

COMPUESTO HETEROCÍCLICO

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto
5 heterocíclico de utilidad como un medicamento para la
prevención o el tratamiento de una enfermedad o condición
mediada por un incremento en RBP4 o retinol proporcionado por
RBP4 como degeneración macular relacionada con la edad,
enfermedad de Stargardt, y similares.

10

Antecedentes de la invención

Se sabe que la proteína de unión a retinol 4 (de
ahora en más en adelante a veces abreviada como "RBP4") es
una proteína de transferencia de retinol en sangre única
producida principalmente en el hígado.

15

RBP4 forma un complejo por unión con retinol y TTR
(transtiretina) y está presente de forma estable en la
sangre. Cuando RBP4 se disocia de TTR y se vuelve libre, se
descompone y se segrega del riñón de modo comparativamente
rápido. No se sabe si la unión de RBP4 y retinol de hecho
20 sea esencial para la formación de un complejo con TTR. Sin
embargo, la fenretinida, un derivado del retinol, inhibe la
unión de RBP4 y retinol y consecuentemente inhibe la
formación de un complejo con TTR. Se sabe que la
administración de fenretinide a un animal induce la reducción
25 de RBP4 en sangre (documento no patente 1).

Se informó la relación entre el retinol proporcionado por RBP4 y las enfermedades oftálmicas. Por ejemplo, un exceso de nivel de vitamina A en el ojo puede inducir varias enfermedades retinales incluyendo degeneración macular y una reducción de RBP4 es efectiva para la prevención o el tratamiento de estas enfermedades oftálmicas (documento de patente 1).

Se investigó la fenretinida en pacientes afectados con atrofia geográfica (GA), que es la forma de mayor progreso de degeneración macular atrófica relacionada con la edad (AMD). Se sugirió que la fenretinida discontinuaba la acumulación de toxina de retinol (vitamina A) por afinidad con RBP4. Se asume que demora la formación y la acumulación de subproductos tóxicos, por ejemplo, A2E (bis-retinoide de piridinio) y se considera implicado en la pérdida de la visión en enfermedades tales como GA, y similares. Syrion Therapeutics, Inc. informaron públicamente resultados afirmativos del análisis de ensayos de fase dos para evaluar la fenretinida para el tratamiento de GA relacionada con AMD.

De lo anterior, se espera la aplicación de un medicamento que tiene una acción de reducción del valor de RBP4 en sangre (concentración) para la prevención o el tratamiento de enfermedades oftálmicas. En la presente descripción, la "acción de reducción del valor de RBP4 en sangre (concentración)" a veces se menciona como una "acción

de reducción de RBP4" y el "medicamento que tiene una acción de reducción del valor de RBP4 en sangre (concentración)" a veces se menciona como un "fármaco reductor de RBP4".

El documento de patente 2 describe el siguiente
5 compuesto que tiene un efecto reductor de glucosa en sangre y mejorador de tolerancia a la glucosa:

10

en donde cada símbolo es como se define en el documento.

El documento de patente 3 describe el siguiente
compuesto de utilidad como un agente terapéutico para
15 enfermedades óseas metabólicas:

20

en donde cada símbolo es como se define en el documento.

El documento de patente 4 describe el siguiente
compuesto que tiene una acción de reducción de RBP4 y útil
25 para la prevención o el tratamiento de diabetes, obesidad, y

similares:

5

en donde cada símbolo es como se define en el documento.

El documento de patente 5 describe el siguiente compuesto que tiene una acción de reducción de RBP4 y útil para la prevención o el tratamiento de diabetes, y similares:

10

en donde cada símbolo es como se define en el documento.

15

El documento de patente 6 describe el siguiente compuesto que tiene una acción de reducción de RBP4 y útil para la prevención o el tratamiento de diabetes, degeneración macular relacionada con la edad, y similares:

20

25 en donde cada símbolo es como se define en el documento.

El documento de patente 7 describe el siguiente compuesto usado para el análisis de una secuencia de polipéptidos:

5

El documento de patente 8 describe el siguiente
10 compuesto que tiene una acción de reducción de RBP4:

15

en donde cada símbolo es como se define en el documento.

