

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 798**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

A61P 11/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/JP2014/056606**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14142221**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14763747 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 2974730**

54 Título: **Fármaco para enfermedades respiratorias**

30 Prioridad:

14.03.2013 JP 2013052278

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

17.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TAKAHASHI, SAKIKO;
DOMON, YUKI;
KITANO, YUTAKA y
SHINOZUKA, TSUYOSHI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 663 798 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

Fármaco para enfermedades respiratorias

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria, en particular, la tos, que comprende un compuesto representado por la fórmula (I) que se describe más adelante, una sal o un hidrato del mismo.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 La tos es un acto reflejo de defensa común en el tracto respiratorio de sujetos sanos, sin embargo, la tos persistente asociada a diversas enfermedades reduce en gran medida la calidad de vida del paciente.

- 15 Los antitusivos se clasifican en antitusivos centrales, que presentan actividades antitusivas mediante el bloqueo del centro de la tos, y los antitusivos periféricos, que bloquean la estimulación de receptores de la tos periféricos. Los antitusivos centrales, tales como el fosfato de codeína y el dextrometorfano, provocan reacciones farmacológicas adversas, incluyendo depresión respiratoria, somnolencia, estreñimiento y similares, y también presentan problemas tales como la resistencia y la dependencia debidas al uso repetido. Por otro lado, los antitusivos periféricos, tales como la metilefedrina, con frecuencia tienen actividades antitusivas insuficientes. Por dichas razones, existe demanda para el desarrollo de antitusivos seguros y más eficaces.

- 20 Los canales de sodio abiertos por voltaje (Nav, del inglés *voltage-gated sodium channel*) son canales iónicos que incluyen, cada uno, una subunidad α que tiene cuatro dominios y subunidades β que actúan como auxiliares, habiéndose notificado al menos nueve subtipos de los mismos hasta ahora y estos subtipos tienen, respectivamente, diferentes distribuciones de expresión y acciones fisiológicas con el fin de regular las funciones biológicas.

- 25 Los canales de sodio son una parte intrínseca de las actividades neuronales, y fármacos, tales como la lidocaína y la mexiletina, son conocidos como inhibidores de los canales de sodio. En cuanto a la tos, se considera que el tracto respiratorio está controlado por diversas actividades neuronales. Existen muchos datos preclínicos y clínicos que demuestran que estos inhibidores de los canales de sodio son eficaces para la supresión de la tos (Literaturas de Patente 1 y 2 y Literaturas No de Patente 1 y 2). Dichos fármacos tienen, sin embargo, baja selectividad para los subtipos de Nav. Puesto que los canales de sodio de los diferentes subtipos se expresan en músculos, células musculares cardíacas y el sistema nervioso central como se muestra en la Tabla 1, el problema surge de las reacciones farmacológicas adversas provocadas cuando dichos fármacos se administran sistémicamente.

30

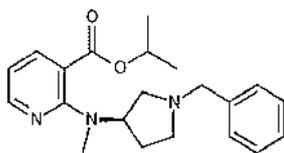
[Tabla 1]

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 musculares cardíacas
Nav1.6	Sistema nervioso sensitivo/motor
Nav1.7	Sistema nervioso sensitivo
Nav1.8	Sistema nervioso sensitivo
Nav1.9	Sistema nervioso sensitivo

- 35 La Literatura de Patente 1 se refiere a un modulador de Nav 1.7 y afirma que el modulador de Nav 1.7 es útil para diversas enfermedades respiratorias. Esta literatura de patente describe específicamente un compuesto representado por la fórmula (A) a continuación (por ejemplo, el Ejemplo 6), que se describe en las reivindicaciones como que pertenece a una estructura representada por la fórmula (B) a continuación. Una característica del compuesto descrito en dicha literatura de patente es que el compuesto es un derivado de piridina sustituido en la posición 2 con un anillo de piperidina o un anillo de pirrolidina. Por el contrario, el compuesto utilizado en la presente invención es muy diferente del mismo, por ejemplo, en que un cicloalcano está conectado a un anillo aromático a través de un átomo de oxígeno. La Literatura de Patente 1 no describe ni sugiere la estructura del compuesto utilizado en la presente invención.

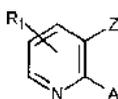
40

[Fórmula 1]



(A)

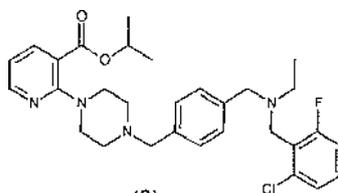
[Fórmula 2]



(B)

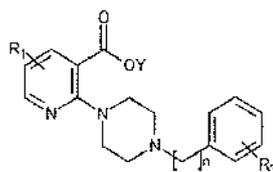
5 La Literatura de patente 2 a continuación se refiere a un modulador de Nav 1.7 y afirma que el modulador de Nav 1.7 es útil para diversas enfermedades respiratorias. Esta literatura de patente describe específicamente un compuesto representado por la fórmula (C) a continuación (por ejemplo, el Ejemplo 474), que se describe en las reivindicaciones como que pertenece a una estructura representada por la fórmula (D) a continuación. Una característica del compuesto descrito en dicha literatura de patente es que el compuesto es un derivado de piridina sustituido en la posición 2 con un anillo de piperazina. Por el contrario, el compuesto utilizado en la presente invención es muy diferente del mismo, por ejemplo, en que un cicloalcano está conectado a un anillo aromático a través de un átomo de oxígeno. La Literatura de patente 2 no describe ni sugiere la estructura del compuesto utilizado en la presente invención.

[Fórmula 3]



(C)

[Fórmula 4]



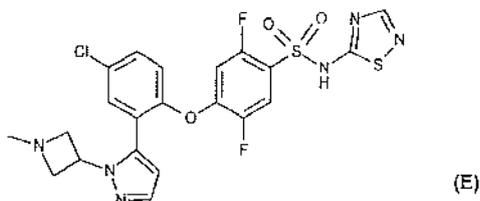
(D)

15

20 La Literatura de patente 3 a continuación se refiere a un modulador de Nav 1.7 y describe específicamente, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (E) a continuación (por ejemplo, el Ejemplo 811). Las características del compuesto descrito en esta literatura de patente son que dos anillos aromáticos están conectados a través de un átomo de oxígeno y, además, una sulfonamida N-sustituida está conectada a uno de los anillos aromáticos (grupo fenilo). El compuesto utilizado en la presente invención difiere del mismo en que un cicloalcano está conectado a un anillo aromático a través de un átomo de oxígeno. La Literatura de Patente 3 no describe ni sugiere la estructura del compuesto utilizado en la presente invención.

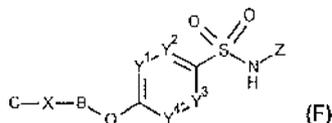
25

[Fórmula 5]



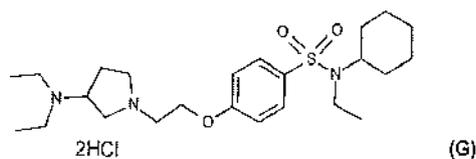
El compuesto desvelado en dicha Literatura de Patente 3 se describe en las reivindicaciones como que pertenece a una estructura representada por la fórmula (F) a continuación. El resto B en esta estructura se define como "fenilo o Het², en el que Het² se define como un grupo aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene (a) de uno a cuatro átomos de nitrógeno, (b) un átomo de 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 tanto, el resto B es un sustituyente aromático y la referencia de patente no desvela que este resto sea un sustituyente saturado. Específicamente, dicha literatura de patente no desvela que un cicloalcano pueda introducirse como la estructura parcial correspondiente, como en el compuesto de fórmula (I) utilizado en la presente solicitud. La literatura de patente no desvela que el modulador de Nav 1.7 sea eficaz para enfermedades respiratorias.

[Fórmula 6]



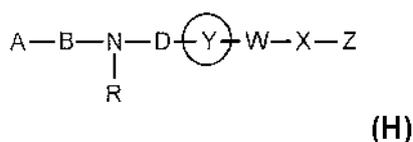
La Literatura de Patente 4 a continuación se refiere a un inhibidor de canales cálcicos de tipo N y describe específicamente, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (G) a continuación (por ejemplo, el Ejemplo 5(11)). El compuesto descrito en dicha referencia de patente tiene una estructura en la que un anillo aromático y un anillo heterocíclico saturado se conectan a través de una cadena de polimetileno(oxi). Una sulfonamida N-sustituida está unida a un anillo aromático (grupo fenilo) y se introducen adicionalmente dos sustituyentes en el átomo de nitrógeno de esta sulfonamida. Específicamente, una característica de este compuesto es que el átomo de nitrógeno de la sulfonamida está disustituido. El compuesto de la presente invención difiere del mismo 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 sulfonamida está mono-sustituido en su átomo de nitrógeno. Dicha Literatura de Patente 2 no describe ni sugiere en absoluto la estructura del compuesto utilizado en la presente invención. La literatura de patente no desvela que la modulador de Nav 1.7 sea eficaz para enfermedades respiratorias.

[Fórmula 7]



El compuesto utilizado en la presente invención tampoco pertenece a una estructura representada por la fórmula (H) a continuación descrita en las reivindicaciones de la Literatura de Patente 4, ni es la estructura del compuesto utilizado en la presente invención sugerida por la descripción relacionada con esta estructura.

[Fórmula 8]



[Literatura de la técnica anterior]

[Literatura de Patente]

35 [Literatura de Patente 1] Publicación Internacional N.º WO 2011/088201
[Literatura de Patente 2] Publicación Internacional N.º WO 2013/006596

[Literatura de Patente 3] Publicación Internacional N.º WO 2010/079443

[Literatura de Patente 4] publicación Internacional N.º WO 2006/038594

[Literatura no de Patente]

[Literatura no de Patente 1] Kamei J. y col., *European Journal of Pharmacology*, 652, 117-120, 2011.

5 [Literatura no de Patente 2] Mazzone S. B., *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 34, 955-962, 2007.

Sumario de la invención

[Problemas que se han de resolver mediante la invención]

10 Un objeto de la presente invención es proporcionar un fármaco altamente selectivo para una enfermedad respiratoria y un inhibidor de canales de sodio que tiene una eficacia alta de tratamiento en enfermedades respiratorias mediante la administración de un compuesto representado por la fórmula (I) que se describe más adelante, una sal o un hidrato del mismo, que tiene una excelente selectividad para las actividades inhibitoras de los canales de sodio, y se dirige adicionalmente a la reducción de la reacción farmacológica adversa provocada por la administración sistémica, en respuesta a, por ejemplo, niveles bajos de satisfacción con agentes terapéuticos convencionales para enfermedades respiratorias y las bajas actividades y selectividad de agentes inhibidores de canales de sodio convencionales.

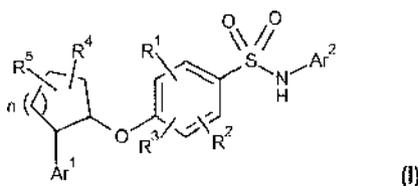
[Medios para resolver el problema]

20 Los presentes inventores han realizado estudios seriamente y, en consecuencia, han completado la presente invención al descubrir que un compuesto representado por la fórmula (I) a continuación que tiene una estructura en la que un grupo fenilo al que está conectado un grupo sulfonamida sustituido con un sustituyente N-aromático, y al que un grupo alquilo cíclico que tiene un grupo aromático como sustituyente está conectado a través de un átomo de oxígeno en la posición para con respecto al grupo sulfonamida, una sal o un hidrato del mismo presenta actividades antitusivas excelentes y sirve como un fármaco excelente para una enfermedad respiratoria.

Específicamente, la presente invención se refiere a:

25 (1) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula (I), una sal farmacológicamente aceptable o un hidrato del mismo como ingrediente activo:

[Fórmula 9]



30 en la que Ar¹ y Ar², representan cada uno independientemente un grupo heteroarilo o un grupo arilo, R¹, R² y R³, representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 halogenado, un grupo hidroxi-alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7 o un grupo ciano,

35 R⁴ y R⁵, representan cada uno 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 hidroxi-alquilo 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

40 en la que el grupo heteroarilo o arilo opcionalmente tiene 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 hidroxi-alquilo 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 arilo tiene dos sustituyentes, los dos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. La presente invención se refiere adicionalmente a lo siguiente:

45 (2) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con (1), en el que en la fórmula (I),

Ar¹ y Ar², representan cada uno independientemente un grupo heteroarilo, R¹, R² y R³, representan cada uno 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,

50 R⁴ y R⁵, representan cada uno 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 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 hidroxi-alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7, un grupo amino, un grupo alquilamino C1-C3 y un grupo dialquilamino C1-C3.

5 (3) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con (1) o (2), en el que el grupo heteroarilo es un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno aromático.

(4) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), en el que Ar¹ es un grupo piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo o imidazolilo, que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes.

10 (5) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (4), en el que Ar¹ es un grupo piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo o 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.

15 (6) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con cualquiera de (1) a (5), en el que Ar² es un tiadiazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, isoxazolilo, oxazolilo o isotiazolilo, un grupo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes.

(7) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6), en el que Ar² es un tiadiazolilo, tiazolilo p, pirimidinilo, isoxazolilo, oxazolilo o isotiazolilo, que tiene opcionalmente un átomo de cloro, un átomo de flúor o un grupo metilo como sustituyente o sustituyentes.

(8) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con cualquiera de (1) a (7), en el que R¹, R² y R³, representan cada uno 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.

25 (9) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8), en el que R⁴ y R⁵, representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo fluoro o un grupo metilo.

(10) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con (1), en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 2-fluoro-4- $\{[(1S^*,2R^*)-2-(1\text{-metil-1H-pirazol-5-il})\text{ciclopentil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4- $\{[(1S^*,2R^*)-2-(1\text{-etil-1H-pirazol-5-il})\text{ciclopentil}]\text{oxi}\}$ -2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-1 $\{[(1S^*,2R^*)-2-(1\text{-metil-1H-pirazol-5-il})\text{ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,6-difluoro-4-f $\{[(1S^*,2R^*)-2-(1\text{H-pirazol-4-il})\text{ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4- $\{[(1S,2R)-2-(1\text{-etil-1H-pirazol-5-il})\text{ciclopentil}]\text{oxi}\}$ -2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4- $\{[(1S,2R)-2-(1\text{-metil-1H-pirazol-5-il})\text{ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-4- $\{[(1S,2R)-2-(1\text{-metil-1H-pirazol-5-il})\text{ciclopentil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4- $\{[(1S^*,2R^*)-5,5\text{-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il})\text{ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4- $\{[(1S,2R)-5,5\text{-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il})\text{ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; o 2,6-difluoro-4- $\{[(1S,2R)-2-(1\text{H-pirazol-4-il})\text{ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

40 (11) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con (1), en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 2-fluoro-4- $\{[(1S^*,2R^*)-2-(1\text{-metil-1H-pirazol-5-il})\text{ciclopentil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

(12) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con (1), en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 4- $\{[(1S^*,2R^*)-2-(1\text{-etil-1H-pirazol-5-il})\text{ciclopentil}]\text{oxi}\}$ -2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

45 (13) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con (1), en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 5-cloro-2-fluoro-4- $\{[(1S^*,2R^*)-2-(1\text{-metil-1H-pirazol-5-il})\text{ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

(14) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con (1), en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 2,6-difluoro-4- $\{[(1S^*,2R^*)-2-(1\text{H-pirazol-4-il})\text{ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

50 (15) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con (1), en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 4- $\{[(1S,2R)-2-(1\text{-etil-1H-pirazol-5-il})\text{ciclopentil}]\text{oxi}\}$ -2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

55 (16) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con (1), en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 5-cloro-2-fluoro-4- $\{[(1S,2R)-2-(1\text{-metil-1H-pirazol-5-il})\text{ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

(17) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con (1), en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 2-fluoro-4- $\{[(1S,2R)-2-(1\text{-metil-1H-pirazol-5-il})\text{ciclopentil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

60 (18) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con (1), en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 4- $\{[(1S^*,2R^*)-5,5\text{-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il})\text{ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

65 (19) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con (1), en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 4- $\{[(1S,2R)-5,5\text{-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il})\text{ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

(20) Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con (1), en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 2,6-difluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida.

(21) El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con (1) a (20), en el que la enfermedad respiratoria es una enfermedad seleccionada entre o una enfermedad que muestra un síntoma seleccionado entre el grupo que consiste en: asma; fibrosis quística; bronquitis; bronquitis crónica; asma bronquial; bronquiectasia; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); tos; síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); tuberculosis pulmonar; neumonía intersticial; pleuritis; neumonía; enfisema; neumoconiosis; panbronquiolitis difusa; reumatismo; silicosis; neumotórax espontáneo; síndrome de resfriado; embolia pulmonar; infarto pulmonar; y tos seca.

(22) El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con (1) a (20), que es un antitusivo.

(23) El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con (22) destinado a la administración a un mamífero.

(24) El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con (23), en el que el mamífero es un ser humano. También se desvelan en el presente documento:

(25) Una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria, que comprende una dosis farmacológicamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), una sal farmacológicamente aceptable o un hidrato del mismo de acuerdo con (1) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(26) La composición farmacéutica de acuerdo con (25), en la que la enfermedad respiratoria es una enfermedad seleccionada entre, o una enfermedad que manifiesta un síntoma seleccionada entre, el grupo que consiste en: asma; fibrosis quística; bronquitis; bronquitis crónica; asma bronquial; bronquiectasias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); tos; síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); tuberculosis pulmonar; neumonía intersticial; pleuritis; neumonía; enfisema; neumoconiosis; panbronquiolitis difusa; reumatismo; silicosis; neumotórax espontáneo; síndrome de resfriado; embolia pulmonar; infarto pulmonar; y tos seca.

(27) La composición farmacéutica de acuerdo con (25) o (26), que se administra a un mamífero.

(28) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en la que el mamífero es un ser humano.

(29) Un antitusivo para diversas enfermedades respiratorias, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), una sal farmacológicamente aceptable o un hidrato del mismo de acuerdo con (1).

(30) Un antitusivo destinado a la aplicación en asma bronquial, bronquitis asmática, bronquitis aguda, bronquitis crónica, resfriado, bronquiectasia, neumonía, tuberculosis pulmonar, inflamación del tracto respiratorio superior, laringofaringitis, catarro nasal, bronquitis, bronquitis asmática o tos asociada a asma bronquial, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), una sal farmacológicamente aceptable o un hidrato del mismo de acuerdo con (1).

El compuesto de fórmula (I) que sirve como un ingrediente activo utilizado en (25) a (30) puede ser un compuesto que tiene una estructura más específica del compuesto descrito en (2) a (20) anteriores.

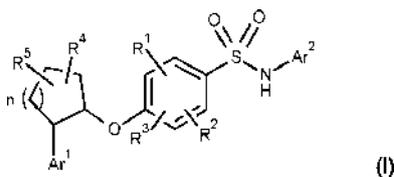
[Efectos ventajosos de la invención]

El compuesto representado por la fórmula (I), una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo utilizado en la presente invención tiene excelentes actividades inhibitoras del canal de sodio abierto por voltaje 1.7 (Nav 1.7) y tiene una excelente selectividad de subtipo y, por tanto, tiene excelentes actividades antitusivas en animales de sangre caliente (preferentemente mamíferos, incluyendo seres humanos). En consecuencia, el fármaco de la presente invención que comprende el compuesto sirve como un excelente fármaco para una enfermedad respiratoria. Además, el compuesto muestra excelentes actividades inhibitoras del canal de sodio y, por tanto, es excelente como un inhibidor de canales de sodio.

[Descripción detallada de las realizaciones preferidas]

La presente invención se describirá ahora en detalle a continuación. En primer lugar, se describirá el compuesto representado por la fórmula (I) (en lo sucesivo en el presente documento, denominado compuesto (I)) utilizado en la presente invención. Este compuesto (I) tiene la siguiente estructura:

[Fórmula 10]



Se describirá esta estructura y cada sustituyente.

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.

En la presente memoria descriptiva, un "grupo alquilo C1-C6" se refiere grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo pueden incluir 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.

En la presente memoria descriptiva, un "grupo alquilo C1-C3" se refiere grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo pueden incluir un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un grupo isopropilo.

En la presente memoria descriptiva, un "grupo alquilo C1-C6 halogenado" se refiere a un grupo obtenido mediante la sustitución de 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 desde una mono-sustitución hasta una per-sustitución. La posición de sustitución no está particularmente limitada pero la mono-sustitución es preferentemente en el átomo de carbono terminal del grupo alquilo. Los ejemplos del grupo alquilo C1-C6 halogenado pueden incluir un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo dibromometilo, un grupo fluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-yodoetilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 4-fluorobutilo y un grupo 6-yodohexilo.

