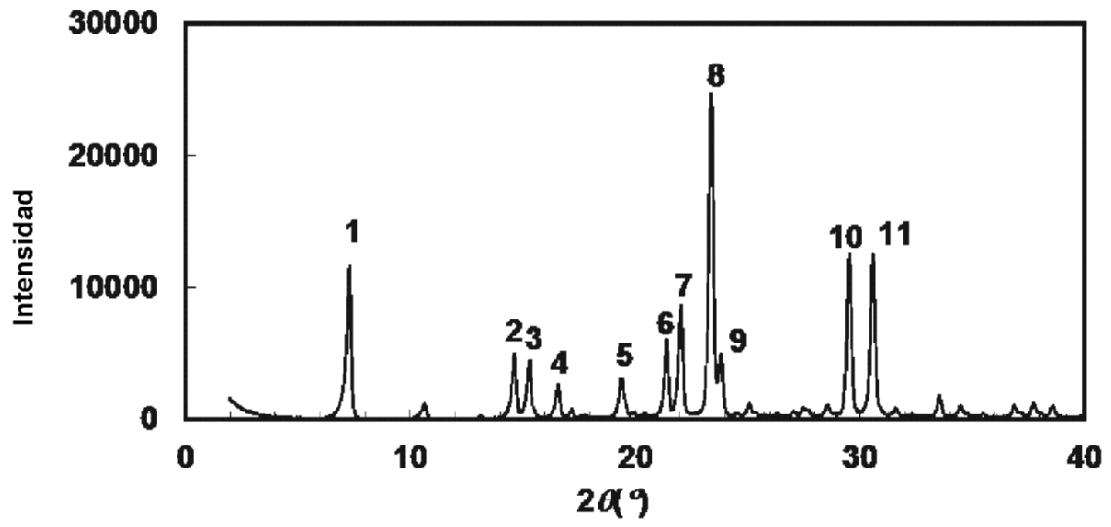
25. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad asociada a los canales de sodio.

35 26. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o síntoma seleccionado del siguiente grupo:

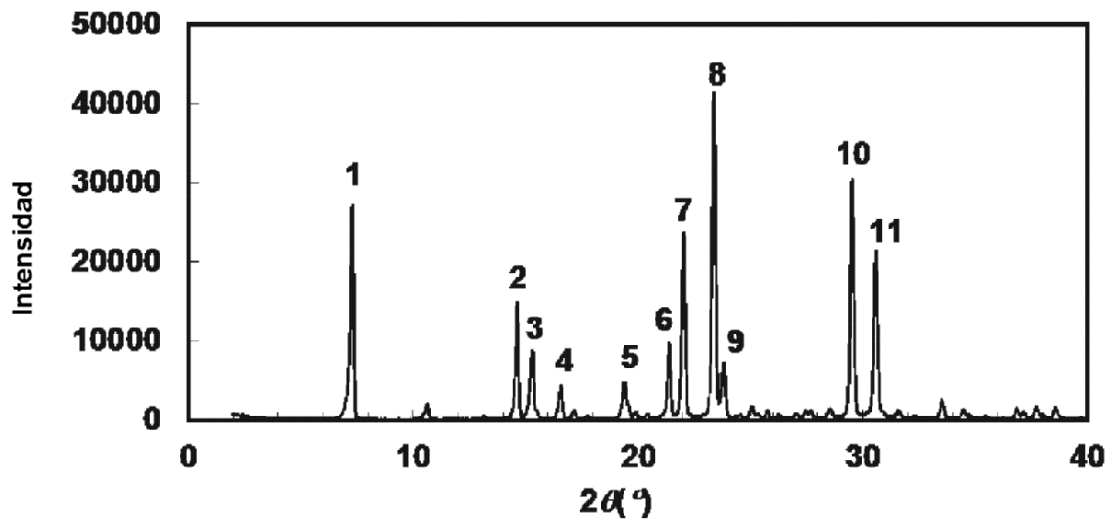
40 dolor agudo; dolor crónico; dolor causado por lesión a tejidos blandos o tejidos periféricos; neuralgia post-herpética; dolor central; dolor neuropático; migraña; dolor asociado con osteoartritis o artritis reumatoide; contusión; dolor asociado con esguince o traumatismo; espondilalgia; dolor causado por lesión a la médula espinal o el tronco encefálico; dolor de la zona lumbar; neuralgia ciática; dolor dental; síndrome de dolor miofascial; dolor de la sección perineal; dolor por gota; dolor cardiaco; dolor muscular; dolor ocular; dolor inflamatorio; dolor orofacial; dolor abdominal; dismenorrea; dolor de parto o dolor asociado con endometriosis; dolor somático; dolor asociado con lesión nerviosa o radicular; amputación; tic doloroso; dolor asociado con neuroma o vasculitis; dolor causado por neuropatía diabética o dolor neuropático periférico diabético; dolor causado por neuropatía inducida por quimioterapia; prosopalgia atípica; dolor de la zona lumbar neuropático; neuralgia del trigémino; neuralgia occipital; mielómero o neuralgia intercostal; neuralgia asociada a VIH; neuralgia asociada a SIDA; hiperalgesia; dolor por quemadura térmica; dolor idiopático; dolor causado por quimioterapia; neuralgia occipital; dolor psicogénico; dolor asociado con cálculos biliares; dolor neuropático o no neuropático asociado con cáncer; dolor de la extremidad fantasma; dolor abdominal funcional; cefalea; cefalea por tensión aguda o crónica; cefalea sinusal; cefalea en racimos; dolor de la articulación temporomandibular; dolor del seno maxilar; dolor causado por espondiloartritis anquilosante; dolor postoperatorio; dolor por cicatrización; dolor no neuropático crónico; fibromialgia; esclerosis lateral amiotrófica; epilepsia (particularmente, epilepsia parcial, crisis parcial por epilepsia en adultos y crisis parcial de un paciente epiléptico); y trastorno de ansiedad generalizada y síndrome de piernas inquietas.