Listado de documentos

20

Documentos de patente

documento de patente 1: WO 2009/042444

documento de patente 2: US 5,239,080

documento de patente 3: US 5,371,098

documento de patente 4: WO 2009/051244

25

documento de patente 5: WO 2009/145286

documento de patente 6: WO 2010/119992

documento de patente 7: WO 2003/031984

documento de patente 8: US 3,625,970

Documento no de patente

5 documento no de patente 1: Biochim. Biophys. Acta,
1294, 48-54 (1996)

Breve Descripción de la Invención

Problemas para resolver por medio de la invención

Un objeto de la presente invención consiste en
10 proporcionar un compuesto heterocíclico que tiene una
acción de reducción de RBP4 y útil para la prevención o el
tratamiento de una enfermedad o condición mediada por un
incremento en RBP4 o retinol proporcionado por RBP4 tales
como degeneración macular relacionada con la edad,
15 enfermedad de Stargardt, y similares y un medicamento que
lo contiene.

Medios de solución de los problemas

Los presentes inventores han realizado intensivos
estudios en un intento por resolver los problemas antes
20 mencionados y hallaron que un compuesto representado por
la siguiente fórmula (I) tiene una acción superior en
reducción de RBP4, que dio como resultado la finalización
de la presente invención.

En consecuencia, la presente invención
25 proporciona lo siguiente.

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):

5

en donde

anillo A es un anillo pirazol, un anillo piridina o
10 un anillo pirimidina;

X es CH₂ u O; y

R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆, excluyendo

ácido 3-{4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1,3-
15 oxazol-2-il}propanoico;

éster metílico de ácido 3-{4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-2-il}propanoico;

éster etílico de ácido 3-{4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-2-il}propanoico; y

20 ácido 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoico,

o una sal del mismo (a veces abreviado como "compuesto (I)" en la presente descripción);

2. el compuesto de punto 1 anteriormente
25 mencionado, en donde R es un átomo de hidrógeno, o una sal

del mismo;

3. el compuesto del punto 1 mencionado anteriormente, en donde el anillo A es un heterociclo aromático monocíclico que contiene nitrógeno, opcionalmente
5 sustituido, libre de un heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno como átomo constituyente del anillo, o una sal del mismo;

4. el compuesto del punto 1 ó 2 antes mencionado, en donde el anillo A es un anillo de pirazol, un anillo de
10 piridina o un anillo de pirimidina, o una sal del mismo;

5. ácido ((2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il)oxi)acético o una sal del mismo;

6. ácido ((6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-
15 3-il)oxi)acético o una sal del mismo;

7. ácido 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propanoico o una sal del mismo;

8. ácido ((4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,3-oxazol-2-il)oxi)acético o una sal del mismo;

20 9. ácido ((1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)oxi)acético o una sal del mismo;

10. un medicamento que comprende el compuesto del punto 1 ó 2 antes mencionados o una sal del mismo;

11. el medicamento del punto 10, que es un fármaco
25 reductor de proteína de unión a retinol 4;

12. el medicamento del punto 10, que es un agente preventivo o terapéutico para degeneración macular y/o enfermedad de Stargardt;

13. el compuesto del punto 1 ó 2, o una sal del mismo para usar en la prevención o el tratamiento de degeneración macular y/o enfermedad de Stargardt;

14. un método para reducir proteína de unión a retinol 4 en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz del compuesto del punto 1 ó 2, o una sal del mismo;

15. un método para la prevención o el tratamiento de degeneración macular y/o enfermedad de Stargardt en un mamífero, que comprende la administración al mamífero de una cantidad efectiva del compuesto del punto 1 ó 2, o una sal del mismo;

16. uso del compuesto del punto 1 ó 2, o una sal del mismo en la producción de un agente preventivo o terapéutico para degeneración macular y/o enfermedad de Stargardt;

17. el compuesto del punto 1, en donde cuando el anillo A es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno monocíclico sustituido opcionalmente además libre de un heteroátomo que no sea un átomo de nitrógeno como un átomo constituyente del anillo, X es CH₂ u O, y cuando el anillo A es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno

monocíclico sustituido opcionalmente además que contiene, como un átomo constituyente del anillo, un heteroátomo que no es nitrógeno, X es O, o una sal del mismo.

Efecto de la invención

5 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un agente preventivo o terapéutico para una enfermedad o condición mediada por un incremento en RBP4 o retinol proporcionado por RBP4 tales como degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Stargardt, y
10 similares.

Descripción Detallada de la Invención

La definición de cada sustituyente usado en la presente descripción se describe en detalle a continuación. A menos que se especifique otra cosa, cada sustituyente tiene
15 la siguiente definición.

En la presente descripción, los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo alquilo de C₁₋₆" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo,
20 butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo
25 alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo

alquilo de C_{1-6} que opcionalmente tiene 1 a 7, con preferencia, 1 a 5 átomos de halógeno. Sus ejemplos específicos incluyen metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-
 5 trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo y 6,6,6-trifluorohexilo.