En la presente memoria descriptiva, un "grupo hidroxialquilo C1-C6" se refiere a un grupo obtenido mediante la sustitución de 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. Los ejemplos del grupo hidroxialquilo C1-C6 pueden incluir un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 4-hidroxibutilo, un grupo hidroxipentilo, un grupo 6-hidroxihexilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxipropilo y un grupo 2-hidroxipropilo.

En la presente memoria descriptiva, un "grupo alcoxi C1-C6" se refiere a un grupo formado por la unión del extremo de un "grupo alquilo C1-C6" definido anteriormente a un átomo de oxígeno, y los ejemplos del grupo alcoxi C1-C6 pueden incluir un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentoxi, un grupo isopentoxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo neopentoxi, un grupo hexiloxi, un grupo 4-metilpentoxi, un grupo 3-metilpentoxi y un grupo 2-metilpentoxi.

En la presente memoria descriptiva, un "grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6" se refiere a un grupo obtenido mediante la sustitución de 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. Los ejemplos del grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6 pueden incluir 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 hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y los ejemplos del mismo pueden incluir un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y un grupo cicloheptilo.

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 unido a su átomo de nitrógeno. Los ejemplos del grupo alquilamino C1-C3 pueden incluir 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 unidos a su átomo de nitrógeno. Los dos grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes entre sí. Los ejemplos del grupo di-alquilamino C1-C3 pueden incluir 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 hidrocarburo aromático y los ejemplos del mismo pueden incluir un grupo fenilo y un grupo naftilo y el grupo arilo puede estar unido en cualquier posición.

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. Los ejemplos del grupo heteroarilo pueden incluir un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo triazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiofenilo y un grupo furanilo. Dicho grupo heterocíclico aromático puede estar unido en cualquier posición (se señala que los nombres anteriormente descritos

de los grupos se mencionan meramente como designaciones genéricas de sustituyentes, pero no especifican una posición de unión).

El compuesto utilizado en la presente invención tiene una estructura representada por la fórmula (I). Específicamente, un grupo sulfonamida sustituido con un sustituyente N-monoaromático está unido a un grupo fenilo (el grupo aromático en el átomo de nitrógeno de este grupo sulfonamida se denomina 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 unido el grupo sulfonamida; y un grupo aromático (denominado Ar¹) está unido al átomo de carbono adyacente al átomo de carbono donde el grupo cicloalquilo está unido al átomo de oxígeno.

En el compuesto (I), los dos grupos aromáticos representados por Ar¹ y Ar² pueden representar cada uno independientemente un grupo arilo (grupo hidrocarburo aromático) o un grupo heteroarilo (grupo heterocíclico aromático). Cada uno de estos grupos aromáticos pueden tener un sustituyente o sustituyentes adicionales. Además, 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 ser cualquier anillo con un tamaño desde uno de 5 miembros hasta uno de 7 miembros. Este anillo puede tener 1 o 2 sustituyentes y cuando el anillo tiene dos de estos grupos, los dos grupos puede 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 cualquier anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que contenga de 1 a 4 heteroátomos. El heteroátomo o heteroátomos son preferentemente un átomo o átomos de nitrógeno.

El grupo heteroarilo de 5 miembros puede seleccionarse entre los ejemplificados anteriormente, pero preferentemente es un grupo que contiene sólo un átomo o átomos de nitrógeno como heteroátomo o heteroátomos. Los ejemplos preferidos de los mismos pueden incluir un grupo pirazolilo y un grupo imidazolilo. Se prefiere más un grupo pirazolilo.

La posición de conexión de un grupo heteroarilo de 5 miembros de este tipo 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 prefieren pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-4-ilo o similares.

El grupo heteroarilo de 6 miembros contiene preferentemente un átomo o átomos solamente de nitrógeno como heteroátomo o heteroátomos, como en el anillo de 5 miembros. Se prefiere un grupo piridilo o un grupo piridazinilo. La posición de conexión no está limitada, pero es preferentemente piridin-4-ilo, piridin-3-ilo o piridazin-4-ilo.

Ar¹ puede tener un sustituyente o 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 hidroxi-alquilo 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 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 dichos sustituyentes pueden incluir un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo amino, un grupo metilamino y un grupo dimetilamino. El sustituyente o 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 ya sea en 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.

Análogamente, el grupo aromático Ar² es más preferentemente un grupo heteroarilo. El grupo heteroarilo puede ser cualquier anillo de 5 o 6 miembros que contenga 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 o sustituyentes 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 hidroxi-alquilo 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. Dicho 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 dichos 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. Se prefieren más 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 dichos grupos, los dos o más grupos pueden ser iguales o diferentes entre sí.

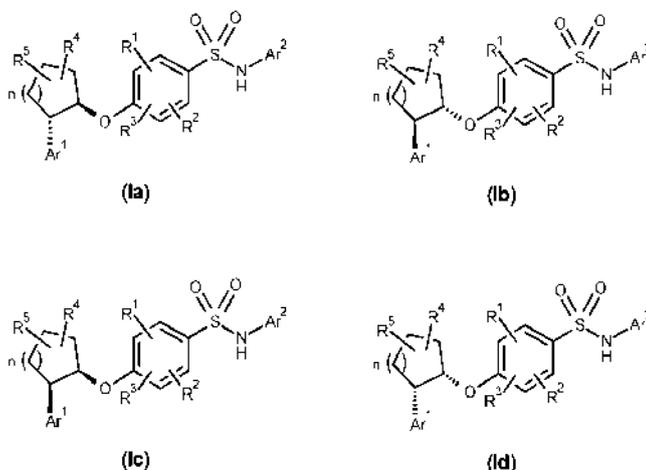
Los ejemplos del grupo fenilo opcionalmente sustituido que constituyen la bencenosulfonamida pueden incluir un grupo 3-metilfenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 2,3-difluorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 2,6-difluorofenilo, un grupo 2-cloro-5-fluorofenilo, un grupo 5-cloro-2-fluorofenilo, un grupo 3-trifluorometilfenilo, un grupo 2-fluoro-3-metilfenilo, un grupo 2-fluoro-5-metilfenilo, un grupo 5-etil-2-fluorofenilo, un grupo 3-cianofenilo y un grupo 5-ciano-2-fluorofenilo. Entre 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 (en el presente documento, el número de posición se indica con la posición unida al grupo sulfonamida como 1).

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

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. Se prefiere más un átomo de flúor o un grupo metilo.

En el compuesto (I) utilizado en la presente invención, el grupo aromático Ar¹ en el grupo cicloalquilo y el resto fenilo que tiene el grupo sulfonamida son sustituyentes en átomos de carbono adyacentes para formar los cuatro isómeros siguientes que tienen una relación diastereomérica, todos los cuales se incluyen en la presente invención. Entre estos, la conformación más preferida es la de (1b).

[Fórmula 11]



El compuesto representado por la fórmula (I) utilizado en la presente invención puede estar en forma de una sal farmacológicamente aceptable si se desea. Una sal farmacológicamente aceptable significa una sal que no es enormemente tóxica pero que puede utilizarse como un fármaco. Este compuesto (I) puede cambiarse a la forma de una sal provocando una reacción entre el compuesto y un ácido si tiene un grupo básico.

Los ejemplos de sales basadas en un sustituyente básico y un grupo heteroarilo básico incluyen sales de ácido halogenado tales como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; sulfonatos de alcano inferior tales como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato; sulfonatos de arilo, tales como bencenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales de ácidos orgánicos tales como acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, oxalato y maleato; y sales de aminoácidos tales como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato y aspartato. Entre éstas, preferentemente, se usan sales de ácidos inorgánicos o sulfonatos de arilo y, más preferentemente, se usa clorhidrato, bencenosulfonato 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 metales alcalinotérreos tales como sal de calcio y sal de magnesio; sales metálicas 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-octil amina, sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de glucosamina, sal de éster alquílico de fenilglicina, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de guanidina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina, sal de cloroprocaína, sal de procaína, sal de dietanolamina, sal de N-bencilfenetilamina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio, tris(hidroximetil)aminometano; y sales de aminoácidos tales como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato y aspartato.

Cuando se permite que el compuesto (I) permanezca al aire o se recristalice, puede absorber humedad para que tenga agua absorbida, con el fin de cambiarlo a un hidrato y dichos hidratos también están incluidos en las sales de la presente invención.

El compuesto (I) o una sal del mismo a veces absorbe un disolvente de un tipo dado con el fin de cambiarlo a un solvato y un solvato de este tipo también se incluye en la sal de la presente invención.

El compuesto (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). En consecuencia, los isómeros ópticos individuales del compuesto representado por la fórmula (I) y mezclas de estos isómeros ópticos en cualquier relación están incluidos en el ámbito de la presente invención.

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

El compuesto (I) también puede contener, en una relación no natural, isótopo o isótopos atómicos de uno o más de los átomos que constituyen este compuesto. Los ejemplos de isótopos o 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). Un compuesto radiomarcado de este tipo es útil como agente terapéutico o preventivo, reactivo de investigación, por ejemplo, reactivo de ensayo y agente de diagnóstico, por ejemplo, agente de diagnóstico por imagen in vivo. Todas las variantes isotópicas del presente compuesto se incluyen en el ámbito de la presente invención, independientemente de si son o no radiactivas.

El compuesto representado por la fórmula (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, utilizado en la presente invención tiene excelentes actividades inhibitoras del canal de sodio dependiente de voltaje 1.7 (Nav 1.7) y tiene una excelente selectividad de subtipo y, por tanto, sirve como un fármaco excelente para una enfermedad respiratoria en los animales de sangre caliente (preferentemente mamíferos, incluyendo seres humanos).

En consecuencia, el presente compuesto y una sal farmacológicamente aceptable del mismo tienen una excelente eficacia de tratamiento y/o eficacia preventiva para las siguientes enfermedades o síntomas:

asma; fibrosis quística; bronquitis; bronquitis crónica; asma bronquial; bronquiectasia; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); tos; síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); tuberculosis pulmonar; neumonía intersticial; pleuritis; neumonía; enfisema; neumoconiosis; panbronquiolitis difusa; reumatismo; silicosis; neumotórax espontáneo; síndrome de resfriado; embolia pulmonar; infarto pulmonar; y tos seca.

El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, utilizado en la presente invención puede ser un excelente antitusivo para diversas enfermedades respiratorias y sirve como un excelente antitusivo mediante la aplicación en, por ejemplo, asma bronquial, bronquitis asmática, bronquitis aguda, bronquitis crónica, frío, bronquiectasia, neumonía, tuberculosis pulmonar, inflamación del tracto respiratorio superior, laringofaringitis, catarro nasal, bronquitis, bronquitis asmática o tos asociada al asma bronquial. El compuesto puede proporcionar adicionalmente un excelente procedimiento para tratar y/o prevenir el asma bronquial, la bronquitis asmática, la bronquitis aguda, la bronquitis crónica, el resfriado, la bronquiectasia, la neumonía, la tuberculosis pulmonar, la inflamación del tracto respiratorio superior, la laringofaringitis, el catarro nasal, la bronquitis, la bronquitis asmática o la tos asociada al asma bronquial.

El presente compuesto muestra excelentes actividades inhibitoras de canales de sodio y, por tanto, puede esperarse que muestre adicionalmente una excelente eficacia de tratamiento y/o eficacia preventiva para disuria, esclerosis múltiple, cistitis intersticial, síndrome de cistalgia, síndrome de colon irritable, esclerosis múltiple disúrica, arritmia, miotonía, entumecimiento, infarto cerebral y similares.

El compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, utilizado en la presente invención puede administrarse en diversas formas. Los ejemplos de vías de administración incluyen la administración oral usando comprimidos, cápsulas, gránulos, emulsiones, píldoras, polvos, jarabes (soluciones) y similares, y la administración parenteral usando inyecciones (intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal), infusiones por goteo, supositorios (administración rectal) y similares. Estas diversas formulaciones pueden prepararse en forma de productos farmacéuticos de acuerdo con procedimientos habitualmente empleados seleccionando apropiadamente y

usando adyuvantes utilizados en general en el campo de la formulación farmacéutica, tales como excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes aromatizantes, adyuvantes de disolución, agentes de suspensión y agentes de revestimiento, que se añaden a un ingrediente activo.

5 Cuando se usa en forma de un comprimido, los ejemplos de un vehículo utilizable incluyen excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, una solución de glucosa, una solución de almidón, una solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona; disgregantes tales como almidón seco, alginato de sodio, agar en polvo, laminaran en polvo, 10 carbonato ácido de sodio, carbonato de calcio, éster de ácido graso de polioxietileno sorbitano, lauril sulfato de sodio, 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 de sodio; humectantes tales como glicerina y almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal; y lubricantes tales como talco purificado, estearato, ácido bórico en polvo y polietilenglicol. Además, pueden prepararse comprimidos que tienen un revestimiento general, por ejemplo, 15 comprimidos revestidos de azúcar, comprimidos revestidos de gelatina, comprimidos con revestimiento entérico, comprimidos revestidos con película, comprimidos de doble capa y comprimidos de capas múltiples según se requiera.

20 Cuando se usa en forma de una píldora, los ejemplos de un vehículo utilizable incluyen excipientes tales como glucosa, lactosa, manteca de cacao, almidón, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; aglutinantes tales como goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina y etanol; y disgregantes tales como laminaria y agar.

Cuando se usa en forma de un supositorio, puede usarse una amplia gama de vehículos conocidos convencionalmente en este campo y los ejemplos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina y glicéridos semisintéticos.

25 Cuando se usa en forma de una inyección, las formulaciones pueden prepararse en forma de una solución, una emulsión o una suspensión. Estas solución, emulsión y suspensión preferentemente están esterilizadas y son isotónicas con la sangre. El disolvente utilizado para la producción de estas soluciones, emulsiones y suspensiones no está particularmente limitado a condición de que pueda usarse como un diluyente para su uso médico, y los ejemplos del disolvente incluyen agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano. En este caso, puede incluirse una cantidad 30 suficiente de cloruro de sodio, glucosa o glicerina en la formulación para preparar una solución isotónica, y también pueden incluirse adyuvantes 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. Por otra parte, también pueden añadirse otros productos farmacéuticos.

35 La cantidad de compuesto de ingrediente activo contenido en las formulaciones no está particularmente limitado, pero se selecciona ampliamente y de manera apropiada, y es generalmente del 0,5 al 70 % en peso y preferentemente del 1 al 30 % en peso de toda la composición.

40 La dosis varía dependiendo de los síntomas, la edad y similares de un paciente (un animal de sangre caliente, en particular, un ser humano). En el caso de la administración oral, una dosis diaria para un adulto es de un límite inferior de 0,1 mg (preferentemente 1 mg y más preferentemente 10 mg) a un límite superior de 2000 mg (preferentemente 100 mg), que se administra de forma dividida como 1 a 6 dosis dependiendo de los síntomas.

El compuesto representado por la fórmula (I) utilizado en la presente invención puede producirse de acuerdo con los procedimientos A a C que se describen a continuación. El compuesto representado por la fórmula (V) puede producirse de acuerdo con los procedimientos D a H.

45 Los disolventes utilizados en las reacciones de las etapas respectivos de los procedimientos A a K a continuación no están particularmente limitados, a condición de que no inhiban las reacciones, pero sí disuelvan hasta cierto grado los compuestos implicados en las reacciones. Los disolventes se seleccionan, por ejemplo, entre el grupo que consiste en los siguientes disolventes. Como alternativa, los disolventes pueden ser mezclas de los mismos. El grupo de disolventes utilizables consiste en hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo, 50 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 dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dietilenglicol dimetil éter; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metil etilglicol; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo; sulfonas tales como sulfolano; 55 nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo e isobutironitrilo; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, 4-metil-2-pentanona, metil isobutil cetona, isoforona y ciclohexanona; nitro compuestos tales como nitro etano y nitro benceno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, diclorobenceno,

cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido butírico y ácido trifluoroacético; y agua.

5 Los ejemplos de bases utilizadas en las reacciones que se describen a continuación incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio y carbonato de cesio; carbonatos
 10 ácidos de metales alcalinos tales como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio y carbonato ácido de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario e hidróxido de litio; bases
 15 inorgánicas de fluoruros de metales alcalinos tales como fluoruro de sodio y fluoruro de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio y metóxido de litio; silóxidos de trialquilo de metales alcalinos tales como trimetilsilóxido de sodio, trimetilsilóxido de potasio y trimetilsilóxido de litio; mercaptano de metales alcalinos tales como metil mercaptano de sodio y etil mercaptano de sodio; bases orgánicas tales como N-metil morfolina, 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-dietilamina, 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 organometálicos tales como butil-litio, diisopropilamida de litio y bis (trimetilsilil)amida.

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

30 Los ejemplos de catalizadores de paladio utilizados en las reacciones que se describen a continuación incluyen catalizadores de paladio divalentes o de valencia cero tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), paladio sobre carbono activado, hidróxido de paladio-carbono activado, 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(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), [1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio (II), dicloruro de tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0), tetrafluoroborato de tetraquis(acetonitrilo)paladio (II) y un dímero de cloruro de arilo-paladio.

35 Los ejemplos de catalizadores de cobre utilizados en las reacciones que se describen a continuación incluyen catalizadores de cobre de valencia cero, 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 dimetilp, bromuro de cobre (II), acetato de cobre (II), sulfato de cobre (II) y acetato de cobre (II).

40 Los ejemplos de ligandos del catalizador de cobre utilizado en las reacciones que se describen a continuación incluyen ligandos de diamina, tales como N,N'-dimetiletilediamina, trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, 2-(difenilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 1,10-fenantrolina y N,N'-dimetil-1,2-ciclohexandiamina.

45 Los ejemplos de reactivos de deshidrogenación o intercambio de metal halógeno utilizados en las reacciones que se describen a continuación incluyen: alquil metales alcalinos tales como metil litio, isopropil litio, n-butil-litio, sec-butil-litio y terc-butil-litio; 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.

50 Los ejemplos de reactivos de hidroboreación utilizados en las reacciones que se describen a continuación 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 boranos tales como isopinocampenilborano, disiamilborano y 9-borabicyclo[3,3,1]nonano.

Los ejemplos de reactivos de oxidación utilizados en las reacciones que se describen a continuación incluyen peróxido de hidrógeno agua y tetrahidrato de perborato de sodio.

55 Los ejemplos de reactivos de epoxidación utilizados en la reacción de la etapa F1 que se describe a continuación incluyen: perácidos tales como ácido cloroperbenzoico, ácido perbenzoico y ácido peracético; peróxidos tales como hidroperoxido de t-butilo (TBHP) y peróxido de hidrógeno; y peroximonosulfato de potasio.

Los ejemplos de agentes reductores utilizados en las reacciones que se describen a continuación incluyen: borohidruros de metales alcalinos tales como borohidruro de sodio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio; 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 de diisobutil aluminio, hidruro de litio y aluminio e etóxido de litio hidruro de aluminio; y metales alcalinos tales como hidruro de sodio telurio, hidruro de diisobutil aluminio e hidruro de sodio y bis(metoxietoxi) aluminio.

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

En las reacciones realizadas en cada etapa de los procedimientos A a I, después de que se completa la reacción, el compuesto objetivo se recoge de la mezcla de reacción de acuerdo con un procedimiento generalmente empleado en este campo técnico. Por ejemplo, la mezcla de reacción se neutraliza adecuadamente y, si hay un material insoluble, se retira mediante filtración. A partir de entonces, se añaden a la mezcla resultante agua y un disolvente orgánico no miscible en agua tal como acetato de etilo, con el fin de separar una capa orgánica que contiene el compuesto objetivo. La capa orgánica se lava con agua o similar, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, carbonato ácido de sodio anhidro o similar, y se filtra y el disolvente se evapora, con el fin de producir el compuesto objetivo.