55

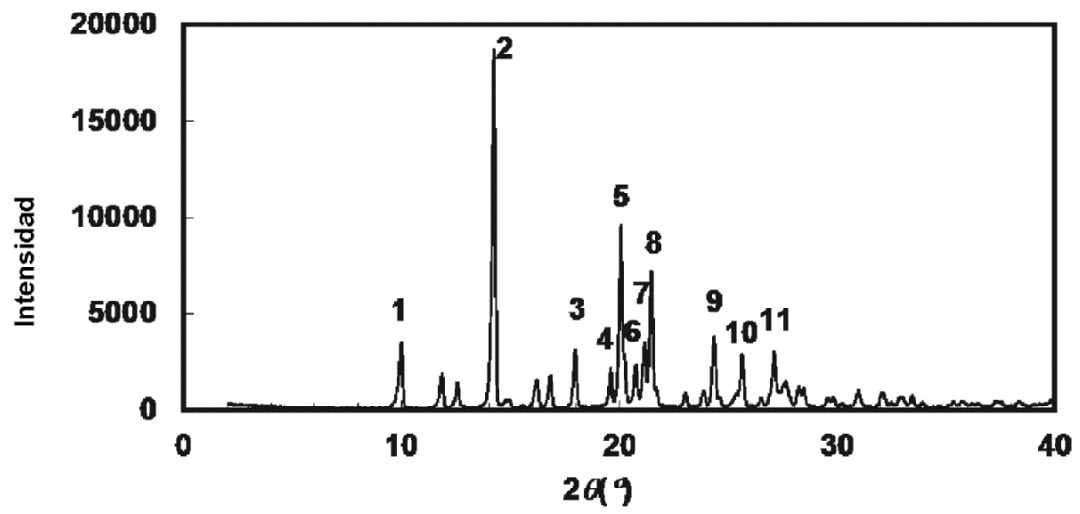
[FIG. 1]



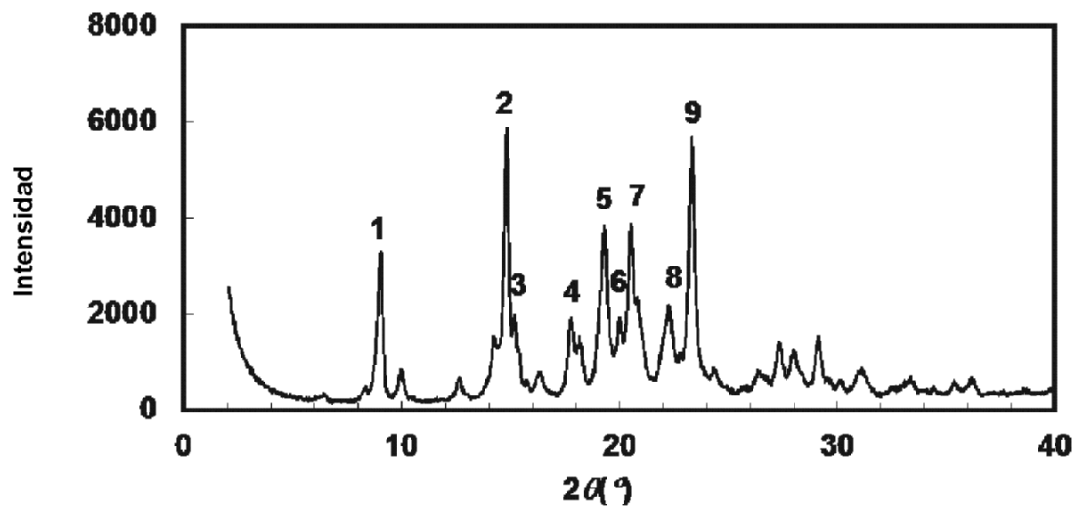
[FIG. 2]



[FIG. 3]



[FIG. 4]



[FIG. 5]