10 En la presente descripción, los ejemplos del "grupo alqueno de C_{2-6} " incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y 5-
 15 hexenilo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo alquino de C_{2-6} " incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo,
 20 4-hexinilo, 5-hexinilo y 4-metil-2-pentinilo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo cicloalquilo de C_{3-10} " incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo,
 25 biciclo[3.2.1]octilo y adamantilo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo cicloalquilo de C_{3-10} opcionalmente halogenado" incluyen un grupo cicloalquilo de C_{3-10} que opcionalmente tiene 1 a 7, con preferencia, 1 a 5 átomos de halógeno. Sus ejemplos
 5 específicos incluyen ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, ciclobutilo, difluorociclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo cicloalquenilo de C_{3-10} " incluyen ciclopropenilo,
 10 ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo arilo de C_{6-14} " incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.

15 En la presente descripción, los ejemplos del "grupo aralquilo de C_{7-16} " incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo y fenilpropilo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo alcoxi de C_{1-6} " incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi,
 20 butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo alcoxi de C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alcoxi de C_{1-6} que opcionalmente tiene 1 a 7, con preferencia,
 25 1 a 5 átomos de halógeno. Sus ejemplos específicos incluyen

metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo
5 cicloalquiloxi de C_{3-10} " incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo
alquil C_{1-6} -tio" incluyen metiltio, etiltio, propiltio,
10 isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio y hexiltio.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo
alquil C_{1-6} -tio opcionalmente halogenado" incluyen un grupo
alquil C_{1-6} -tio que opcionalmente tiene 1 a 7, con
15 preferencia, 1 a 5 átomos de halógeno. Sus ejemplos
específicos incluyen metiltio, difluorometiltio,
trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio,
butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio y hexiltio.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo
20 alquil C_{1-6} -carbonilo" incluyen acetilo, propanoilo,
butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 3-metilbutanoilo,
2-metilbutanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo y
heptanoilo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo
25 alquil C_{1-6} -carbonilo opcionalmente halogenado" incluyen un

grupo alquil C₁₋₆-carbonilo que opcionalmente tiene 1 a 7, con preferencia, 1 a 5 átomos de halógeno. Sus ejemplos específicos incluyen acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo y
 5 hexanoilo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo alcoxi de C₁₋₆-carbonilo" incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo,
 10 terc-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo y hexiloxycarbonilo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo" incluyen benzoilo, 1-naftoilo y 2-naftoilo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo
 15 aralquil C₇₋₁₆-carbonilo" incluyen fenilacetilo y fenilpropionilo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo heterociclicilcarbonilo de 5 a 14 miembros" incluyen nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo y furoilo.

20 En la presente descripción, los ejemplos del "grupo heterociclicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros" incluyen morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo y pirrolidinilcarbonilo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo
 25 mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo" incluyen metilcarbamoilo,

etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo y N-etil-N-metilcarbamoilo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo" incluyen
5 bencilcarbamoilo y fenetilcarbamoilo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

10 En la presente descripción, los ejemplos del "grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 7, con preferencia, 1 a 5 átomos de halógeno. Sus ejemplos
específicos incluyen metilsulfonilo, difluorometilsulfonilo,
15 trifluorometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluorobutilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo" incluyen fenilsulfonilo, 1-
20 naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.

En la presente descripción, los ejemplos del "sustituyente" incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,
25 un grupo acilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un

grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxí opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido
 5 y un grupo sililo opcionalmente sustituido.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo hidrocarbonado" (incluyendo "grupo hidrocarbonado" de "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido") incluyen un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo alquenilo de C_{2-6} , un grupo alquinilo
 10 de C_{2-6} , un grupo cicloalquilo de C_{3-10} , un grupo cicloalquenilo de C_{3-10} , un grupo arilo de C_{6-14} y un grupo aralquilo de C_{7-16} .