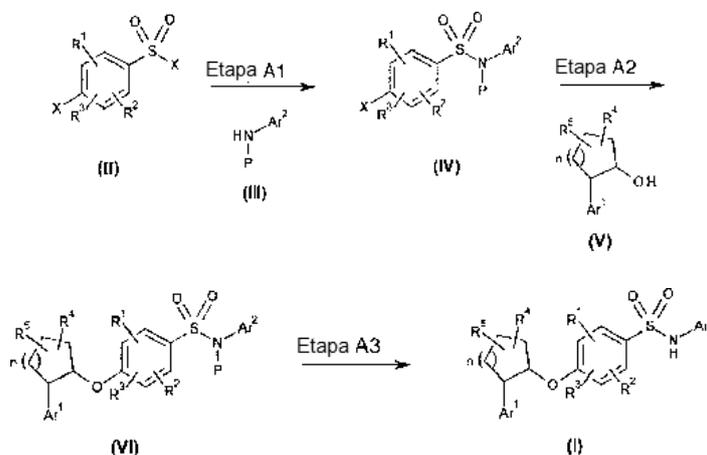
El compuesto objetivo obtenido de este modo puede, si es necesario, separarse y purificarse mediante un procedimiento empleado generalmente en este campo técnico, por ejemplo, mediante una combinación apropiada de procedimientos empleados por lo general para la separación/purificación de un compuesto orgánico, tales como recristalización y reprecipitación, seguidos de elución con un eluyente apropiado mediante el uso de cromatografía. Si el compuesto objetivo es insoluble en un disolvente, puede purificarse mediante el lavado de un producto sólido en bruto con un disolvente. Como alternativa, el compuesto objetivo de cada etapa puede usarse tal cual, en una reacción siguiente sin purificación.

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

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

[Procedimiento A]

[Fórmula 12]



En la presente memoria descriptiva, Ar¹, Ar², R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y n representan lo mismo que se ha definido anteriormente, P, P¹, P², P³ y P⁴, representan cada uno un grupo protector, X representa un átomo de halógeno, Y representa un sustituyente que puede actuar como un nucleófilo o un electrófilo en una reacción de acoplamiento cruzado provocada por un catalizador de metal de transición, tal como un átomo de halógeno, un sustituyente que incluye un átomo de boro o un sustituyente que incluye un átomo de estaño.

P, P¹ o P² no están particularmente limitados a condición de que sean un grupo protector utilizado generalmente para un grupo amino. Los ejemplos de los mismos 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 benzhidrilo, un grupo tritilo y un grupo ftaloílo.

P³ y P⁴ no están particularmente limitados, a condición de que puedan formar un acetal utilizado generalmente como un grupo protector para un grupo carbonilo y son, por ejemplo, grupos metilo o etilo, o P³ y P⁴ pueden formar una

estructura cíclica para constituir un anillo de 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano.

- 5 Y no está particularmente limitado a condición de que se use como un sustituyente que pueda actuar como un nucleófilo o un electrófilo en una reacción de acoplamiento cruzado provocada por un catalizador de metal de transición. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo yodo, un grupo bromo, un grupo cloro, un grupo boronilo y un grupo tributilestannilo.

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).

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

- 15 El disolvente utilizado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres, nitrilos o hidrocarburos halogenados y, más preferentemente, tetrahidrofurano, acetoniitrilo o diclorometano.

La base utilizada en esta etapa es preferentemente una cualquiera de carbonatos de metales alcalinos o bases orgánicas y, más preferentemente, carbonato de potasio, 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).

- 20 La temperatura de reacción que se ha de emplear en esta etapa es generalmente de 0 °C a 100 °C y preferentemente de 0 °C a la 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 A2

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

- 25 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).

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

- 30 La base utilizada en esta etapa es preferentemente una cualquiera de alcóxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos y, más preferentemente, t-butoxido de sodio, t-butoxido de potasio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

La temperatura de reacción que se ha de emplear en esta etapa es generalmente de 0 °C a 200 °C y preferentemente de 0 °C a la temperatura ambiente.

- 35 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).

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

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

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

- 45 El ácido utilizado 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 se ha de emplear en esta etapa es generalmente de 0 °C a 200 °C y preferentemente de la 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.

- 5 Además, esta etapa se realiza mediante la desprotección del compuesto representado por la fórmula (VI) en un disolvente y en presencia de un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno.

El disolvente utilizado en el presente documento es preferentemente uno cualquiera de éteres o alcoholes y, más preferentemente, tetrahidrofurano, metanol o etanol.

- 10 El catalizador es preferentemente un catalizador de paladio de valencia cero y, más preferentemente, carbono activado por paladio o carbón 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.

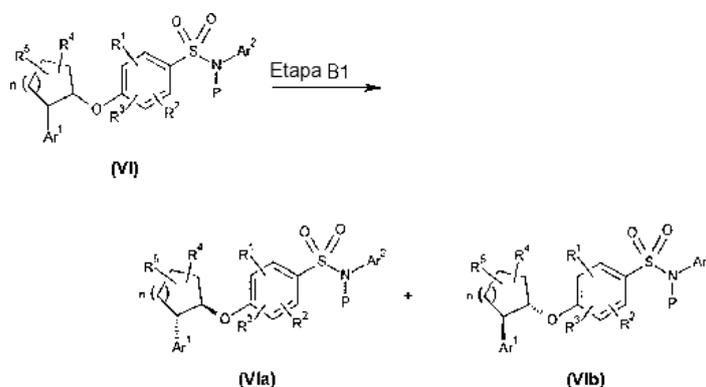
El tiempo de reacción de esta reacción es de 1 hora a 48 horas y la reacción se completa generalmente en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas.

- 15 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 que se describe a continuación.

El procedimiento B es un procedimiento para la producción de 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]

- 20 [Fórmula 13]



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

Etapa B1

- 25 Esta etapa es la etapa de producción de los compuestos representados por las fórmulas (VIa) y (VIb). Esta etapa se realiza resolviendo ópticamente el compuesto representado por la fórmula (VI) en los compuestos representados por (VIa) y (VIb) usando una columna quiral.

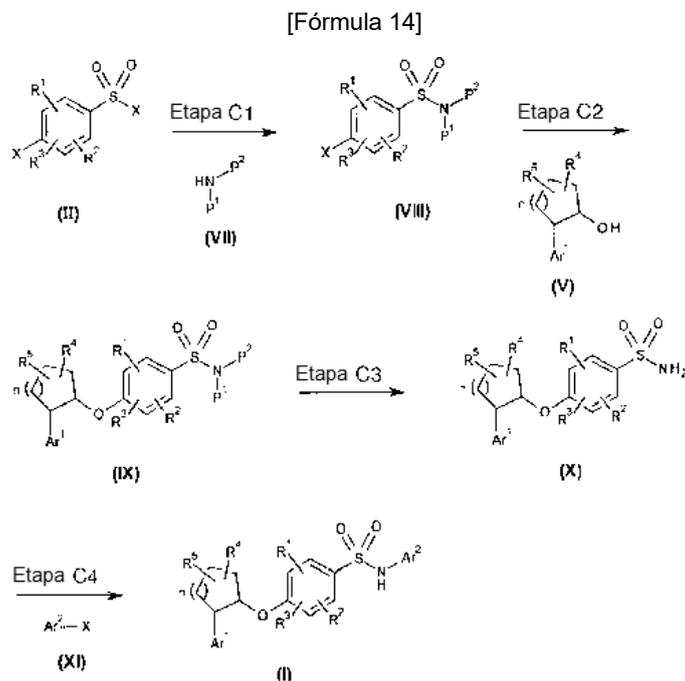
El disolvente utilizado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de hidrocarburos, alcoholes o disolventes mixtos de los mismos y, más preferentemente, un disolvente mixto de hexano e isopropanol o un disolvente mixto de hexano y etanol.

- 30 La columna utilizada en la resolución óptica no está particularmente limitada a condición de que 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 se ha de emplear en esta etapa es generalmente de 0 °C a 40 °C y preferentemente de 0 °C a la temperatura ambiente.

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

[Procedimiento C]



5 En las fórmulas anteriores, Ar¹, Ar², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, P¹, P², X y n representan lo mismo que se ha definido anteriormente.

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) utilizados en esta etapa son compuestos conocidos o pueden producirse fácilmente a partir de compuestos conocidos que se usan como materiales de partida mediante procedimientos conocidos o procedimientos similares a los procedimientos conocidos.

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

La base utilizada en esta etapa es preferentemente una cualquiera de carbonatos de metales alcalinos o bases orgánicas y, más preferentemente, carbonato de potasio, 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).

20 La temperatura de reacción que se ha de emplear en esta etapa es generalmente de 0 °C a 100 °C y preferentemente de 0 °C a la 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 C2

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

25 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 utilizado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de éteres o amidas y, más preferentemente, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

30 La base utilizada en esta etapa es preferentemente una cualquiera de alcóxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos y, más preferentemente, t-butóxido de sodio, t-butóxido de

potasio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

La temperatura de reacción que se ha de emplear en esta etapa es generalmente de 0 °C a 200 °C y preferentemente de 0 °C a la temperatura ambiente.

- 5 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).

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

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

El neutralizante utilizado en esta etapa es preferentemente trialquilsilano o aril éter y, más preferentemente, trietilsilano o anisol.

- 15 El ácido utilizado 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 se ha de emplear 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.

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

El disolvente utilizado en el presente documento es preferentemente uno cualquiera de éteres o alcoholes y, más preferentemente, tetrahidrofurano, metanol o etanol.

- 25 El catalizador utilizado es preferentemente un catalizador de paladio de valencia cero y, más preferentemente, carbono activado por paladio o carbón 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

- 30 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.

- 35 El compuesto representado por la fórmula (XI) utilizado en esta etapa es un compuesto conocido o puede producirse fácilmente a partir de compuestos conocidos utilizados como materiales de partida mediante procedimientos conocidos o procedimientos similares a los procedimientos conocidos.

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

- 40 La base utilizada en esta etapa es preferentemente una cualquiera de bases orgánicas o carbonatos de metales alcalinos y, más preferentemente, trietilamina, carbonato de cesio o carbonato de potasio.

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

El ligando utilizado en esta etapa es preferentemente N,N'-dimetiletildiamina, trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina o N,N'-dimetil-1,2-ciclohexandiamina.

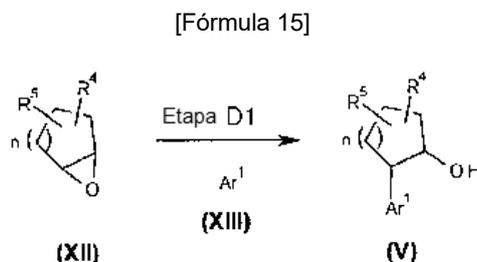
- 45 La temperatura de reacción que se ha de emplear en esta etapa es generalmente de 0 °C a 200 °C y preferentemente de la temperatura ambiente a 150 °C.

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.

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

5 [Procedimiento D]



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

Etapa D1

10 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 metálica mediante desprotonación o intercambio de halógeno metal en un disolvente y después haciendo reaccionar la sal metálica con un compuesto representado por la fórmula (XII).

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

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

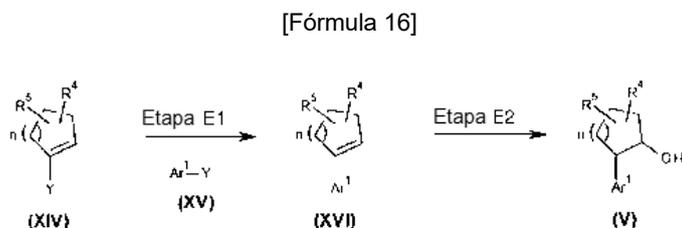
20 El reactivo de desprotonación o de intercambio de halógeno metal utilizado en esta etapa es preferentemente haluro de alquil magnesio o alquil metal alcalino y, más preferentemente, n-butil-litio, sec-butil-litio o cloruro de isopropil magnesio.

La temperatura de reacción que se ha de emplear en esta etapa es generalmente de -100 °C a 100 °C y preferentemente de -80 °C a la temperatura ambiente.

25 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]



30

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

Etapa E1

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

35 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).

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

- 5 El disolvente utilizado 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 utilizado en esta etapa es preferentemente un catalizador de paladio de valencia cero 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).

- 10 La temperatura de reacción que se ha de emplear 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 E2

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

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

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

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

El agente oxidante utilizado en esta etapa es preferentemente peróxido de hidrógeno o tetrahidrato de perborato de sodio.

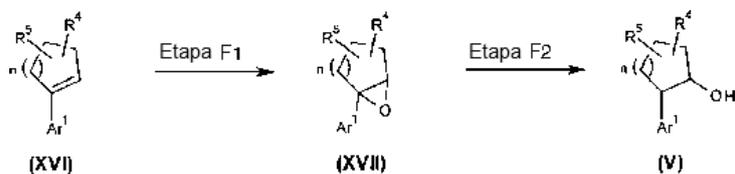
- 25 La temperatura de reacción que se ha de emplear en esta etapa es generalmente de 0 °C a 150 °C y preferentemente de temperatura ambiente a 120 °C.

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.

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

[Procedimiento F]

- 30 [Fórmula 17]



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

Etapa F1

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

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

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

El reactivo de epoxidación utilizado en esta etapa es preferentemente ácido 3-cloroperbenzoico o peroximonosulfato de potasio.

- 40 La temperatura de reacción que se ha de emplear 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.

Etapa F2

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

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

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

El agente reductor utilizado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de borohidruros de metales alcalinos o compuestos de hidruro de aluminio y, más preferentemente, borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio.

- 10 La temperatura de reacción que se ha de emplear 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 reacción es de 1 hora a 48 horas y la reacción se completa generalmente en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas.

- 15 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.

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

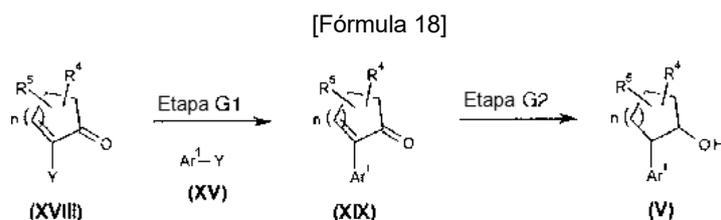
- 20 El catalizador utilizado en esta etapa es preferentemente un catalizador de paladio o un catalizador de níquel y, más preferentemente, carbono activado por paladio, carbono activado por hidróxido de paladio o níquel Raney.

La temperatura de reacción que se ha de emplear 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.

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

[Procedimiento G]



En las fórmulas anteriores, Ar¹, R⁴, R⁵, P¹, P², Y y n representan lo mismo que se ha definido anteriormente.

- 30 Etapa G1

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).

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

El disolvente utilizado 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.

- 40 El catalizador utilizado en esta etapa es preferentemente un catalizador de paladio de valencia cero 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 se ha de emplear 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.

5 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.

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

10 El agente reductor utilizado en esta etapa es preferentemente uno cualquiera de borohidruros de metales alcalinos o compuestos de hidruro de aluminio y, más preferentemente, borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio.

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

15 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.

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

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

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

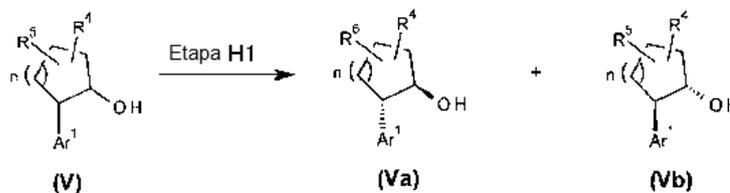
25 El tiempo de reacción de esta reacción es de 1 hora a 48 horas y la reacción se completa generalmente en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas.

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 que se describe a continuación.

30 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]

[Fórmula 19]



35

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

Etapa H1

40 Esta etapa es la etapa de producción de los compuestos representados por las fórmulas (Va) y (Vb). Esta etapa se realiza resolviendo ópticamente el compuesto representado por la fórmula (V) en los compuestos representados por las fórmulas (Va) y (Vb) mediante el uso de una columna quiral.

El disolvente utilizado 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

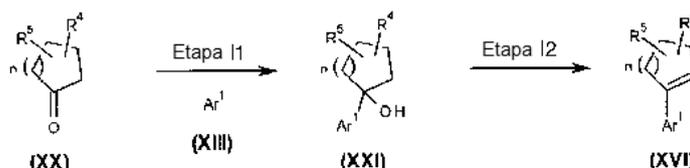
hexano y etanol.

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

La temperatura que se ha de emplear en esta etapa es generalmente de 0 °C a 40 °C y preferentemente de 0 °C a la temperatura ambiente.

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

[Fórmula 20]



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

Etapa I1

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

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

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

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

- 20 El reactivo de desprotonación o de intercambio de halógeno metal utilizado en esta etapa es preferentemente haluro de alquil magnesio o alquil metal alcalino y, más preferentemente, n-butil-litio, sec-butil-litio o cloruro de isopropil magnesio.

La temperatura de reacción que se ha de emplear en esta etapa es generalmente de -100 °C a 100 °C y preferentemente de -80 °C a la temperatura ambiente.

- 25 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 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).

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

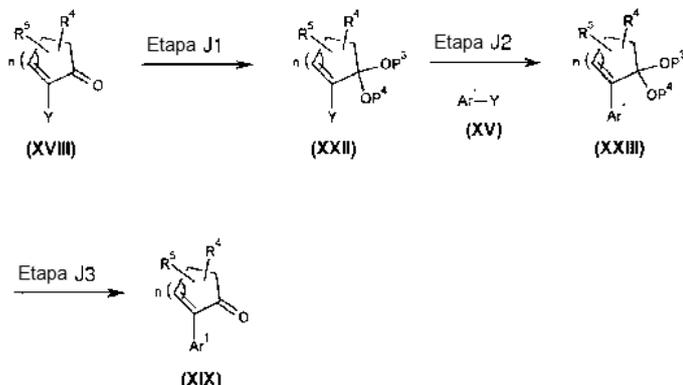
El ácido utilizado en esta etapa es preferentemente un ácido orgánico o un ácido inorgánico y, más preferentemente, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético o ácido p-toluenosulfónico.

- 35 La temperatura de reacción que se ha de emplear 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.

[Procedimiento J]

[Fórmula 21]



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

5 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 deshidratante o en condiciones de deshidratación, entre un ácido y el compuesto representado por la fórmula (XVIII).

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

El ácido utilizado 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 deshidratante utilizado en esta etapa es preferentemente un ortoéster y, más preferentemente, ácido clorhídrico o trimetoximetano, trimetoxietano o trietoxietano.

15 La temperatura de reacción que se ha de emplear en esta etapa es generalmente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ y preferentemente de temperatura ambiente a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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.

Etapa J2

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

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).

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

El disolvente utilizado 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, tetrahydrofurano o N,N-dimetilformamida.

30 El catalizador utilizado en esta etapa es preferentemente un catalizador de paladio de valencia cero 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 se ha de emplear en esta etapa es generalmente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ y preferentemente de temperatura ambiente a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$.

35 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

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).

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

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

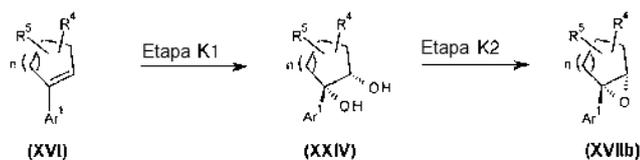
- 10 La temperatura de reacción que se ha de emplear en esta etapa es generalmente de 0 °C a 200 °C y preferentemente de temperatura ambiente a 150 °C.

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.

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

[Procedimiento K]

[Fórmula 22]



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

20 Etapa K1

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

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

- 25 El disolvente utilizado 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 la conversión asimétrica en el diol utilizado en esta etapa es preferentemente AD-mixα o AD-mixβ (Sigma-Aldrich Corp.).

La temperatura de reacción que se ha de emplear 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 etapa es del orden de 1 hora a 48 horas y la reacción se completa generalmente en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas.

Etapa K2

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

- 35 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.

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

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

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

La temperatura de reacción que se ha de emplear 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.

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

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

El haluro de ácido utilizado 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.

- 10 La temperatura de reacción que se ha de emplear en (II) es generalmente de -20 °C a 120 °C y preferentemente de 0 °C a la temperatura ambiente.

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

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

La base utilizada en (III) es preferentemente una cualquiera de carbonatos de metales alcalinos y, más preferentemente, carbonato de potasio, carbonato de litio o carbonato de sodio.

La temperatura de reacción que se ha de emplear en (III) es generalmente de -20 °C a 120 °C y preferentemente de 0 °C a la temperatura ambiente.

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

[Ejemplos]

La presente invención se describirá ahora en más detalle con referencia a ejemplos y ejemplos de ensayo, pero el ámbito de la presente invención no se limita a estos ejemplos.

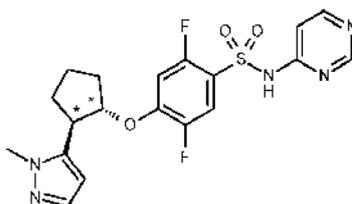
- 25 En los ejemplos que se describen a continuación, la elución en cromatografía en columna se realizó en observación por CCF (cromatografía en capa fina). En la observación por CCF, se adoptó gel de sílice 60F254 fabricado por Merck & Co. como placa de CCF; se adoptó un disolvente utilizado como un disolvente de elución en cromatografía en columna como disolvente de desarrollo; y se adoptó un detector de UV como 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 apropiadamente un aparato de cromatografía automático (Purif- α 2 o Purif-espoir2) fabricado por Shoko Scientific Co., Ltd. Se usó un disolvente descrito en cada ejemplo como disolvente de elución en una relación especificada (o en una relación cambiada apropiadamente si fuera necesario). Las abreviaturas utilizadas en los ejemplos significan lo siguiente:

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

En los ejemplos que se describen a continuación, los espectros de resonancia magnética nuclear (en adelante, denominada RMN- ^1H) se indicaron en valores δ (ppm) en términos de valores de desplazamiento químico utilizándose tetrametilsilano como patrón. Los patrones de división se representaron por s para singulete, d para doblete, t para triplete, c para cuartete, m para multiplete y a para ancho.

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

[Fórmula 23]



(1a) 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 (1,0 l) se calentó a reflujo con agitación durante 7 horas y el disolvente se sometió a destilación azeotrópica para retirar el agua. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se diluyó con etanol (500 ml). Se añadió borohidruro de sodio (7,96 g, 210 mmol) a la misma con enfriamiento 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 obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 95:5) para proporcionar 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).

(1b) 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 1a 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 enfriamiento en hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 67:33) para proporcionar el compuesto del título (0,72 g, 53 %) en forma de un sólido incoloro.

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).

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

A una solución de 1-metilpirazol (13,4 g, 163 mmol) en THF (tetrahidrofurano; 1,0 l), se le añadió n-butil-litio (solución 1,63 M en hexano; 100 ml, 163 mmol) gota a gota 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 carbonato ácido de sodio (100 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 97:3) para proporcionar 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).

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

A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,76 g, 1,73 mmol) preparada en el Ejemplo 1b y el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0,29 g, 1,73 mmol) preparado en el Ejemplo 1c en DMF (dimetilformamida; 10 ml), se le añadió hidruro de sodio (63 %; 100 mg, 2,59 mmol) con enfriamiento en hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (50 ml) a la solución de reacción, seguida de extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se lavó dos veces con agua (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,89 g, 88 %) en forma de un aceite incoloro.

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).

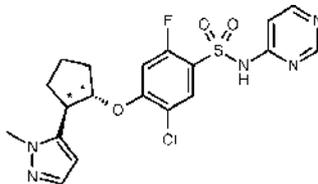
(1e) 2,5-Difluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi-N-pirimidin-4-ilbencenosulfonamida (0,54 g, 1,24 mmol) preparada en el Ejemplo 1d y trietilsilano (1,98 ml, 12,4 mmol) en diclorometano (20 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (0,96 ml, 12,4 mmol) 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 en gel de sílice (diclorometano/metanol = 95:5) para proporcionar 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 2) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 24]



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

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (150 mg, 0,611 mmol) preparada en el Ejemplo 1a, 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 proporcionar el compuesto del título (71,7 mg, 26 %) en forma de un aceite incoloro.

10 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).

(2b) 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

15 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de 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 2a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (31,1 mg, 0,187 mmol) preparado en el Ejemplo 1c, hidruro de sodio (63 %; 7,1 mg, 0,186 mmol) y DMF (2,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (79,1 mg, 84 %) en forma de un aceite incoloro.

20 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).

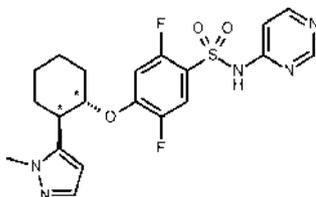
(2c) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

25 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e con 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 2b, trietilsilano (0,05 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (30,0 mg, 51 %) en forma de un sólido incoloro.

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

[Fórmula 25]



35 (3a) (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 butil-litio (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 añadió óxido de ciclohexeno (13,9 ml, 137 mmol) a la misma y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua (1 l) a la solución de reacción, seguida de extracción con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (11,2 g, 55 %) en forma de un sólido incoloro.

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).

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

5 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1D mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (244 mg, 0,555 mmol) preparada en el Ejemplo 1b, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (100 mg, 0,555 mmol) preparado en el Ejemplo 3a, hidruro de sodio (63 %; 31,7 mg, 0,793 mmol) y DMF (3 ml), para proporcionar 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), 2,28 (1H, m), 2,98-3,03 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,08-4,14 (1H, m), 5,19 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,23 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,39-6,40 (2H, m), 6,47 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 7,17-7,19 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,78 (1H, s).

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

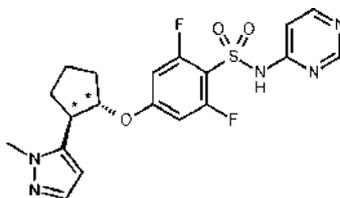
15 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[[1S*,2R*]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (268 mg, 0,447 mmol) preparada en el Ejemplo 3b, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para proporcionar 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), 2,28 (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 4) **2,6-Difluoro-4-[[1S*,2R*]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida**

25

[Fórmula 26]



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

30 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (600 mg, 2,44 mmol) preparada en el Ejemplo 1a, 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 proporcionar el compuesto del título (192 mg, 18 %) en forma de un sólido amorfo 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).

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

40 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (192 mg, 0,44 mmol) preparada en el Ejemplo 4a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (76,3 mg, 0,46 mmol) preparado en Ejemplo 1c, hidruro de sodio (63 %; 25,0 mg, 0,66 mmol) y DMF (2,0 ml), para proporcionar 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), 4,639 (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).

45 (4c) 2,6-Difluoro-4-[[1S*,2R*]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

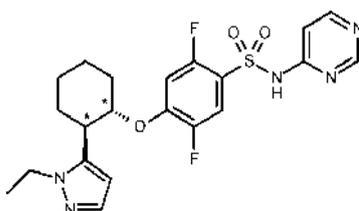
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-[[1S*,2R*]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (192 mg, 0,33 mmol) preparada en el Ejemplo 4b, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para proporcionar 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]⁺.

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

[Fórmula 27]



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

10 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 3a mediante el uso de 1-etilpirazol (2,50 g, 26,0 mmol), butil-litio (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 proporcionar el compuesto del título (2,86 g, 57 %) en forma de un aceite incoloro.

15 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), 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).

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

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

25 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), 2,28 (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).

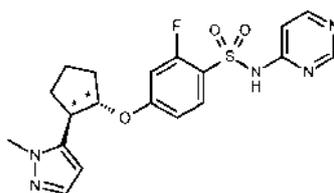
(5c) 4-[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

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

35 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 6) **2-Fluoro-4-(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida**

[Fórmula 28]



40

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

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (0,40 g, 1,63 mmol) preparada en el Ejemplo 1a, 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 proporcionar el compuesto del título (403,8 mg, 59 %) en forma de un sólido incoloro.

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).

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

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,40 g, 0,95 mmol) preparada en el Ejemplo 6a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0,16 g, 0,95 mmol) preparado en el Ejemplo 1c, hidruro de sodio (63 %; 0,040 g, 1,14 mmol) y DMF (5,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (268,5 mg, 50 %) en forma de un aceite 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), 3,76 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,66-4,69 (1H, m), 5,26 (2H, s), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,40-6,43 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 2,4, 11,7 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 2,4, 9,3 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 1,0, 5,9 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,75 (1H, d, J = 1,0 Hz).

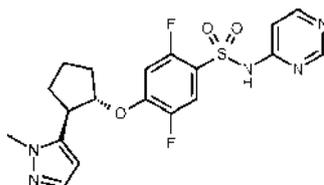
(6c) 2-Fluoro-4-((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso 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 (0,27 g, 0,47 mmol) preparada en el Ejemplo 6b, trietilsilano (0,38 ml, 2,36 mmol), ácido trifluoroacético (0,47 g, 0,44 mmol) y diclorometano (5,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 22 %) en forma de un sólido incoloro.

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]⁺.

(Ejemplo 7) 2,5-Difluoro-4-((1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 29]



(7a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-((1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

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

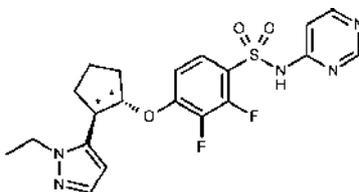
(7b) 2,5-Difluoro-4-((1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la (2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-((1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (411 mg, 0,70 mmol) preparada en el Ejemplo 7a, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (241 mg, 79 %) en forma de un sólido incoloro.

[α]_D²⁵ = 58,9 (c 1,02, DMSO).

(Ejemplo 8) 4-[[**(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida**

[Fórmula 30]



5 **(8a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida**

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (400 mg, 1,63 mmol) preparada en el Ejemplo 1a, 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 proporcionar el compuesto del título (221 mg, 31 %) en forma de un sólido amorfo incoloro.

10 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).

(8b) (1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

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

15 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).

20 **(8c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-((1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida**

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

25 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).

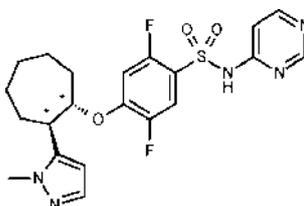
30 **(8d) 4-[[1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida**

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso 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)benzenosulfonamida (80,0 mg, 0,133 mmol) preparada en el Ejemplo 8c, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (30,0 mg, 50 %) en forma de un sólido incoloro.

35 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]⁺.

40 **(Ejemplo 9)** 2,5-Difluoro-4-[[1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 31]



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

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 3a mediante el uso de 1-metilpirazol (3,66 g, 44,6 mmol), N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (6,68 ml, 44,6 mmol), n-butil-litio (solución 1,63 M en hexano; 32 ml, 52,2 mmol), 1,2-epoxicicloheptano (5,0 g, 44,6 mmol) y THF (60 ml), para proporcionar el compuesto del título (1,13 g, 13 %) en forma de un aceite incoloro.

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-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (100 mg, 0,228 mmol) preparada en el Ejemplo 1b, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (30 mg, 0,154 mmol) preparado en el Ejemplo 9a, hidruro de sodio (63 %; 40 mg, 1,05 mmol) y DMF (2 ml), para proporcionar 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).

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

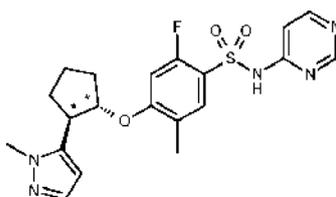
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (50 mg, 0,0815 mmol) preparada en el Ejemplo 9b, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para proporcionar 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 10) 2-Fluoro-5-metil-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 32]



(10a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (1,0 g, 4,08 mmol) preparada en el Ejemplo 1a, cloruro de 2,4-difluoro-5-metilbenceno (documento W02010/079443; 1,85 g, 8,15 mmol), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0,91 g, 8,15 mmol) y THF (20 ml), para proporcionar el compuesto del título (1,41 g, 79 %) en forma de un sólido amorfo 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).

(10b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de 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 10a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0,12 g, 0,72 mmol) preparado en el Ejemplo 1c, hidruro de sodio (63 %; 0,040 g, 1,05 mmol) y DMF (10 ml), para proporcionar 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), 4,639 (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).

(10c) 2-Fluoro-5-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

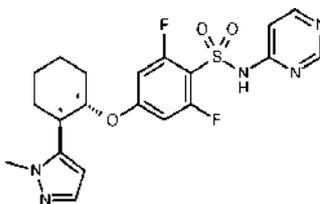
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,20 g, 0,34 mmol) preparada en el Ejemplo 10b, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (0,50 ml) y diclorometano (4,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, 98 %) en forma de un sólido amorfo 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), 4,639 (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 11) 2,6-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 33]



(11a) 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 tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,19 g, 0,43 mmol) preparada en el Ejemplo 4a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,080 g, 0,45 mmol) preparado en el Ejemplo 3a, hidruro de sodio (63 %; 0,030 g, 0,79 mmol) y DMF (5 ml), para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 48 %) en forma de un sólido amorfo 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).

(11b) 2,6-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

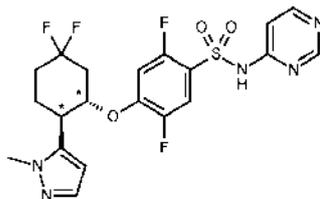
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,12 g, 0,21 mmol) preparada en el Ejemplo 11a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (0,50 ml) y diclorometano (2,0 ml), para proporcionar 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 12) 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 34]



(12a) 5-(4,4-Difluorociclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol

Una solución de 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) y carbonato de cesio (2,70 g, 8,29 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,0 ml) se agitó a 90 °C durante 4 horas. Después de dejar

enfriar, la solución de reacción se sometió a extracción con acetato de etilo (50 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 9:1) para proporcionar el compuesto del título (767 mg, 94 %) en forma de un aceite incoloro.

5 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).

(12b) (1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

10 A una solución del 5-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol (767 mg, 3,87 mmol) preparado en el Ejemplo 12a en THF (4,0 ml), se le añadió un complejo de borano-THF (solución 0,95 M en THF, 12,2 ml, 11,6 mmol) con enfriamiento en hielo y la solución de reacción se agitó con enfriamiento en hielo durante 90 minutos. Se añadieron agua (8,0 ml) y posteriormente tetrahidrato de perborato de sodio (1,20 g, 7,80 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante 5 horas. Se añadió tiosulfato de sodio (2,0 g) a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 96:4) para proporcionar el compuesto del título (148 mg, 18 %) en forma de un aceite incoloro.

15 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).

20 (12c) 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

25 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (160 mg, 0,364 mmol) preparada en el Ejemplo 1b, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (76 mg, 0,351 mmol) preparado en el Ejemplo 12b, hidruro de sodio (63 %; 40 mg, 1,05 mmol) y DMF (2,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (212 mg, 92 %) en forma de un individuo incoloro.

25 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).

30 (12d) 4-[[[1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

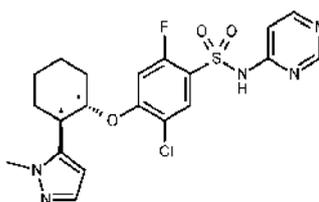
35 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la 4-[[[1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (212 mg, 0,334 mmol) preparada en el Ejemplo 12c, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (3,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (153 mg, 95 %) en forma de un sólido incoloro.

35 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).

40 EM (IEN) m/z: 486 [M+H]⁺.

(Ejemplo 13) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 35]



45 (13a) 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

50 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,234 g, 0,513 mmol) preparada en el Ejemplo 2a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,116 g, 0,644 mmol) preparado en el Ejemplo 3a, hidruro de sodio (63 %; 0,023 g, 0,600 mmol) y DMF (2 ml), para proporcionar 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).

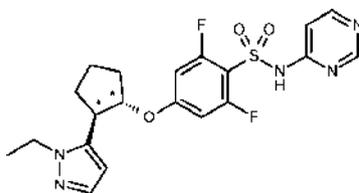
5 (13b) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso 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 (0,27 g, 0,438 mmol) preparada en el Ejemplo 13a, trietilsilano (0,168 ml, 1,05 mmol), ácido trifluoroacético (3,4 ml) y diclorometano (3,4 ml), para proporcionar el compuesto del título (0,148 g, 72 %) en forma de un sólido incoloro.

10 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]⁺.

15 **(Ejemplo 14)** **4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida**

[Fórmula 36]



20 (14a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (311 mg, 0,703 mmol) preparada en el Ejemplo 4a, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (127 mg, 0,703 mmol) preparado en el Ejemplo 8b, hidruro de sodio (63 %; 35,1 mg, 0,921 mmol) y DMF (5,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (231 mg, 55 %) en forma de un aceite incoloro.

25 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), 4,639 (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).

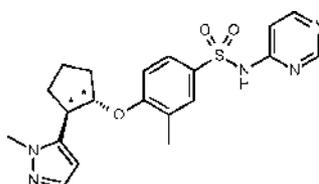
30 (14b) 4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de 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 14a, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (151 mg, 87 %) en forma de un sólido amorfo incoloro.

35 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]⁺.

40 **(Ejemplo 15)** **3-Metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida**

[Fórmula 37]



(15a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (590 mg, 2,40 mmol) preparada en el Ejemplo 1a, cloruro de 4-fluoro-3-metilbenzenosulfonilo (documento W02010/079443; 1000 mg, 4,79 mmol), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (537 mg, 4,79 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml), para proporcionar 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).

10 (15b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-3-metil-4-((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil)oxi-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (500 mg, 1,20 mmol) preparada en el Ejemplo 15a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (209 mg, 1,26 mmol) preparado en el Ejemplo 1c, hidruro de sodio (60 %; 71,9 mg, 1,80 mmol) y DMF (15 ml), para proporcionar el compuesto del título (356 mg, 53 %) en forma de un sólido incoloro.

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 = 43 Hz), 8,42 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,78 (1H, s).

20 (15c) 3-Metil-4-(((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

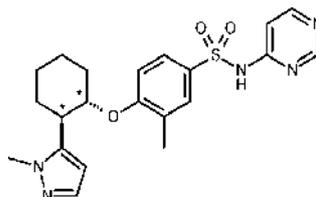
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-4-(((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (356 mg, 0,632 mmol) preparada en el Ejemplo 15b, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (4,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (202 mg, 68 %) en forma de un sólido incoloro.

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]⁺.

30 (Ejemplo 16) 3-Metil-4-(((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 38]



35 (16a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-3-metil-4-(((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,25 g, 0,60 mmol) preparada en el Ejemplo 15a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,11 g, 0,63 mmol) preparado en Ejemplo 3a, hidruro de sodio (63 %; 0,040 g, 0,90 mmol) y DMF (10 ml), para proporcionar el compuesto del título (79 mg, 23 %) en forma de un sólido amorfo incoloro.

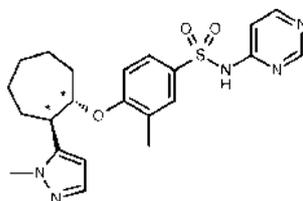
40 (16b) 3-Metil-4-(((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-4-(((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi)-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (79 mg, 0,14 mmol) preparada en el Ejemplo 16a, trietilsilano (0,1 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (4,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 84 %) en forma de un sólido incoloro.

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), 12,29 (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 17)**
il)bencenosulfonamida**3-Metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-**

[Fórmula 39]



5
(17a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-3-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

10 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (258 mg, 0,62 mmol) preparada en el Ejemplo 15a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (120 mg, 0,62 mmol) preparado en el Ejemplo 9a, hidruro de sodio (63 %; 35,3 mg, 2,33 mmol) y DMF (10 ml), para proporcionar el compuesto del título (182 mg, 50 %) en forma de un aceite incoloro.

15 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).

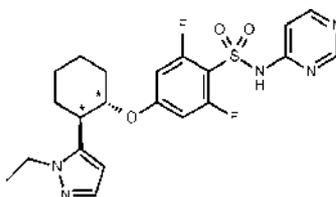
(17b) 3-Metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

20 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (182 mg, 0,31 mmol) preparada en el Ejemplo 17a, trietilsilano (0,15 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 74 %) en forma de un sólido incoloro.

25 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 = 43 Hz), 8,49 (1H, s a), 8,97 (1H, s a).

EM (IEN) m/z: 442 [M+H]⁺.**(Ejemplo 18)**
il)bencenosulfonamida**4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-**

[Fórmula 40]



30
(18a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

35 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,20 g, 0,45 mmol) preparada en el Ejemplo 4a, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,088 g, 0,45 mmol) preparado en el Ejemplo 5a, hidruro de sodio (63 %; 0,027 g, 0,67 mmol) y DMF (3,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (0,085 g, 55 %) en forma de un aceite incoloro.

40 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).

(18b) 4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

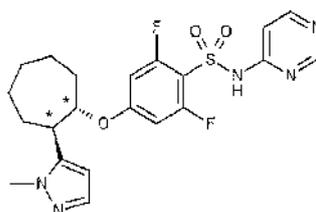
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,080 g, 0,13 mmol) preparada en el Ejemplo 18a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para proporcionar 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 19) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 41]



(19a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (300 mg, 0,66 mmol) preparada en el Ejemplo 2a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (134 mg, 0,69 mmol) preparado en el Ejemplo 9a, hidruro de sodio (60 %; 39,5 mg, 0,99 mmol) y DMF (10 ml), para proporcionar el compuesto del título (202 mg, 49 %) en forma de un sólido incoloro.

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).

(19b) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

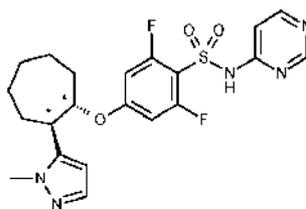
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e con la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (202 mg, 0,32 mmol) preparada en el Ejemplo 19a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (0,5 ml) y diclorometano (2,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (135 mg, 88 %) en forma de un sólido incoloro.

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 20) 2,6-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 42]



(20a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,20 g, 0,455 mmol) preparada en el Ejemplo 4a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (0,08 g, 0,409 mmol) preparado en el Ejemplo 9a,

hidruro de sodio (63 %; 0,027 g, 0,682 mmol) y DMF (5 ml), para proporcionar el compuesto del título (0,14 g, 52 %) en forma de un sólido amorfo 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).

(20b) 2,6-Difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

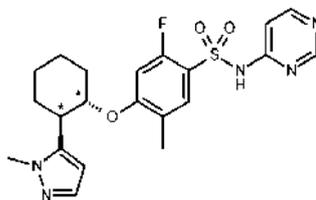
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,14 g, 0,23 mmol) preparada en el Ejemplo 20a, trietilsilano (0,15 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para proporcionar 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 21) 2-Fluoro-5-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 43]



(21a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de 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 10a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,21 g, 1,15 mmol) preparado en el Ejemplo 3a, hidruro de sodio (63 %; 0,070 g, 1,65 mmol) y DMF (10 ml), para proporcionar 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), 2,03 (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).

(21b) 2-Fluoro-5-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

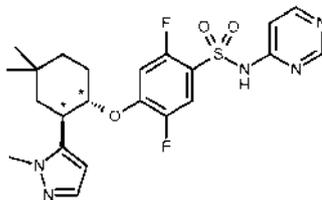
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,17 g, 0,29 mmol) preparada en el Ejemplo 21a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (4,0 ml), para proporcionar 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 22) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 44]



5 (22a) 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 calentó a reflujo con agitación durante 7 horas y el disolvente se sometió a destilación azeotrópica para retirar el agua. Después de dejar enfriar, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (100 ml) a la solución de reacción y se extrajo una fase orgánica. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 95:5) para proporcionar el compuesto del título (5,78 g, 90 %) en forma de un aceite incoloro.

10 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).

15 (22b) 5-(8,8-Dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol

Una solución del 6-yodo-8,8-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno (1,5 g, 5,10 mmol) preparado en el Ejemplo 22a, 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 (O) (240 mg, 0,208 mmol) y carbonato de cesio (3,40 g, 10,4 mmol) en 1,4-dioxano (7,0 ml) y agua (3,0 ml) se agitó a 90 °C durante 1 hora en irradiación de microondas. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se sometió a extracción con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 4:1) para proporcionar el compuesto del título (580 mg, 49 %) en forma de un aceite de color marrón.

20 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).

25 (22c) 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 22b y ácido clorhídrico 2 M (2,0 ml) en THF (5,0 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 1 hora. Después de dejar enfriar, se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M (5,0 ml) a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (432 mg, 91 %) en forma de un aceite incoloro.

30 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).

35 (22d) 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 22c en metanol (6,0 ml), se le añadió borohidruro de sodio (200 mg, 5,29 mmol) con enfriamiento 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), seguida de extracción con diclorometano (50 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla del compuesto del título y un derivado de alcohol alílico.

40

Una solución de esta mezcla y de hidróxido de paladio carbono (10 %; 300 mg) en etanol (6,0 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 97:3) para proporcionar el compuesto del título (347 mg, 79 %) en forma de una mezcla trans/cis (3:1).

45

(22e) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-[(1S*,2R*)-4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (337 mg, 0,767 mmol) preparada en el Ejemplo 1b, el 4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (160 mg, 0,768 mmol) preparado en el Ejemplo 22d, hidruro de sodio (63 %; 80 mg, 2,10 mmol) y DMF (4,0 ml), para proporcionar 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).

(22f) 4-[(1S*,2R*)-4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

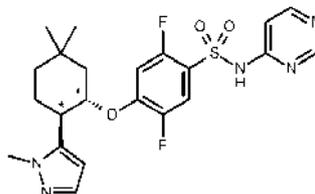
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[(1S*,2R*)-4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (293 mg, 0,467 mmol) preparada en el Ejemplo 22e, trietilsilano (0,40 ml), ácido trifluoroacético (4,0 ml) y diclorometano (4,0 ml), para proporcionar 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 23) 4-[(1S*,2R*)-5,5-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 45]



(23a) 6-Yodo-9,9-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22a mediante el uso de la 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 proporcionar el compuesto del título (3,33 g, 46 %) en forma de un aceite de color marrón.

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).

(23b) 5-(9,9-Dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 12a mediante el uso del 6-yodo-9,9-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno (1,4 g, 4,76 mmol) preparado en el Ejemplo 23a, 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 proporcionar 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).

(23c) 5,5-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohex-2-en-1-ona

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c mediante el uso del 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 23b, ácido clorhídrico 2 M (2,0 ml) y THF (5,0 ml), para proporcionar 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).

(23d) (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 23c en metanol (6,0 ml), se le añadió borohidruro de sodio (200 mg, 5,29 mmol) con enfriamiento 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), seguida de extracción con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 98:2) para proporcionar 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).

(23e) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-[(1S*,2R*)-5,5-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (85 mg, 0,193 mmol) preparada en el Ejemplo 1b, el (1S*,2R*)-5,5-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (40 mg, 0,192 mmol) preparado en el Ejemplo 23d, hidruro de sodio (63 %; 30 mg, 0,788 mmol) y DMF (2,0 ml), para proporcionar 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).

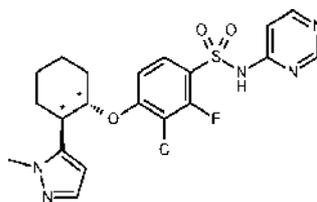
(23f) 4-[(1S*,2R*)-5,5-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de 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 23e, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para proporcionar 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 24) 3-Cloro-2-fluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 46]



(24a) 3-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (1,00 g, 4,07 mmol) preparada en el Ejemplo 1a, 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 proporcionar el compuesto del título (0,983 g, 53 %) en forma de un sólido amorfo 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).

(24b) 3-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de 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 24a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,12 g, 0,66 mmol) preparado en el Ejemplo 3a, hidruro de sodio (63 %; 0,050 g, 1,31 mmol) y DMF (2,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (314 mg,

77 %) en forma de un sólido amorfo 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).

(24c) 3-Cloro-2-fluoro-4-((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

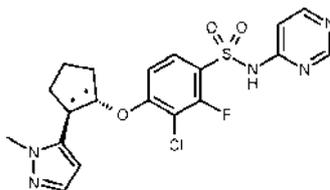
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (314 mg, 0,51 mmol) preparada en el Ejemplo 24b, trietilsilano (0,50 ml), ácido trifluoroacético (5,0 ml) y diclorometano (5,0 ml), para proporcionar 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), 2,28 (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 25) 3-Cloro-2-fluoro-4-((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil)oxi-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 47]



(25a) 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 tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4 difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (463 mg, 1,02 mmol) preparada en el Ejemplo 24a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (169 mg, 1,02 mmol) preparado en el Ejemplo 1c, hidruro de sodio (63 %; 50 mg, 1,31 mmol) y DMF (3,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (347 mg, 57 %) en forma de un sólido amorfo 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 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).

(25b) 3-Cloro-2-fluoro-4-((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil)oxi-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

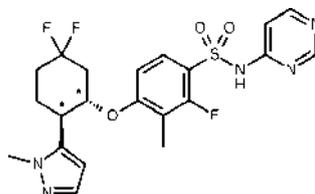
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-((1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil)oxi-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (344 mg, 0,31 mmol) preparada en el Ejemplo 25a, trietilsilano (0,50 ml), ácido trifluoroacético (5,0 ml) y diclorometano (5,0 ml), para proporcionar 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 26) 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 48]



5 (26a) Cloruro de 2,4-difluoro-3-metilbenzenosulfonilo

A 1,3-difluoro-2-metilbeneno (5,00 g, 39,0 mmol), se le añadió ácido clorosulfúrico (10,5 ml, 158 mmol) con enfriamiento en hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua (100 ml) a la solución de reacción con enfriamiento en hielo, seguido de extracción con diclorometano (100 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión

10 reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (8,65 g, 98 %) en forma de un sólido amorfo incoloro.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,32 (3H, s), 7,05 (1H, dt, J = 1,5, 8,8 Hz), 7,82-7,87 (1H, m).

(26b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,4-difluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1b mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (1,00 g, 4,08 mmol) preparada en el Ejemplo 1a, el cloruro de 2,4-difluoro-3-metilbenzenosulfonilo (1,85 g, 8,15 mmol) preparado en el Ejemplo 26a, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0,91 g, 8,15 mmol) y THF (20 ml), para proporcionar el compuesto del título (1,75 g, 99 %) en forma de un sólido amorfo incoloro.

15 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).

20

(26c) 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)benzenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (60 mg, 0,14 mmol) preparada en el Ejemplo 26b, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (30 mg, 0,14 mmol) preparado en el Ejemplo 12b, hidruro de sodio (63 %; 20 mg, 0,21 mmol) y DMF (5,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 59 %) en forma de un sólido incoloro.

25 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).

30

(26d) 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de 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)benzenosulfonamida (51 mg, 0,081 mmol) preparada en el Ejemplo 26c, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (0,5 ml) y diclorometano (2,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 79 %) en forma de un sólido incoloro.

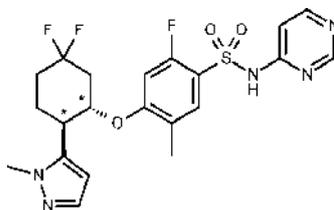
35

40 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).

EM (IEN) m/z: 482 [M+H]⁺.

(Ejemplo 27) 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 49]



- 5 (27a) 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)benzenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (180 mg, 0,413 mmol) preparada en el Ejemplo 10a, el (1S*,2R*)-5,5 difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (89 mg, 0,413 mmol) preparado en el

- 10 Ejemplo 12b, hidruro de sodio (63 %; 60 mg, 0,620 mmol) y DMF (5,0 ml), para proporcionar 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).

- 15

(27b) 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de 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)benzenosulfonamida (172 mg, 0,272 mmol) preparada en el Ejemplo 27a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (0,5 ml) y diclorometano (3,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (131 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

- 20

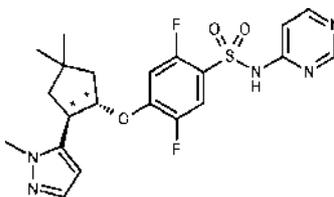
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,91-2,33 (5H, m), 2,05 (3H, s), 2,70-2,74 (1H, m), 3,07-3,12 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,38 (1H, dt, J = 4,4, 10,7 Hz), 6,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,42 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,15 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,36 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,36 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,70 (1H, s).

- 25

EM (IEN) m/z: 482 [M+H]⁺.

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

[Fórmula 50]



- 30

(28a) 6-Yodo-8,8-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-eno

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22a mediante el uso de 2-yodo-4,4-dimetilciclopent-2-en-1-ona (documento 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 proporcionar el compuesto del título (3,30 g, 74 %) en forma de un aceite incoloro.

- 35

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).

(28b) 5-(8,8-Dimetil-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 12a mediante el uso del 6-yodo-8,8-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-eno (1,30 g, 4,64 mmol) preparado en el Ejemplo 28a, 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), 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (1,07 g, 98 %) en forma de un aceite de color naranja.

- 40

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).

(28c) 4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopent-2-en-1-ona

5 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c mediante el uso del 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 28b, ácido clorhídrico 2 M (5,0 ml) y THF (5,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (780 mg, 90 %) en forma de un sólido de color marrón claro.

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).

10 (28d) 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 28c y paladio carbono (5 %; 700 mg) en etanol (8,0 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite para proporcionar el compuesto del título (750 mg, 95 %) en una forma en bruto en forma de un aceite de color amarillo.

15 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).

(28e) (1S*,2R*)-4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

20 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 28d en metanol (8,0 ml), se le añadió borohidruro de sodio (150 mg, 3,97 mmol) con enfriamiento 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), seguida de extracción con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 97:3) para proporcionar el compuesto del título (390 mg, 52 %) en forma de un aceite incoloro.

25 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).

(28f) 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

30 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (290 mg, 0,660 mmol) preparada en el Ejemplo 1b, el (1S*,2R*)-4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (130 mg, 0,669 mmol) preparado en el Ejemplo 28e, hidruro de sodio (63 %, 60 mg, 1,58 mmol) y DMF (3,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (309 mg, 76 %) en forma de un aceite incoloro.

35 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).

40 (28g) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

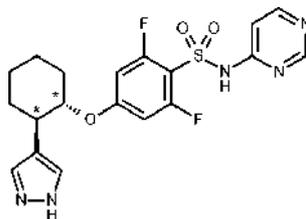
45 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[[[(1S*,2R*)-4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (309 mg, 0,504 mmol) preparada en el Ejemplo 28f, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (3,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para proporcionar 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 29) 2,6-Difluoro-4-[[{(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 51]

**(29a) 4-(Ciclohex-1-en-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol**

5 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22b mediante el uso de 4-yodo-1-(tetrahydro-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), carbonato de potasio (3,00 g, 21,7 mmol) y DMF (13 ml), para proporcionar el compuesto del título (637 mg, 38 %) en forma de un aceite incoloro.

10 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), 16,28 (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), 7,52 (1H, s), 7,61 (1H, s).

(29b) (1S*,2R*)-2-[1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

15 A una solución del 4-(ciclohex-1-en-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (775 mg, 3,34 mmol) preparado en el Ejemplo 29a en THF (4 ml), se le añadió un complejo de borano-THF (solución 0,95 M en THF; 3,4 ml, 3,23 mmol) con enfriamiento en hielo y la solución de reacción se agitó durante 30 minutos con enfriamiento en hielo. Se añadió de nuevo a la solución de reacción un complejo de borano-THF (solución 0,95 M en THF; 3,4 ml, 3,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadieron agua (5 ml) y tetrahidrato de perborato de sodio posteriormente (1,00 g, 6,50 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante 5 horas. Se

20 añadió tiosulfato de sodio (2,0 g) a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 97:3) para proporcionar el compuesto del título (590 mg, 71 %) en forma de un aceite incoloro.

25 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).

(29c) 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}bencenosulfonamida

30 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,20 g, 0,45 mmol) preparada en el Ejemplo 4a, 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 29b, hidruro de sodio (63 %; 27 mg, 0,68 mmol), DMF (6,0 ml) y agua (0,008 ml), para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 33 %) en forma de un sólido incoloro.

35 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).

(29d) 2,6-Difluoro-4-[[{(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

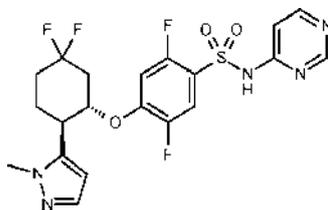
40 A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-[[{(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi}bencenosulfonamida (100 mg, 0,171 mmol) preparada en el Ejemplo 29c y trietilsilano (0,10 ml) en diclorometano (1,0 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió metanol (1,0 ml) a la solución de reacción 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 en gel de sílice (diclorometano/metanol = 95:5) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 54 %) en forma de un sólido incoloro.

45 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), 7,42 (2H, s), 8,29 (1H, s), 8,58 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 436 [M+H]⁺

(Ejemplo 30) 4-[[[(1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 52]



5 (30a) (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-mixα (Sigma-Aldrich Corp; 7,10 g) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción, una solución del 5-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol (1,0 g, 5,05 mmol) preparado en el Ejemplo 12a en t-butanol (5 ml) se añadió con enfriamiento en hielo y la solución de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución de sulfito de sodio acuoso (10 ml), seguida de extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar el compuesto del título en una forma en bruto.

15 (30b) 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 30a, ortoacetato de trimetilo (1,60 ml, 12,6 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (48 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (25 ml) se agitó durante 45 horas. La solución de reacción se concentró y se diluyó con acetonitrilo (15 ml). Se añadieron bromuro de litio (220 mg, 2,53 mmol) y bromuro de acetilo (0,93 ml, 12,6 mmol) a la misma con enfriamiento en hielo y la solución de reacción se agitó durante 6 horas con enfriamiento en hielo. La solución de reacción se concentró y después se diluyó con metanol (20 ml). Se añadió carbonato de potasio (1,75 g, 12,7 mmol) a la misma y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua (50 ml), seguida de extracción con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (752 mg, 70 %, 2 etapas) en forma de un sólido incoloro.

25 (30c) (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 30b 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 en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (21,2 mg, 42 %) en forma de un aceite incoloro.

30 (30d) 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

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (145 mg, 0,33 mmol) preparada en el Ejemplo 1b, el (1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (50 mg, 0,23 mmol) preparado en el Ejemplo 30c, hidruro de sodio (63 %; 12 mg, 0,33 mmol), DMF (1,6 ml) y agua (0,006 ml), para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 62 %) en forma de un aceite incoloro.

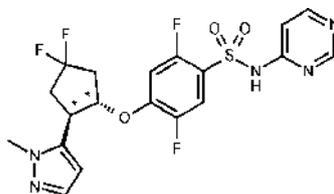
40 (30e) 4-[[[(1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de 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 (130 mg, 0,20 mmol) preparada en el Ejemplo 30d, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (3,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25} = -7,62$ (c 1,03, DMSO).

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

[Fórmula 53]



5 (31a) (1S*,2R*,4S*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 3a mediante el uso de 1-metilpirazol (3,40 g, 41,4 mmol), n-butil-litio (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 proporcionar el compuesto del título (2,58 g, 23 %) en forma de un aceite de color marrón.

10 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).

(31b) Benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo

15 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 31a 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 obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 3:2) para proporcionar el compuesto del título (297 mg, 92 %) en forma de un aceite incoloro.

20 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,97-2,08 (2H, m), 2,41-2,46 (1H, m), 2,619 (1H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,125 (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).

(31c) Benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo

25 Una solución del benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (297 mg, 0,789 mmol) preparado en el Ejemplo 31b y paladio carbono (5 %; 300 mg) en etanol (3,0 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 8 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar el compuesto del título (205 mg, 91 %) en forma de un aceite incoloro.

30 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).

(31d) Benzoato de (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-oxociclopentilo

35 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 31c 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 carbonato ácido de sodio (10 ml) y se extrajo una fase orgánica con diclorometano (10 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2:3) para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 69 %) en forma de un aceite incoloro.

40 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).

(31e) Benzoato de (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo

45 A una solución del benzoato de (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-oxociclopentilo (140 mg, 0,716 mmol) preparado en el Ejemplo 31d en diclorometano (3,0 ml), se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino azufre (0,80 ml, 4,10 mmol) con enfriamiento en hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa de carbonato ácido de sodio (10 ml) y se extrajo una fase orgánica. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 60 %) en forma de un aceite incoloro.

50 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).

(31f) (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 31e en metanol (3,0 ml), se le añadió carbonato de potasio (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 obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 96:4) para proporcionar 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).

(31g) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (105 mg, 0,239 mmol) preparada en el Ejemplo 1b, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (48 mg, 0,237 mmol) preparado en el Ejemplo 31f, hidruro de sodio (63 %; 30 mg, 0,788 mmol) y DMF (2,0 ml), para proporcionar 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).

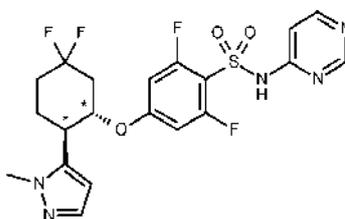
(31h) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de 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 31g, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para proporcionar 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 32) 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 54]



(32a) 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (243 mg, 0,55 mmol) preparada en el Ejemplo 4a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (100 mg, 0,46 mmol) preparado en el Ejemplo 12b, hidruro de sodio (63 %; 27 mg, 0,69 mmol), DMF (4,0 ml) y agua (0,008 ml), para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 48 %) en forma de un sólido amorfo incoloro.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,90-2,11 (4H, m), 2,29-2,33 (1H, m), 5,57 (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).

(32b) 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de 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 32a, trietilsilano (0,15 ml), ácido trifluoroacético (1,5 ml) y diclorometano (1,5 ml), para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 49 %) en forma de un sólido incoloro.

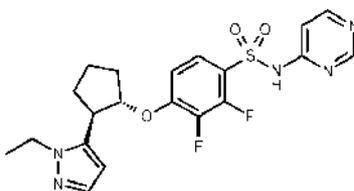
RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,24-1,29 (1H, m), 1,67-1,76 (1H, m), 1,91-2,22 (3H, m), 2,64-2,66 (1H, m), 3,27-3,33 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,70 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 6,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,70-6,73 (2H, m), 6,91 (1H, s a), 7,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,27 (1H, s a), 8,57 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 486 [M+H]⁺.

(Ejemplo 33)

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

[Fórmula 55]



(33a) (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 8b se resolvió ópticamente con CHIRALPAK AD-H (Daicel Corp.; hexano/etanol = 8:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

[α]_D²⁵ = 56, 1 (c 1,00, MeOH).

(33b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-[[[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (99,1 g, 226 mmol) preparada en el Ejemplo 8a, el (1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (40,7 g, 226 mol) preparado en el Ejemplo 33a, hidruro de sodio (63 %; 12,9 g, 339 mmol) y DMF (1,2 l), para proporcionar el compuesto del título (100,3 g, 74 %) en forma de un aceite incoloro.

(33c) 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 33b y trietilsilano (30 ml) en diclorometano (300 ml), se les añadió ácido trifluoroacético (300 ml) a temperatura ambiente, la solución de reacción se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 9:1). El compuesto purificado se lavó adicionalmente con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (44,5 g, 59 %) en forma de un sólido incoloro.

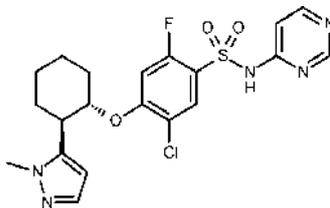
RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,64-1,91 (4H, m), 2,19-2,32 (2H, m), 3,47-3,50 (1H, m), 4,09 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,92-4,96 (1H, m), 6,17 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,97 (1H, s a), 7,07 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,60-7,64 (1H, m), 8,23 (1H, s a), 8,55 (1H, s), 13,2 (1H, s a).

EM (IEN) m/z: 450 [M+H]⁺.

[α]_D²⁵ = 50,4 (c 1,05, DMSO).

(Ejemplo 34) 5-Cloro-2-fluoro-4-[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 56]



5 (34a) (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 3a se resolvió ópticamente con CHIRALPAK IB (Daicel Corp.; hexano/etanol = 9:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = 33,3$ (c 0,916, MeOH).

10 (34b) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1a mediante el uso de 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 2a, el (1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0,19 g, 1,05 mmol) preparado en el Ejemplo 34a, hidruro de sodio (63 %; 0,050 g, 1,32 mmol), DMF (6,6 ml) y agua (0,020 ml), para proporcionar el compuesto del título (0,371 g, 50 %) en forma de un sólido incoloro.

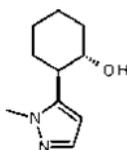
15 (34c) 5-Cloro-2-fluoro-4-[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

A una solución de la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,371 g, 0,602 mmol) preparada en el Ejemplo 34b 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 en gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 6:1) para proporcionar el compuesto del título (0,28 g, 99 %) en forma de un sólido incoloro. $[\alpha]_D^{25} = 2,28$ (c 1,05, DMSO).

20 (Ejemplo 35) (1S,2R)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

25

[Fórmula 57]



(35a) 1-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

A una solución de 1-metilpirazol (6,0 g, 73,1 mmol) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (10,96 ml, 73,1 mmol) en THF (125 ml), se le añadió butil-litio (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 añadió ciclohexanona (9,06 ml, 87,7 mmol) a la misma y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua (500 ml), seguida de extracción con acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:2) para proporcionar el compuesto del título (11,32 g, 86 %) en forma de un aceite incoloro.

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).

(35b) 5-(Ciclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol

Una solución del 1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (11,32 g, 62,8 mmol) preparado en el Ejemplo 35a y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (17,9 g, 94,1 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 8 horas y el disolvente se sometió a destilación azeotrópica con agua. Después de dejar enfriar, se añadió agua (100 ml) a la solución de reacción y se extrajo una fase orgánica. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con

cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:1) para proporcionar 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).

5 (35c) (1S, 2S)-1-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexano-1,2-diol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 30a mediante el uso del 5-(ciclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol (2,66 g, 16,4 mmol) preparado en el Ejemplo 35b, metanosulfonamida (1,56 g, 16,4 mmol), t-butanol (20 ml), agua (20 ml) y AD-mixa (Sigma-Aldrich Corp.; 23,0 g), para proporcionar el compuesto del título (3,22 g, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

10 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).

(35d) 1-Metil-5-[(1S,6S)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-1-y1]-1H-pirazol

15 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 30b mediante el uso del (1S,2S)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexano-1,2-diol (423 mg, 2,15 mmol) preparado en el Ejemplo 35c, ortoacetato de trimetilo (0,688 ml, 5,38 mmol), ácido p-toluenosulfónico (20,5 mg, 0,11 mmol), diclorometano (6,0 ml), acetonitrilo (6,0 ml), bromuro de litio (466 mg, 5,38 mmol), bromuro de acetilo (0,398 ml, 5,38 mmol), metanol (6,0 ml) y carbonato de potasio (743 mg, 5,38 mmol), para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 47 %).

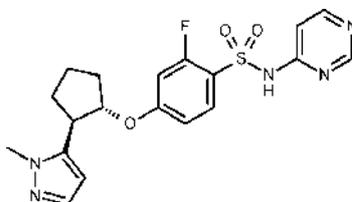
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,29-1,61 (4H, m), 1,96-2,24 (1H, m), 3,27-3,29 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,80 (1H, s a), 6,13 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,36 (1H, d, J = 1,6 Hz).

20 (35e) (1S,2R)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 30c mediante el uso del 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 35d, níquel Raney (2,0 g) e isopropanol (5,9 ml), para proporcionar el compuesto del título (0,060 g, 28 %).

25 **(Ejemplo 36) 2-Fluoro-4-[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida**

[Fórmula 58]



(36a) (1S,2R)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

30 El (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol preparado en el Ejemplo 1c se resolvió ópticamente con CHIRALPAK IC (Daicel Corp.; hexano/etanol = 8:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

[α]_D²⁵ = 59,0 (c 0,30, MeOH).

(36b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

35 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (191 mg, 0,45 mmol) preparada en el Ejemplo 6a, el (1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (68 mg, 0,38 mmol) preparado en el Ejemplo 36a, hidruro de sodio (63 % ; 28,7 mg, 0,75 mmol) y DMF (2,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (198 mg, 93 %) en forma de un aceite incoloro.

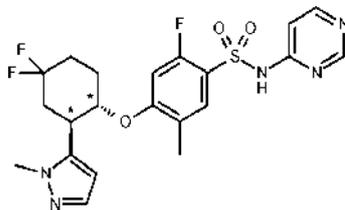
40 (36c) 2-Fluoro-4-[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

45 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso 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 36b, trietilsilano (11,75 ml, 73,6 mmol), ácido trifluoroacético (14,7 ml) y diclorometano (147 ml), para proporcionar el compuesto del título (5,95 g, 97 %) en forma de un sólido incoloro.

[α]_D²⁵ = 59,7 (c 1,01, DMSO).

(Ejemplo 37) 4-[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 59]



5 (37a) [(4,4-Difluorociclohex-1-en-1-il)oxi](trimetil)silano

A una solución de N,N-diisopropilamina (3,30 g, 32,6 mmol) en THF (50 ml), se le añadió n-butil-litio (solución 1,65 M en hexano; 18,0 ml, 29,7 mmol) gota a gota con enfriamiento en hielo. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se 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. Se añadieron clorotrimetilsilano (4,4 ml, 34,8 mmol) y trietilamina (8,0 ml, 57,4 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (20 ml), seguida de extracción con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 98:2) para proporcionar el compuesto del título (2,10 g, 56 %) en forma de un aceite incoloro.

10
15 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,20 (9H, s), 2,04-2,12 (2H, m), 16,28 (2H, m), 2,50-2,56 (2H, m), 4,68-4,71 (1H, m).

(37b) 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 37a 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 a presión reducida y después el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9:1) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 50 %) en forma de un aceite de color amarillo.

20
25 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).

25 (37c) 4,4-Difluoro-2-yodociclohex-2-en-1-ona

A la 4,4-difluorociclohex-2-en-1-ona (1,0 g, 7,57 mmol) preparada en el Ejemplo 37b en un disolvente mixto de THF y agua (1:1; 20 ml), se le añadieron carbonato de potasio (1,30 g, 9,41 mmol), yodo (2,9 g, 11,4 mmol) y DMAP (dimetilaminopiridina; 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 obtenida de este modo se lavó con una solución de tiosulfato de sodio acuoso (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9:1) para proporcionar el compuesto del título (1,46 g, 75 %) en forma de un aceite de color marrón claro.

30
35 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).

35 (37d) 8,8-Difluoro-6-yodo-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22a mediante el uso de la 4,4-difluoro-2-yodociclohex-2-en-1-ona (1,46 g, 5,66 mmol) preparada en el Ejemplo 37C, etilenglicol (750 mg, 12,1 mmol), hidrato del ácido p-toluenosulfónico (60 mg, 0,31 mmol) y benceno (30 ml), para proporcionar una mezcla del compuesto del título y un subproducto.

40 (37e) 5-(8,8-Difluoro-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 12a mediante el uso del 8,8-difluoro-6-yodo-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno (1,34 g, 4,44 mmol) preparado en el Ejemplo 37d, 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), 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,0 ml), para proporcionar una mezcla del compuesto del título y un subproducto.

45

(37f) 4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohex-2-en-1-ona

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c mediante el uso del 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

37e, ácido clorhídrico 5 M (10 ml) y THF (10 ml), para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 14 %, 3 etapas) en forma de un aceite incoloro.

RMN¹H (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).

5 (37g) (1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22d mediante el uso de 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 37f, borohidruro de sodio (60 mg, 1,59 mmol), metanol (3,0 ml), hidróxido de paladio carbono (10 %; 150 mg) y etanol (4,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 29 %) en forma de un sólido incoloro.

10 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,80-2,00 (3H, m), 2,10-2,13 (1H, m), 12,31 (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).

(37h) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (193 mg, 0,44 mmol) preparada en el Ejemplo 10a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (80,0 mg, 0,37 mmol) preparado en el Ejemplo 37g, hidruro de sodio (63 %; 28,2 mg, 0,74 mmol) y DMF (1,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (80,0 mg, 34 %) en forma de un sólido incoloro.

20 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).

(37i) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

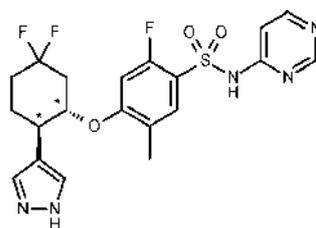
25 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (80,0 mg, 0,13 mmol) preparada en el Ejemplo 37h, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (61,0 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

30 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]⁺.

35 **(Ejemplo 38) 4-(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida**

[Fórmula 60]



(38a) 4,4-Difluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

40 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 3a mediante el uso de 4-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (*J. Org. Chem.*, 2007, 72 (9), 3589-3591; 10,0 g, 35,9 mmol), N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (5,38 ml, 35,9 mmol), t-butil-litio (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 proporcionar el compuesto del título (1,10 g, 11 %) en forma de un aceite incoloro.

45 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) 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).

(38b) 4-(4,4-Difluorociclohex-1-en-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

Una solución del 4,4-difluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (1,10 g, 3,84 mmol) preparado en el Ejemplo 38a y ácido p-toluenosulfónico (0,33 g, 1,92 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a reflujo con

agitación durante 8 horas y el disolvente se sometió a destilación azeotrópica con agua. Después de dejar enfriar, se añadió agua (50 ml) a la solución de reacción y se extrajo una fase orgánica. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,55 g, 70 %) en forma de un aceite incoloro.

5 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) 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).

(38c) (1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

10 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron en de la misma manera que en el Ejemplo 29b mediante el uso del 4-(4,4difluorociclohex-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (0,54 g, 2,01 mmol) preparado en el Ejemplo 38b, un complejo de borano-THF (solución 0,95 M en THF; 4,70 ml, 4,42 mmol), tetrahidrato de perborato de sodio (0,61 g, 4,02 mmol), THF (20 ml) y agua (20 ml), para proporcionar el compuesto del título (0,40 g, 70 %) en forma de un aceite incoloro.

15 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) 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).

(38d) 4-(((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi) N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

20 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,22 g, 0,50 mmol) preparada en el Ejemplo 10a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro 2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (0,12 g, 0,42 mmol) preparado en el Ejemplo 38c, hidruro de sodio (63 %; 25 mg, 0,63 mmol), DMF (6,0 ml) y agua (0,0075 ml), para proporcionar el compuesto del título (0,22 g, 76 %) en forma de un sólido incoloro.

25 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).

(38e) 4-(((1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

30 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 29d mediante el uso del 4-(((1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (0,20 g, 0,28 mmol) preparada en el Ejemplo 38d, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml), diclorometano (2,0 ml) y metanol (2,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (0,11 g, 85 %) en forma de un sólido incoloro.

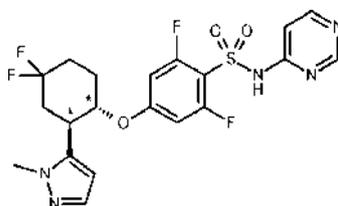
35 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,74-1,83 (1H, m), 1,99-2,18 (4H, m), 2,07 (3H, s), 2,50-2,55 (1H, m), 2,98-3,03 (1H, m), 4,60 (1H, dt, J = 4,4, 9,8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 12,7 Hz), 7,00 (1H, s a), 7,51 (2H, s), 7,64 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,31 (1H, s a), 8,58 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 468 [M+H]⁺.

(Ejemplo 39) 4-(((1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil)oxi)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

40

[Fórmula 61]



(39a) [(4,4-Difluorociclohex-1-en-1-il)oxi](trimetil)silano

45 A una solución de N,N-diisopropilamina (3,30 g, 32,6 mmol) en THF (50 ml), se le añadió n-butil-litio (solución 1,65 M en hexano; 18,0 ml, 29,7 mmol) gota a gota con enfriamiento en hielo. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se 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. Se añadieron clorotrimetilsilano (4,4 ml, 34,8 mmol) y trietilamina (8,0 ml, 57,4 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (20 ml), seguida de extracción con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 98:2) para proporcionar el compuesto del título (2,10 g, 56 %) en forma de un aceite incoloro.

50

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,20 (9H, s), 2,04-2,12 (2H, m), 16,28 (2H, m), 2,50-2,56 (2H, m), 4,68-4,71 (1H, m).

(39b) 4,4-Difluorociclohex-2-en-1-ona

5 A una solución del [(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)oxi](trimetil)silano (3,1 g, 15,0 mmol) preparado en el Ejemplo 39a 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 a presión reducida y después el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9:1) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 50 %) en forma de un aceite de color amarillo.

10 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).

(39c) 4,4-Difluoro-2-yodociclohex-2-en-1-ona

15 A la 4,4-difluorociclohex-2-en-1-ona (1,0 g, 7,57 mmol) preparada en el Ejemplo 39b en un disolvente mixto de THF y agua (1:1; 20 ml), se le añadieron carbonato de potasio (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 obtenida de este modo se lavó con una solución de tiosulfato de sodio acuoso (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9:1) para proporcionar el compuesto del título (1,46 g, 75 %) en forma de un aceite de color marrón claro.

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).

20 (39d) 8,8-Difluoro-6-yodo-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22a mediante el uso de la 4,4-difluoro-2-yodociclohex-2-en-1-ona (1,46 g, 5,66 mmol) preparada en el Ejemplo 39c, etilenglicol (750 mg, 12,1 mmol), hidrato del ácido p-toluenosulfónico (60 mg, 0,31 mmol) y benceno (30 ml), para proporcionar una mezcla del compuesto del título y un subproducto.

25 (39e) 5-(8,8-Difluoro-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol

30 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 12a mediante el uso del 8,8-difluoro-6-yodo-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno (1,34 g, 4,44 mmol) preparado en el Ejemplo 39d, 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), 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5,0 ml), para proporcionar una mezcla del compuesto del título y un subproducto.

(39f) 4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohex-2-en-1-ona

35 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22c mediante el uso del 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 39e, ácido clorhídrico 5 M (10 ml) y THF (10 ml), para proporcionar 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).

(39g) (1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

40 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 22d mediante el uso de 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 39f, borohidruro de sodio (60 mg, 1,59 mmol), metanol (3,0 ml), hidróxido de paladio carbono (10 %; 150 mg) y etanol (4,0 ml), para proporcionar 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), 12,31 (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).

45 (39h) 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)benzenosulfonamida

50 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (150 mg, 0,34 mmol) preparada en el Ejemplo 4a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (61,6 mg, 0,28 mmol) preparado en el Ejemplo 39g, hidruro de sodio (63 %; 21,7 mg, 0,57 mmol) y DMF (2,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (85,9 mg, 47 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) 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).

(39i) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

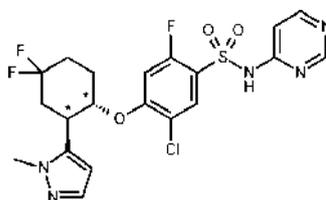
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (85,9 mg, 0,14 mmol) preparada en el Ejemplo 39h, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (58,0 mg, 88 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) 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 40)

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

[Fórmula 62]



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

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (167 mg, 0,37 mmol) preparada en el Ejemplo 2a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (65,9 mg, 0,30 mmol) preparado en el Ejemplo 39g, hidruro de sodio (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).

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

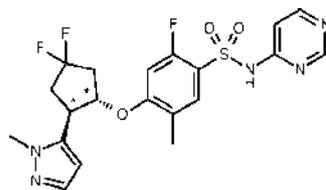
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e con la 5-cloro-4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (104 mg, 0,16 mmol) preparada en el Ejemplo 40a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para proporcionar 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 41) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 63]



(41a) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (231 mg, 0,530 mmol) preparada en el Ejemplo 10a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (101 mg, 0,500 mmol) preparado en el Ejemplo 31f, hidruro de sodio (63 %; 29 mg, 0,750 mmol), DMF (2,0 ml) y agua (0,780 ml), para proporcionar el compuesto del título (175 mg, 57 %) en forma de un sólido amorfo 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).

(41b) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

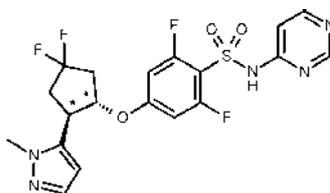
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (171 mg, 0,277 mmol) preparada en el Ejemplo 41a, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (106 mg, 82 %) en forma de un sólido incoloro.

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).

EM (IEN) m/z: 468 [M+H]⁺.

(Ejemplo 42) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 64]



(42a) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (233 mg, 0,530 mmol) preparada en el Ejemplo 4a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1 metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (101 mg, 0,500 mmol) preparado en el Ejemplo 31f, hidruro de sodio (63 %; 29 mg, 0,750 mmol), DMF (2,0 ml) y agua (0,780 ml), a obteniéndose el compuesto del título (98 mg, 32 %) en forma de un sólido incoloro.

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).

(42b) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

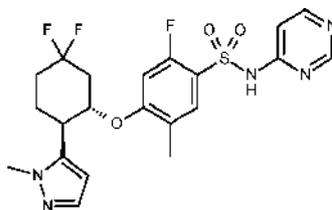
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (98 mg, 0,158 mmol) preparada en el Ejemplo 42a, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (54 mg, 73 %) en forma de un sólido incoloro.

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 43) 4-[[[(1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 65]



- 5 (43a) 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)benzenosulfonamida

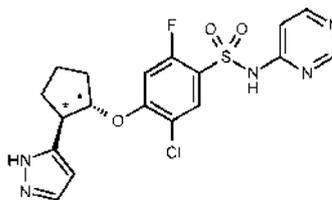
10 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (175 mg, 0,401 mmol) preparada en el Ejemplo 10a, el (1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (72,3 mg, 0,334 mmol) preparado en el Ejemplo 30c, hidruro de sodio (63 %; 25,5 mg, 0,668 mmol) y DMF (2,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (198 mg, 94 %) en forma de un aceite incoloro.

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

15 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de 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)benzenosulfonamida (198 mg, 0,313 mmol) preparada en el Ejemplo 43a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 53 %) en forma de un sólido incoloro.
[α]_D²⁵ = -12,4 (c 1,01, DMSO).

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

[Fórmula 66]



- (44a) (1S*,2R*)-2-[1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentanol

25 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 n-butil-litio (solución 1,63 M en hexano; 12,7 ml, 20,7 mmol) gota a gota a -78 °C durante 7 minutos. La solución de reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió trifluoruro de boro-etil éter (3,14 ml, 25,0 mmol) a la misma. La solución de reacción se agitó adicionalmente durante 10 minutos. Después, se añadió óxido de ciclopenteno (2,08 ml, 24,0 mmol) a la misma 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 carbonato ácido de sodio (15 ml), seguida de extracción cuatro veces con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (1,54 g, 33 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un aceite incoloro.

- 35 (44b) 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]benzenosulfonamida

40 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (218 mg, 0,50 mmol) preparada en el Ejemplo 10a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentanol (154 mg, 0,65 mmol) preparado en el Ejemplo 44a, hidruro de sodio (63 %; 38 mg, 1,0 mmol), DMF (3,0 ml) y agua (1,1 ml), para proporcionar el compuesto del título (165 mg, 51 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un sólido amorfo incoloro.

(44c) 2-Fluoro-5-metil-4-(((1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

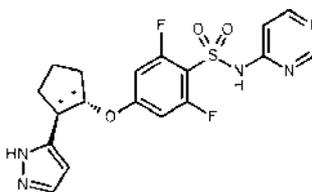
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-(((1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentil]oxi)bencenosulfonamida (155 mg, 0,238 mmol) preparada en el Ejemplo 44b, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para proporcionar 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 45) 2,6-Difluoro-4-(((1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 67]



(45a) 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] oxibencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (220 mg, 0,50 mmol) preparada en el Ejemplo 4a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentanol (154 mg, 0,65 mmol) preparado en el Ejemplo 44a, hidruro de sodio (63 %; 38 mg, 1,0 mmol), DMF (3,0 ml) y agua (1,1 ml), para proporcionar el compuesto del título (122 mg, 37 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un sólido amorfo incoloro.

(45b) 2,6-Difluoro-4-(((1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de 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 45a, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (67 mg, 86 %) en forma de un sólido incoloro.

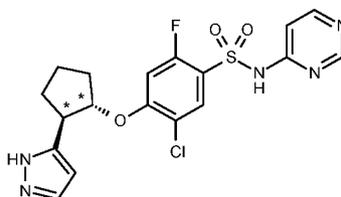
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,83-1,94 (4H, m), 2,17-2,29 (2H, m), 3,42-3,46 (1H, m), 4,842 (1H, m), 6,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,47 (2H, d, J = 13,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,41 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,87 (1H, d, J = 1,0 Hz), 10,06 (2H, s a).

EM (IEN) m/z: 422 [M+H]⁺.

(Ejemplo 46)

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

[Fórmula 68]



(46a) 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] oxibencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (228 mg, 0,50 mmol) preparada en el Ejemplo 2a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentanol (154 mg, 0,65 mmol) preparado en el Ejemplo 44a, hidruro de sodio (63 %; 38 mg, 1,0 mmol), DMF (3,0 ml) y agua (1,1 ml), para proporcionar el compuesto del título (128 mg, 38 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un sólido amorfo incoloro.

(46b) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[{(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)cicloptil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

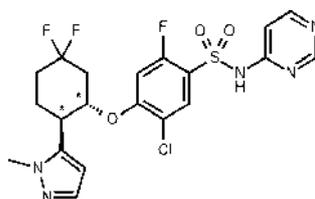
El reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e con la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-[[{(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]cicloptil]oxi]benzenosulfonamida (126 mg, 0,187 mmol) preparada en el Ejemplo 46a, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para proporcionar 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 47) 5-Cloro-4-[[{(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 69]



15 (47a) 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)benzenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (202 mg, 0,444 mmol) preparada en el Ejemplo 2a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (80,0 mg, 0,370 mmol) preparado en el Ejemplo 12b, hidruro de sodio (63 %; 21,1 mg, 0,555 mmol) y DMF (2,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (212 mg, 88 %) en forma de un aceite incoloro.

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).

25 (47b) 5-Cloro-4-[[{(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

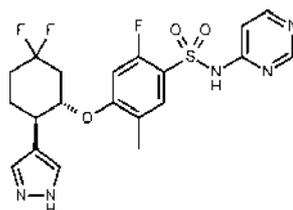
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e con la 5-cloro-4-[[{(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (212 mg, 0,325 mmol) preparada en el Ejemplo 47a, trietilsilano (0,10 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (135 mg, 83 %) en forma de un sólido incoloro.

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

[Fórmula 70]



40 (48a) 4,4-Difluoro-1-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1c mediante el uso de 4-yodo-1H-pirazol (5,82 g, 30,0 mmol), butil-litio (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 proporcionar 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).

(48b) 4-(4,4-Difluorociclohex-1-en-1-il)-1H-pirazol

- 5 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 38b mediante el uso del 4,4-difluoro-1-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol (0,25 g, 1,24 mmol) preparado en el Ejemplo 48a, monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (120 mg, 0,62 mmol) y tolueno (3,0 ml), para proporcionar 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).

(48c) (1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol

- 10 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 29b mediante el uso del 4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1H-pirazol (0,30 g, 1,63 mmol) preparado en el Ejemplo 48b, un complejo de borano-THF (solución 0,95 M en THF; 3,77 ml, 3,59 mmol), tetrahidrato de perborato de sodio (0,55 g, 3,59 mmol), THF (1,6 ml) y agua (2,4 ml), para proporcionar el compuesto del título (0,31 g, 94 %) en forma de un sólido incoloro.
- 15 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).

(48d) (1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

- 20 Una solución del (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol (0,24 g, 1,17 mmol) preparado en el Ejemplo 48c, carbonato de potasio (0,32 g, 2,34 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (0,16 ml, 1,17 mmol) en acetonitrilo (5,9 ml) se agitó a 80 °C durante 12 horas. Después de dejar enfriar, se añadió agua (20 ml) a la solución de reacción y se extrajo una fase orgánica con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (92,9 mg, 25 %) en forma de un sólido incoloro.

- 25 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).

(48e) (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 48d se resolvió ópticamente con CHIRALPAK IA (Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 8:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

- 30 (48f) 4-(((1S,2R)-5,5-Difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 35 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,16 g, 0,37 mmol) preparada en el Ejemplo 10a, 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 48e, hidruro de sodio (63 %; 10 mg, 0,37 mmol), DMF (1,8 ml) y agua (0,010 ml), para proporcionar el compuesto del título (177,7 mg, 66 %) en forma de un sólido amorfo incoloro.

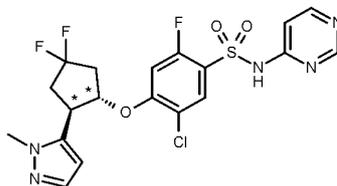
- 40 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,86-2,00 (3H, m), 2,07 (3H, s), 2,18 (2H, m), 2,64-2,66 (1H, m), 2,90-2,94 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,22 (1H, dt, J = 4,4, 10,3 Hz), 5,13 (2H, s), 5,26 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,30 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,38-6,43 (3H, m), 6,85 (2H, d, J = 6,4 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).

(48g) 4-(((1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil)oxi)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

- 45 Una solución de la 4-(((1S,2R)-5,5-difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil)oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,15 g, 0,20 mmol) preparada en el Ejemplo 48f, 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 en gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 94 %) en forma de un sólido incoloro.

(Ejemplo 49) 5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 71]

**5 (49a) 5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida**

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (274 mg, 0,600 mmol) preparada en el Ejemplo 2a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (101 mg, 0,500 mmol) preparado en el Ejemplo 31f, hidruro de sodio (63 %; 29 mg, 0,750 mmol), DMF (2,0 ml) y agua (0,016 ml), para proporcionar el compuesto del título (316 mg, 99 %) en forma de un sólido amorfo incoloro.

10 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).

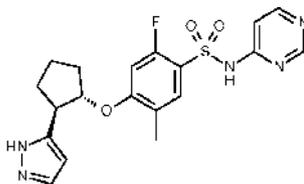
15 (49b) 5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e con 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 49a, trietilsilano (0,30 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (3,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (237 mg, 98 %) en forma de un sólido incoloro.

20 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 50) 2-Fluoro-5-metil-4-[[[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 72]

**30 (50a) 5-[(1R*,2S*)-2-(Benciloxi)ciclopentil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol**

A una solución del (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentanol (975 mg, 4,13 mmol) preparado en el Ejemplo 44a en DMF (20 ml), se le añadieron hidruro de sodio (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), seguida de extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se lavó dos veces con agua (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7:3) para proporcionar el compuesto del título (1,15 g, 57 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un aceite incoloro.

40 (50b) 5-[(1R*,2S*)-2-(Benciloxi)ciclopentil]-1H-pirazol

A una solución del 5-[(1R*,2S*)-2-(benciloxi)ciclopentil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (1,15 g, 3,52 mmol) preparado en el Ejemplo 50a 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 carbonato ácido de sodio (50 ml) al residuo, seguida de extracción con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con solución salina saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (840 mg, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

5 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).

(50c) 5-[(1R, 2S)-2-(Benciloxi)ciclopentil]-1H-pirazol

10 El 5-[(1R*,2S*)-2-(benciloxi)ciclopentil]-1H-pirazol preparado en el Ejemplo 50b se resolvió ópticamente con CHIRALPAK AD-H (Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 9:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(50d) 3-[(1R,2S)-2-(Benciloxi)ciclopentil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

15 Una solución del 5-[(1R,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil]-1H-pirazol (322 mg, 1,33 mmol) preparado en el Ejemplo 50c, 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 calentó a reflujo con agitación durante 3 horas. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7:3) para proporcionar el compuesto del título (402 mg, 93 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un aceite incoloro.

20 (50e) (1S,2R)-2-[1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 28b mediante el uso del 3-[(1R,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (403 mg, 1,23 mmol) preparado en el Ejemplo 50d, carbono paladio (5 %; 400 mg) y etanol (20 ml) para proporcionar el compuesto del título (265 mg, 91 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un aceite incoloro.

25 (50f) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-(((1S,2R)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentil]oxi)bencenosulfonamida

30 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (239 mg, 0,55 mmol) preparada en el Ejemplo 10a, el (1S,2R)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentanol (118 mg, 0,50 mmol) preparado en el Ejemplo 50e, hidruro de sodio (63 %; 29 mg, 0,75 mmol), DMF (3,0 ml) y agua (0,016 ml), para proporcionar el compuesto del título (267 mg, 82 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un sólido amorfo incoloro.

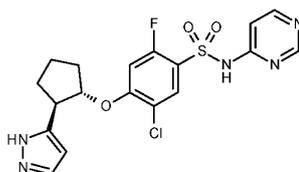
(50g) 2-Fluoro-5-metil-4-(((1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

35 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de 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 50f, trietilsilano (0,60 ml), ácido trifluoroacético (4,0 ml) y diclorometano (6,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (168 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

[α]_D²⁵ = 60,5 (c 1,02, DMSO).

40 **(Ejemplo 51) 5-Cloro-2-fluoro-4-(((1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida**

[Fórmula 73]



(51a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-(((1S,2R)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentil]oxi)bencenosulfonamida

45 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (251 mg, 0,55 mmol) preparada en el Ejemplo 2a, el (1S,2R)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentanol (118 mg, 0,50 mmol) preparado en

el Ejemplo 50e, hidruro de sodio (63 %; 29 mg, 0,75 mmol), DMF (3,0 ml) y agua (0,016 ml), para proporcionar el compuesto del título (281 mg, 84 %) en forma de una mezcla diastereomérica en forma de un sólido amorfo incoloro.

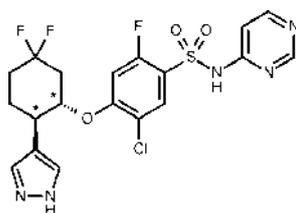
(51b) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

5 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e con la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-[[[(1S,2R)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentil]oxi]bencenosulfonamida (281 mg, 0,418 mmol) preparada en el Ejemplo 51a, trietilsilano (0,60 ml), ácido trifluoroacético (4,0 ml) y diclorometano (6,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (182 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25} = 65,0$ (c 1,05, DMSO).

10 **(Ejemplo 52) 5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida**

[Fórmula 74]



15 (52a) 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

20 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de 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 2a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (0,10 g, 0,40 mmol) preparado en el Ejemplo 48d, hidruro de sodio (63 %; 24 mg, 0,60 mmol) y DMF (5,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (0,24 g, 87 %) en forma de un aceite incoloro.

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).

25 (52b) 5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

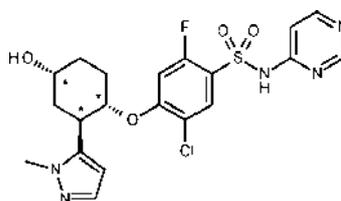
30 A una solución de la 5-cloro-4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0,20 g, 0,29 mmol) preparada en el Ejemplo 52a y trietilsilano (0,20 ml) en diclorometano (2,0 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml) a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró, después, se añadieron etanol (1,0 ml) y ácido clorhídrico 2 M (5,0 ml) al residuo y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se neutralizó con carbonato ácido de sodio y el sólido resultante se recogió mediante filtración. El sólido recogido de este modo mediante filtración se purificó con cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,060 g, 42 %) en forma de un sólido incoloro.

35 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]⁺.

40 **(Ejemplo 53) 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 75]



(53a) (1S*,2R*,4R*)-4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 3a mediante el uso de 1-metilpirazol (500 mg, 6,09 mmol), n-butil-litio (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 proporcionar 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).

(53b) 4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de 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 2a, el (1S*,2R*,4R*)-4-[[terc-butyl(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (52,0 mg, 0,167 mmol) preparado en el Ejemplo 53a, hidruro de sodio (63 %; 9,6 mg, 0,252 mmol) y DMF (1,0 ml), para proporcionar 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).

(53c) 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

Una solución del 4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-[[terc-butyl(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 53b y fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF; 0,241 ml, 0,241 mmol) en THF (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 M (10 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice para proporcionar 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).

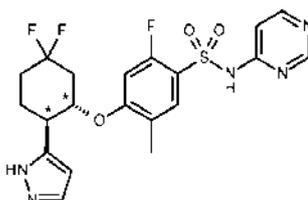
(53d) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*,4R*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e con 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 53c, trietilsilano (0,050 ml), ácido trifluoroacético (0,50 ml) y diclorometano (1,0 ml), para proporcionar 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 54) 4-(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 76]



(54a) 1-[(2-Metoxietoxi)metil]-1H-pirazol

A una solución de 1H-pirazol (13,6 g, 200 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (68 ml, 400 mmol) en diclorometano (150 ml), se le añadió cloruro de 2-metoxietoximetilo (24,9 ml, 220 mmol) con enfriamiento en hielo. La solución de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió una solución acuosa de carbonato ácido de sodio (500 ml) a la solución de reacción, seguida de extracción tres veces con diclorometano (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título

- 5 (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).

(54b) (1S*,2R*,5R*)-5-(Benciloxi)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol

- 10 A una solución del 1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol (3,13 g, 20,1 mmol) preparado en el Ejemplo 54a en THF (30 ml), se le añadieron butil-litio (solución 2,69 M en hexano; 7,46 ml, 20,1 mmol) y un complejo de trifluoruro de boro-dietil éter (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 añadió a las misma (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
 15 reacción, se le añadió una solución acuosa de carbonato ácido de sodio (100 ml), seguida de extracción tres veces con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (3,00 g, 55 %) en forma de una mezcla (3,00 g, 55 %) con

(54c) Benzoato de (1S*,2R*,5R*)-5-(benciloxi)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo

- 20 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 54b, 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 a
 25 reflujo con calefacción. A la solución de reacción, se le añadió agua (100 ml) y se extrajo una fase orgánica y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 1:9) para proporcionar 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.

(54d) Benzoato de (1S*,2R*,5R*)-5-hidroxi-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo

- 30 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 54c y paladio carbono (5 %; 3,00 g) en etanol (20 ml) se agitaron en una atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante 11 horas. La solución de reacción se filtró usando Celite y el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (1,06 g, 48 %) en forma de un aceite incoloro.
 35 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).

- 40 Además, 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.
 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).

- 45 (54e) Benzoato de (1S*,2R*)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}-5-oxociclohexilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en Ejemplo 31d mediante el uso del 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 54d, reactivo de Dess-Martin (1,80 g, 4,25 mmol) y diclorometano (40 ml), para proporcionar el compuesto del título (945 mg, 90 %) en forma de un aceite incoloro.

- 50 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).

(54f) Benzoato de (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo

- 55 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 31e mediante el uso del benzoato de (1S*,2R*)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}-5-oxociclohexilo (940 mg, 2,52 mmol) preparado en el Ejemplo 54e, trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino azufre (2,66 ml, 15,1 mmol) y diclorometano (10 ml), para proporcionar el compuesto del título (465 mg, 43 %) en forma de un aceite incoloro.

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).

(54g) (1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol

5 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 31f mediante el uso del 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 54f, carbonato de potasio (16 mg, 0,117 mmol) y metanol (10 ml), para proporcionar el compuesto del título (307 mg, 90 %) en forma de un aceite incoloro.

10 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).

(54h) 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

15 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (261 mg, 0,60 mmol) preparada en el Ejemplo 10a, 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 54g, hidruro de sodio (63 %; 29,0 mg, 0,75 mmol), DMF (8,0 ml) y agua (0,016 ml), para proporcionar el compuesto del título (280 mg, 79 %) en forma de un sólido amorfo incoloro.

20 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,84-2,04 (3H, m), 1,98 (3H, s), 2,12-2,18 (1H, m), 16,31 (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).

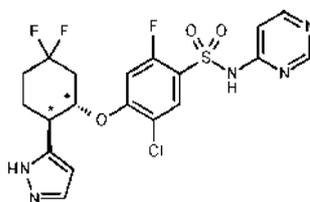
(54i) 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

25 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 54h 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) al residuo y la solución de reacción se agitó durante 5 horas a reflujo con calefacción. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa de carbonato ácido de sodio (50 ml), seguida de extracción cinco veces con una mezcla de disolvente mixto de diclorometano/metanol; 10:1 (50 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (125 mg, 71 %) en forma de un sólido incoloro.

35 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]⁺.

40 **(Ejemplo 55) 5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida**

[Fórmula 77]



(55a) 5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

45 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (129 mg, 0,283 mmol) preparada en el Ejemplo 2A, 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 54g, hidruro de sodio (63 %; 13,0 mg, 0,354 mmol), DMF (5,0 ml) y agua (0,008 ml), para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 61 %) en forma de un sólido amorfo incoloro.

50 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).

(55b) 5-Cloro-4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

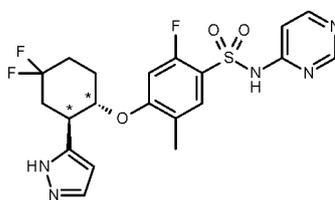
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 54i mediante el uso de la 5-cloro-4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (105 mg, 0,145 mmol) preparada en el Ejemplo 55a, 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 proporcionar 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 56) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 78]



(56a) Benzoato de (1S*,2R*)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}-4-oxociclohexilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 31d mediante el uso del 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 54d, reactivo de Dess-Martin (1,40 g, 3,31 mmol) y diclorometano (10 ml), para proporcionar el compuesto del título (688 mg, 83 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,09-2,17 (1H, m), 16,32 (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).

(56b) Benzoato de (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 31e mediante el uso del benzoato de (1S*,2R*)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}-4-oxociclohexilo (686 mg, 1,84 mmol) preparado en el Ejemplo 56a, trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino azufre (1,94 ml, 11,1 mmol) y diclorometano (10 ml), para proporcionar 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), 16,32 (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).

(56c) (1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 31f mediante el uso del 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 56b, carbonato de sodio (63 %, 19 mg, 0,139 mmol) y metanol (10 ml), para proporcionar el compuesto del título (404 mg, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo.

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).

(56d) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (785 mg, 1,81 mmol) preparada en el Ejemplo 10a, 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 56c, hidruro de sodio (63 %, 79,0 mg, 2,08 mmol), DMF (6,0 ml) y agua (0,045 ml), para proporcionar el compuesto del título (358 mg, 36 %) en forma de un sólido amorfo incoloro.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,82-2,14 (3H, m), 2,00 (3H, s), 2,29 (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).

(56e) 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

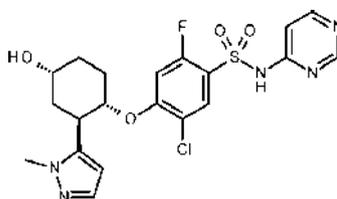
5 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 54i mediante el uso de la 4-[[[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi]-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (356 mg, 0,504 mmol) preparada en el Ejemplo 56d, 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 proporcionar el compuesto del título (155 mg, 66 %) en forma de un sólido incoloro.

10 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]⁺.

15 **(Ejemplo 57) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S,2R,4R)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida**

[Fórmula 79]



(57a) (1S,2R,4R)-4-[[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

20 El (1S*,2R*,4R*)-4-[[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol preparado en el Ejemplo 53a se resolvió ópticamente con CHIRALFLASH IC (Dalcel Corp.; hexano/isopropanol = 6:4) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(57b) 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)benzenosulfonamida

25 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (238 mg, 0,522 mmol) preparada en el Ejemplo 2a, 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 57a, hidruro de sodio (63 %; 24,8 mg, 0,651 mmol) y DMF (2,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (262 mg, 81 %) en forma de un aceite incoloro.

30 (57c) 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)benzenosulfonamida

35 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 53c mediante el uso de 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)benzenosulfonamida (262 mg, 0,351 mmol) preparada en el Ejemplo 57b, fluoruro de amonio (solución 1,0 M en THF; 0,702 ml, 0,702 mmol) de tetrabutilo y THF (5,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (153 mg, 69 %) en forma de un sólido amorfo incoloro.

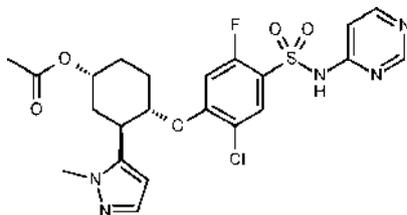
(57d) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[[(1S,2R,4R)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

40 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e mediante el uso de 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)benzenosulfonamida (153 mg, 0,242 mmol) preparada en el Ejemplo 57c, trietilsilano (0,050 ml), ácido trifluoroacético (0,50 ml) y diclorometano (1,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (92,0 mg, 79 %) en forma de un sólido incoloro.

[α]_D²⁵ = 9,62 (c 0,915, DMSO).

(Ejemplo 58) Acetato de (1R,3R,4S)-4-[2-cloro-5-fluoro-4-(pirimidin-4-ilsulfamoil)fenoxi]-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

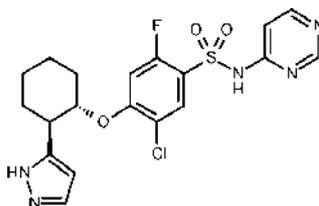
[Fórmula 80]



- 5 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)benzenosulfonamida (22,0 mg, 0,046 mmol) preparada en el Ejemplo 57d, 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 extracción con diclorometano (50 ml). La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (22,0 mg, 91 %) en forma de un sólido incoloro.
- 10 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).
- 15 EM (IEN) m/z: 524 [M+H]⁺.

(Ejemplo 59) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 81]



- 20 (59a) (1S*,2R*)-2-{1-[(2-Metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 54b mediante el uso del 1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol (2,00 g, 12,8 mmol) preparado en el Ejemplo 54a, butil-litio (solución 2,69 M en hexano; 4,76 ml, 12,8 mmol), un complejo de trifluoruro de boro-dietil éter (2,68 ml, 21,3 mmol), óxido de ciclohexeno (1,05 g, 10,7 mmol) y THF (100 ml), para proporcionar el compuesto del título (1,64 g, 60 %) en forma de un aceite incoloro.

25 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).

- 30 (59b) (1S,2R)-2-{1-[(2-Metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol

El (1S*,2R*)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol preparado en el Ejemplo 59a se resolvió ópticamente con CHIRALFLASH IC (Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

- 35 (59c) 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)benzenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (280 mg, 0,614 mmol) preparada en el Ejemplo 2A, el (1S,2R)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol (104 mg, 0,409 mmol) preparado en el Ejemplo 59b, hidruro de sodio (63 %; 18,7 mg, 0,491 mmol) y DMF (2,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (242 mg, 86 %) en forma de un sólido amorfo incoloro.

40 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).

(59d) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[{(1S,2R)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

5 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1e con 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 59c, trietilsilano (0,20 ml), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 99 %) en forma de un aceite incoloro.

10 RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD) 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).

(59e) 5-Cloro-2-fluoro-4-[[{(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

15 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 59d en HCl 6 M (5,0 ml) y metanol (4,0 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 5 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 85:15) para proporcionar el compuesto del título (80,0 mg, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

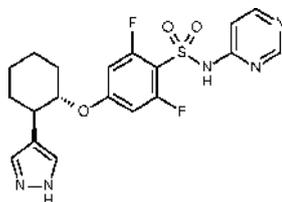
20 RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,43-1,65 (3H, m), 1,74-1,93 (3H, m), 2,07-2,09 (1H, m), 2,27-2,29 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 4,61 (1H, dt, J = 3,9, 10,3 Hz), 6,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,06 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,13 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,38 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,68 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 452 [M+H]⁺.

[α]_D²⁵ = 2,61 (c 0,998, DMSO).

25 **(Ejemplo 60) 2,6-Difluoro-4-[[{(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida**

[Fórmula 82]



(60a) (1R*,2S*)-2-(1H-Pirazol-4-il)ciclohexanol

30 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 54b mediante el uso de 4-yodo-1H-pirazol (5,82 g, 30,0 mmol), butil-litio (solución 2,69 M en hexano; 22,3 ml, 60,0 mmol), un complejo de trifluoruro de boro-dietil éter (7,54 ml, 60,0 mmol), óxido de ciclohexeno (3,24 g, 33,0 mmol) y THF (120 ml), para proporcionar el compuesto del título (0,48 g, 10 %) en forma de un sólido incoloro.

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).

35 (60b) (1S,2R)-2-(1H-Pirazol-4-il)ciclohexanol

El (1R*,2S*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol preparado en el Ejemplo 60a se resolvió ópticamente con CHIRALPAK AD-H (Daicel Corp.; hexano/etanol = 8:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

(60c) (1S,2R)-2-[1-(Metoximetil)-4-il-1H-pirazol]ciclohexanol

40 A una solución de (1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol (144 mg, 0,866 mmol) preparado en el Ejemplo 60b en DMF (4,0 ml), se le añadió clorometil metil éter (0,069 ml, 0,908 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7:3) para proporcionar el compuesto del título (132,2 mg, 73 %) en forma de un aceite incoloro.

45 (60d) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-[[{(1S,2R)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (156 mg, 0,355 mmol) preparada en el

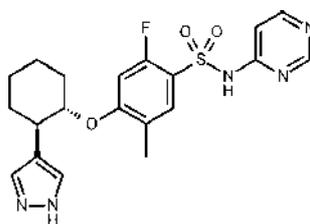
Ejemplo 4a, el (1S,2R)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (62,2 mg, 0,296 mmol) preparado en el Ejemplo 60c, hidruro de sodio (63 %; 16,9 mg, 0,444 mmol) y DMF (2,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (40,5 mg, 22 %) en forma de un aceite incoloro.

(60e) 2,6-Difluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

5 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 52b mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-[[[(1S,2R)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (40,5 mg, 0,0643 mmol) preparada en el Ejemplo 60d, 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 proporcionar el compuesto del título (28,0 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.

10 **(Ejemplo 61) 2-Fluoro-5-metil-4-[[[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida**

[Fórmula 83]



15 (61a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil]oxi]-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

20 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1d mediante el uso de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida (174 mg, 0,400 mmol) preparada en el Ejemplo 10a, el (1S,2R)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (70,0 mg, 0,333 mmol) preparado en el Ejemplo 60b, hidruro de sodio (63 %; 19,0 mg, 0,499 mmol) y DMF (2,0 ml), para proporcionar el compuesto del título (61,5 mg, 30 %) en forma de un aceite incoloro.

(61b) 2-Fluoro-5-metil-4-[[[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida

25 La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 52b mediante el uso de 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)benzenosulfonamida (61,5 mg, 0,0983 mmol) preparada en el Ejemplo 61a, 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 proporcionar el compuesto del título (42,0 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro.
[α]_D²⁵ = 16,1 (c 0,943, DMSO).

(Ejemplo de Formulación 1)

30 Pueden obtenerse comprimidos mediante la mezcla de 5 g del compuesto del Ejemplo 33, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio con un mezclador y sometiendo la obtenida de este modo mezcla a compresión de comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos.

(Ejemplo de Formulación 2)

35 Pueden obtenerse comprimidos mediante la mezcla de 5 g del compuesto del Ejemplo 34, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio con un mezclador y sometiendo la mezcla obtenida de este modo a compresión de comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos.

(Ejemplo de formulación 3)

Pueden obtenerse comprimidos mediante la mezcla de 5 g del compuesto del Ejemplo 36, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio con un mezclador y sometiendo la mezcla obtenida de este modo a compresión de comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos.

(Ejemplo de Formulación 4)

Pueden obtenerse comprimidos mediante la mezcla de 5 g del compuesto del Ejemplo 48, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio con un mezclador y sometiendo la mezcla obtenida de este modo a compresión de comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos.

(Ejemplo de formulación 5)

Pueden obtenerse comprimidos mediante la mezcla de 5 g del compuesto del Ejemplo 60, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio con un mezclador y sometiendo la mezcla obtenida de este modo a compresión de comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos.

5 (Ejemplo de Ensayo 1) Construcción y cultivo de estirpes celulares

Se expresaron subunidades $\beta 1$ y $\beta 2$ hNav 1.7 y hNav, clonadas a partir de cerebro humano, de forma estable mediante el uso de Lipofectamina (Invitrogen Corp.) en células HEK293A y se seleccionaron estirpes celulares de expresión estable de hNav 1.7/ $\beta 1/\beta 2$ tomando la cantidad de expresión como un indicador. Como medio de cultivo, se usó DMEM (Invitrogen Corp.) que contenía suero bovino fetal al 20 % (Hyclone Laboratories, Inc.), penicilina 100 U/ml (Invitrogen Corp.), estreptomycin 100 $\mu\text{g/ml}$ (Invitrogen Corp.), higromicina B 200 $\mu\text{g/ml}$ (Invitrogen Corp.), Zeocina 200 $\mu\text{g/ml}$ (Invitrogen Corp.) y puromicina 1 $\mu\text{g/ml}$ (Clontech Laboratories, Inc.).

(Ejemplo de Ensayo 2) Evaluación electrofisiológica (J. Biomol. Screen., agosto de 2006, 11 (5), 488-96.)

Se obtuvo un registro de corriente mediante 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 operación del sistema. Se usó un tampón de fosfato de Dulbecco que contenía calcio y magnesio (Sigma) como líquido extracelular y se usó un tampón de bajo IC (K-gluconato 100 mM, KCl 40 mM, MgCl_2 3,2 mM, EGTA 5 mM, Hepes 5 mM, pH 7,3) como líquido intracelular. Un compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar una solución madre 30 mM, con el fin de producir 4 diluciones en serie con factor de dilución 4 con el fluido extracelular para conseguir una concentración de DMSO del 0,3 % en la medición.

Las células de 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 verseno (Invitrogen Corp.) y se recogieron permitiéndoles reaccionar con tripsina al 0,05 % (Invitrogen Corp.) a 37 °C durante 3 minutos. Después de lavar con medio de cultivo, las células resultantes se suspendieron en el fluido extracelular a una concentración de 2×10^{-6} células/ml con el fin de usarlas para la medición. La membrana celular se perforó usando líquido intracelular incluyendo anfotericina B 100 $\mu\text{g/ml}$ (Sigma).

Se obtuvo una respuesta de corriente a una frecuencia de muestreo de 10 kHz. Se realizó una corrección de la fuga de corriente mediante la aplicación de un pulso de etapa 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.

Con el fin de comprobar la dependencia del estado de la actividad inhibitora de un compuesto de ensayo, el pulso de ensayo se aplicó como se indica a continuación: Después de aplicar un pulso de despolarización de -10 mV durante 5 ms, el potencial se fijó a -100 mV durante 200 ms, se mantuvo un potencial ($V_{1/2}$) al que aproximadamente el 50 % de los canales se inactivan durante 2 segundos y se aplicó un pulso de despolarización de -10 mV durante 50 ms. Un pulso de ensayo de este tipo 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 a razón de 3,5 μl en cada tiempo. Puesto que Ion Works Quattro tiene una cabeza de electrodo de medición (cabeza E) y una cabeza de suministro de agente (cabeza F) separadas entre sí, el potencial de membrana no se pinzó durante la adición y el cultivo del compuesto de ensayo.

La actividad inhibitora del compuesto de ensayo se analizó con respecto a las respuestas a los dos pulsos de despolarización. Los datos que se habían de analizar se seleccionaron con las condiciones de que la relación del valor de la resistencia conseguido antes de la adición del compuesto de ensayo con respecto al valor de la resistencia conseguido después de la adición cayera en el intervalo de 0,5 a 1,6, que el valor de la resistencia del sello fuera de 30 M Ω o más y que la respuesta de corriente obtenida antes de añadir el compuesto de ensayo fuera de 1/3 o más de la media de todos los pocillos. Los valores de actividad de inhibición se determinaron sobre la base de 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 dosis-respuesta:

$$y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) (1 + 10^{\wedge} [(\text{LogCE}_{50} - x) \times \text{pendiente de Hill}])$$

Los valores de CI_{50} de las actividades inhibitoras de los compuestos de ensayo correspondientes a la respuesta provocada por el segundo pulso de despolarización (con el potencial de pre-pulso fijado a $V_{1/2}$) se muestran en las Tablas 2.

[Tabla 2]

Compuesto	Cl ₅₀ de hNav 1.7 (µM)	Compuesto	Cl ₅₀ de hNav 1.7 (µM)
1	0,15	32	0,05
2	0,045	33	0,10
3	0,095	34	0,02
4	0,043	35	-
5	0,046	36	2,4
6	1,8	37	0,014
7	0,058	38	0,12
8	0,24	39	0,1
9	0,091	40	0,059
10	0,024	41	0,057
11	0,030	42	0,051
12	0,12	43	0,03
13	0,016	44	0,024
14	0,047	45	0,035
15	0,083	46	0,034
16	0,039	47	0,058
17	0,075	48	0,021
18	0,031	49	0,024
19	0,037	50	0,018
20	0,028	51	0,021
21	0,031	52	0,017
22	0,043	53	0,13
23	0,036	54	0,028
24	0,070	55	0,041
25	0,086	56	0,05
26	0,036	57	0,04
27	0,089	58	0,059
28	0,065	59	0,028
29	0,12	60	0,043
30	0,036	61	0,034
31	0,042		

(Ejemplo de Ensayo 3) Ensayo antitusivo

En la presente invención, se usaron ratones normales para la evaluación.

- 5 Un compuesto de ensayo se administró por vía oral a una dosis de 100 mg/kg a un animal y la tos se evaluó en cada tiempo de medición determinado por el director del estudio. Específicamente, el animal inhaló ácido cítrico atomizado con un nebulizador y se midió el número de episodios de tos.

- 10 El compuesto de ensayo se evaluó mediante el cálculo de la tasa de supresión del número de episodios de tos (%) a una dosis constante frente a un grupo de tratamiento de vehículo. Las tasas de supresión del número de episodios de tos (%) a una dosis constante se muestran en la Tabla 3 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 3]

Compuesto	Tasa de supresión del número de episodios de tos (%)	Compuesto	Tasa de supresión del número de episodios de tos (%)
1	-	32	-
2	-	33	A
3	-	34	A
4	-	35	-
5	-	36	B
6	-	37	-
7	-	38	A

(continuación)

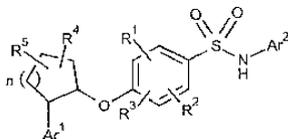
Compuesto	Tasa de supresión del número de episodios de tos (%)	Compuesto	Tasa de supresión del número de episodios de tos (%)
8	-	39	-
9	-	40	-
10	-	41	-
11	-	42	-
12	-	43	-
13	-	44	-
14	-	45	-
15	-	46	-
16	-	47	-
17	-	48	-
18	-	49	-
19	-	50	-
20	-	51	-
21	-	52	-
22	-	53	-
23	-	54	-
24	-	55	-
25	-	56	-
26	-	57	-
27	-	58	-
28	-	59	-
29	A	60	-
30	-	61	-
31	-		

Aplicabilidad industrial

- 5 El compuesto representado por la fórmula (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, es útil porque puede usarse como un ingrediente activo de una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir enfermedades respiratorias, enfermedades o trastornos asociados a canales de sodio tales como trastornos del sistema nervioso central.

REIVINDICACIONES

1. Un fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente activo:



(I)

5

en la que

Ar¹ y Ar², representan cada uno independientemente un grupo heteroarilo o un arilo grupo,

10 R¹, R² y R³, representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 halogenado, un grupo hidroxi-alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7 o un grupo ciano,

R⁴ y R⁵, representan cada uno 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 hidroxi-alquilo 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

15 en la que el grupo heteroarilo o 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 hidroxi-alquilo 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 arilo tiene dos de estos grupos, los dos grupos son iguales o diferentes entre sí.

20 2. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I),

Ar¹ y Ar², representan cada uno independientemente un grupo heteroarilo,

R¹, R² y R³, representan cada uno 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,

25 R⁴ y R⁵, representan cada uno 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 hidroxi-alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7, un grupo amino, un grupo alquilamino C1-C3 y un grupo di-alquilamino C1-C3.

30

3. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el grupo heteroarilo es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6-miembros.

35 4. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Ar¹ es un grupo piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo o imidazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes.

5. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Ar¹ es un grupo piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo o 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 fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Ar² es un grupo tiadiazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, isoxazolilo, oxazolilo o isotiazolilo, que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes.

45 7. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Ar² es un grupo tiadiazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, isoxazolilo, oxazolilo o isotiazolilo, que tiene opcionalmente un átomo de cloro, un átomo de flúor o un grupo metilo como sustituyente o sustituyentes.

50 8. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R¹, R² y R³, representan cada uno 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 fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R⁴ y R⁵, representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo fluoro o un grupo metilo.
- 5 10. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 2-fluoro-4- $\{[(1S^*,2R^*)-2-(1\text{-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida; 4- $\{[(1S^*,2R^*)-2-(1\text{-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil}]\text{oxi}\}$ -2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4- $\{[(1S^*,2R^*)-2-(1\text{-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida; 2,6-difluoro-4- $\{[(1S^*,2R^*)-2-(1\text{H-pirazol-4-il)ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida; 4- $\{[(1S,2R)-2-(1\text{-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil}]\text{oxi}\}$ -2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4- $\{[(1S,2R)-2-(1\text{-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida; 2-fluoro-4- $\{[(1S,2R)-2-(1\text{-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida; 4- $\{[(1S^*,2R^*)-5,5\text{-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida; 4- $\{[(1S,2R)-5,5\text{-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida; o 2,6-difluoro-4- $\{[(1S,2R)-2-(1\text{H-pirazol-4-il)ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida.
- 10 11. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 2-fluoro-4- $\{[(1S^*,2R^*)-2-(1\text{-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida.
- 20 12. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 4- $\{[(1S^*,2R^*)-2-(1\text{-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil}]\text{oxi}\}$ -2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida.
13. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 5-cloro-2-fluoro-4- $\{[(1S^*,2R^*)-2-(1\text{-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida.
- 25 14. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 2,6-difluoro-4- $\{[(1S^*,2R^*)-2-(1\text{H-pirazol-4-il)ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida.
15. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 4- $\{[(1S,2R)-2-(1\text{-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil}]\text{oxi}\}$ -2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida.
- 30 16. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 5-cloro-2-fluoro-4- $\{[(1S,2R)-2-(1\text{-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida.
17. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 2-fluoro-4- $\{[(1S,2R)-2-(1\text{-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida.
- 35 18. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 4- $\{[(1S^*,2R^*)-5,5\text{-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida.
- 40 19. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 4- $\{[(1S,2R)-5,5\text{-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida.
20. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 2,6-difluoro-4- $\{[(1S,2R)-2-(1\text{H-pirazol-4-il)ciclohexil}]\text{oxi}\}$ -N-(pirimidin-4-il)benzenosulfonamida.
- 45 21. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la enfermedad respiratoria es una enfermedad seleccionada entre, o una enfermedad que manifiesta un síntoma seleccionada entre, el grupo que consiste en: asma; fibrosis quística; bronquitis; bronquitis crónica; asma bronquial; bronquiectasia; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); tos; síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); tuberculosis pulmonar; neumonía intersticial; pleuritis; neumonía; enfisema; neumoconiosis; panbronquiolitis difusa; reumatismo; silicosis; neumotórax espontáneo; síndrome de resfriado; embolia pulmonar; infarto pulmonar; y tos seca.
- 50 22. El fármaco para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad respiratoria de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que es un antitusivo.