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" incluyen un grupo
 15 hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A.

grupo de sustituyentes A

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo nitro,
- 20 (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo oxo,
- (5) un grupo hidroxí,
- (6) un grupo alcoxi de C_{1-6} opcionalmente halogenado,
- 25 (7) un grupo aril C_{6-14} -oxi (por ejemplo, fenoxi,

naftoxi),

(8) un grupo aralquil C_{7-16} -oxi (por ejemplo, benciloxi),

(9) un grupo heterocicliloxi aromático de 5 a 14
5 miembros (por ejemplo, piridiloxi),

(10) un grupo heterocicliloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfoliniloxi, piperidiniloxi),

(11) un grupo alquil C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi),

10 (12) un grupo aril C_{6-14} -carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi),

(13) un grupo alcoxi de C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, propoxycarboniloxi, butoxycarboniloxi),

15 (14) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi),

(15) un grupo aril C_{6-14} -carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi),

20 (16) un grupo heterociclilcarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi),

(17) un grupo heterociclilcarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarboniloxi, piperidinilcarboniloxi),

25 (18) un grupo alquil C_{1-6} -sulfoniloxi opcionalmente

halogenado (por ejemplo, metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi),

(19) un grupo aril C₆₋₁₄-sulfoniloxi opcionalmente sustituido con un grupo alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, 5 fenilsulfoniloxi, toluensulfoniloxi),

(20) un grupo alquil C₁₋₆-tio opcionalmente halogenado,

(21) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,

10 (22) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,

(23) un grupo formilo,

(24) un grupo carboxi,

(25) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente 15 halogenado,

(26) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo,

(27) un grupo heterociclicarbonilo de 5 a 14 miembros,

(28) un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 20 3 a 14 miembros,

(29) un grupo alcoxi de C₁₋₆-carbonilo,

(30) un grupo aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo, 1-naftiloxycarbonilo, 2-naftiloxycarbonilo),

25 (31) un grupo aralquil C₇₋₁₆-oxi-carbonilo (por

ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo),

(32) un grupo carbamoilo,

(33) un grupo tiocarbamoilo,

(34) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo,

5 (35) un grupo aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo),

(36) un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo, tienilcarbamoilo),

10 (37) un grupo heterociclicarbamoilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbamoilo, piperidinilcarbamoilo),

(38) un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo opcionalmente halogenado,

15 (39) un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo,

(40) un grupo heterociclicsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),

20 (41) un grupo alquil C₁₋₆-sulfinilo opcionalmente halogenado,

(42) un grupo aril C₆₋₁₄-sulfinilo (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo),

25 (43) un grupo heterociclicsulfinilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfinilo, tienilsulfinilo),

- (44) un grupo amino,
- (45) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-amino (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, 5 dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
- (46) un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-amino (por ejemplo, fenilamino),
- (47) un grupo heterociclicilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino),
- 10 (48) un grupo aralquil C₇₋₁₆-amino (por ejemplo, bencilamino),
- (49) un grupo formilamino,
- (50) un grupo un alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
- 15 (51) un grupo (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆-carbonil)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino),
- (52) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
- (53) un grupo alcoxi de C₁₋₆-carbonilamino (por 20 ejemplo, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino, terc-butoxycarbonilamino),
- (54) un grupo aralquil C₇₋₁₆-oxi-carbonilamino (por ejemplo, benciloxycarbonilamino),
- 25 (55) un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilamino (por

ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),

(56) un grupo aril C_{6-14} -sulfonilamino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, fenilsulfonilamino, toluensulfonilamino),

5 (57) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente halogenado,

(58) un grupo alquenilo de C_{2-6} ,

(59) un grupo alquinilo de C_{2-6} ,

(60) un grupo cicloalquilo de C_{3-10} ,

10 (61) un grupo cicloalquenilo de C_{3-10} y

(62) un grupo arilo de C_{6-14} .

La cantidad de los sustituyentes antes mencionados en el "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, 1 a 5, con preferencia, 1 a 3. Cuando la cantidad
15 de los sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo heterocíclico" (incluyendo "grupo heterocíclico" de "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido") incluyen (i) un
20 grupo heterocíclico aromático, (ii) un grupo heterocíclico no aromático y (iii) un grupo heterocíclico en puente de 7 a 10 miembros, donde cada uno contiene, como un átomo constitutivo del anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y
25 un átomo de oxígeno.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" (incluyendo "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, de 5 a 10 miembros) que contiene, como un átomo constitutivo del anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico aromático" incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 ó 6 miembros tales como tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y similares; y

grupos heterocíclicos aromáticos policíclicos fusionados de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi- o tricíclicos) tales como benzotiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo, tienopiridinilo, fuopiridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopirazinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, fuopirimidinilo, pirrolopirimidinilo,

pirazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo,
 tiazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, nafto[2,3-b]tienilo,
 fenoxatiinilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo,
 purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo,
 5 naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo,
 carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo,
 fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, y similares.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo
 heterocíclico no aromático" (incluyendo "grupo heterocíclico
 10 no aromático de 3 a 14 miembros") incluyen un grupo
 heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con
 preferencia, de 4 a 10 miembros) que contiene, como un átomo
 constitutivo del anillo además del átomo de carbono, 1 a 4
 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo
 15 de azufre y un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico
 no aromático" incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos
 monocíclico de 3 a 8 miembros tales como aziridinilo,
 oxiraniilo, tiiraniilo, azetidiniilo, oxetaniilo, tietetaniilo,
 20 tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo,
 pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo,
 oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo,
 tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo,
 tetrahidroisooxazolilo, piperidinilo, piperazinilo,
 25 tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopiraniilo,

tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo,
 dihidropiraniilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo,
 morfolinilo, tiomorfolinilo, azepaniilo, diazepaniilo,
 azepinilo, oxepaniilo, azocaniilo, diazocaniilo, y similares; y

5 grupos heterocíclicos no aromáticos policíclicos
 fusionados de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi- o
 tricíclicos) tales como dihidrobenzofuranilo,
 dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo,
 dihidrobenzotiazolilo, dihidrobencisotiazolilo,
 10 dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo,
 tetrahidroquinolilo, 4H-quinoliziniilo, indolinilo,
 isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo,
 tetrahidrobenzazepinilo, tetrahidroquinoxalinilo,
 tetrahidrofenantridinilo, hexahidrofenotiaziniilo,
 15 hexahidrofenoxaziniilo, tetrahidroftalaziniilo,
 tetrahidronaftiridinilo, tetrahidroquinazolinilo,
 tetrahidrocinnolinilo, tetrahidrocarbazolilo, tetrahidro- β -
 carboliniilo, tetrahidroacridiniilo, tetrahidrofenaziniilo,
 tetrahidrotioxantenilo, octahidroisoquinolilo, y similares.

20 En la presente descripción, los ejemplos
 preferibles del "grupo heterocíclico en puente de 7 a 10
 miembros" incluyen quinuclidiniilo y 7-
 azabicciclo[2.2.1]heptaniilo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo
 25 heterocíclico que contiene nitrógeno" incluyen el "grupo

heterocíclico" que contiene al menos un átomo de nitrógeno como un átomo constitutivo del anillo.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" incluyen un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A antes mencionado.

La cantidad de los sustituyentes en el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, 1 a 3. Cuando la cantidad de los sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo sulfino, un grupo sulfo, un grupo sulfamoilo y un grupo fosfono, donde cada uno tiene opcionalmente "1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo alquenilo de C_{2-6} , un grupo cicloalquilo de C_{3-10} , un grupo cicloalquenilo de C_{3-10} , un grupo arilo de C_{6-14} , un grupo aralquilo de C_{7-16} , un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, donde cada uno de ellos tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C_{1-6} opcionalmente halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo carbamoilo".

Los ejemplos del "grupo acilo" también incluyen un grupo hidrocarbano-sulfonilo, un grupo heterociclicilsulfonilo, un grupo hidrocarbano-sulfinilo y un grupo heterociclicilsulfinilo.

- 5 Aquí, el grupo hidrocarbano-sulfonilo significa un grupo sulfonilo ligado con un grupo hidrocarbonado, el grupo heterociclicilsulfonilo significa un grupo sulfonilo ligado con un grupo heterocíclico, el grupo hidrocarbano-sulfinilo significa un grupo sulfinilo ligado con un grupo hidrocarbonado y el grupo heterociclicilsulfinilo significa un
- 10 grupo sulfinilo ligado con un grupo heterocíclico.

- Los ejemplos preferibles del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alquenil C₂₋₆-carbonilo (por ejemplo,
- 15 crotonoilo), un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, ciclobutancarbonilo, ciclopentancarbonilo, ciclohexancarbonilo, cicloheptancarbonilo), un grupo cicloalquenil C₃₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, 2-ciclohexencarbonilo), un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo
- 20 aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicilcarbonilo de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-oxi-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo, naftiloxycarbonilo), un grupo aralquil C₇₋₁₆-oxi-carbonilo
- 25 (por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo), un

grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo,
 un grupo mono- o di-alquenil C₂₋₆-carbamoilo (por ejemplo,
 dialilcarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-
 carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo), un grupo
 5 mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo,
 fenilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-
 carbamoilo, un grupo heterociclicilcarbamoilo aromático de 5 a
 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo), un grupo
 tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-tiocarbamoilo
 10 (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, N-etil-N-
 metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquenil C₂₋₆-
 tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo
 mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-tiocarbamoilo (por ejemplo,
 ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo
 15 mono- o di-aril C₆₋₁₄-tiocarbamoilo (por ejemplo,
 feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-
 tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo,
 fenetiltiocarbamoilo), un grupo heterocicliciltiocarbamoilo
 aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo,
 20 piridiltiocarbamoilo), un grupo sulfino, un grupo alquil C₁₋₆-
 sulfinilo (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo), un
 grupo sulfo, un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo, un grupo aril C₆-
 14-sulfonilo, un grupo fosfono y un grupo mono- o di-alquil
 C₁₋₆-fosfono (por ejemplo, dimetilfosfono, dietilfosfono,
 25 diisopropilfosfono, dibutilfosfono).

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo amino opcionalmente sustituido" incluyen un grupo amino que opcionalmente tiene "1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo alquenilo de C₂₋₆, un grupo

5 cicloalquilo de C₃₋₁₀, un grupo arilo de C₆₋₁₄, un grupo aralquilo de C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicilcarbonilo de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un

10 grupo alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo y un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo, donde cada uno de ellos tiene

15 opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferibles del grupo amino opcionalmente sustituido incluyen un grupo amino, un grupo mono- o di-(alquil C₁₋₆ opcionalmente halogenado)amino (por

20 ejemplo, metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo mono- o di-alquenil C₂₋₆-amino (por ejemplo, dialilamino), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-amino (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono- o di-aril

25 C₆₋₁₄-amino (por ejemplo, fenilamino), un grupo mono- o di-

aralquil C₇₋₁₆-amino (por ejemplo, bencilamino, dibencilamino), un grupo mono- o di-(alquil C₁₋₆ opcionalmente halogenado)-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propionilamino), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbonilamino
 5 (por ejemplo, benzoilamino), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbonilamino (por ejemplo, bencilcarbonilamino), un grupo mono- o di-heterociclicarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo mono- o di-heterociclicarbonilamino no aromático de
 10 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarbonilamino), un grupo mono- o di-alcoxi de C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, terc-butoxicarbonilamino), un grupo heterociclicarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono- o di-alquil C₁₋₆-
 15 carbamoil)amino (por ejemplo, metilcarbamoilamino), un grupo (mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoil)amino (por ejemplo, bencilcarbamoilamino), un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino), un
 20 grupo (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆-carbonil)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino) y un grupo (alquil C₁₋₆)(aril C₆₋₁₄-carbonil)amino (por ejemplo, N-benzoil-N-metilamino).

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo
 25 carbamoilo que opcionalmente tiene "1 ó 2 sustituyentes

seleccionados de un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo alquenilo de C_{2-6} , un grupo cicloalquilo de C_{3-10} , un grupo arilo de C_{6-14} , un grupo aralquilo de C_{7-16} , un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo, un grupo aril C_{6-14} -carbonilo, un grupo aralquil C_{7-16} -carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi de C_{1-6} -carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo y un grupo mono- o di-aralquil C_{7-16} -carbamoilo, donde cada uno de ellos tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferibles del grupo carbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo, un grupo mono- o di-alquenil C_{2-6} -carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C_{3-10} -carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclohexilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C_{6-14} -carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C_{7-16} -carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbonil-carbamoilo (por ejemplo, acetilcarbamoilo, propionilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C_{6-14} -carbonil-carbamoilo (por ejemplo, benzoilcarbamoilo) y un grupo heterociclilcarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo,

piridilcarbamoilo).

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo tiocarbamoilo que opcionalmente tiene "1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo alquenilo de C₂₋₆, un grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀, un grupo arilo de C₆₋₁₄, un grupo aralquilo de C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo y un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, donde cada uno de ellos tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferibles del grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo, dimetiltiocarbamoilo, dietiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquenil C₂₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-

tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C_{7-16} -tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, acetiltiocarbamoilo, propioniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C_{6-14} -carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, benzoiltiocarbamoilo) y un grupo heterocicliltiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo).

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfamoilo que opcionalmente tiene "1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo alquenilo de C_{2-6} , un grupo cicloalquilo de C_{3-10} , un grupo arilo de C_{6-14} , un grupo aralquilo de C_{7-16} , un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo, un grupo aril C_{6-14} -carbonilo, un grupo aralquil C_{7-16} -carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi de C_{1-6} -carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo y un grupo mono- o di-aralquil C_{7-16} -carbamoilo, donde cada uno de ellos tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferibles del grupo sulfamoilo

opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo (por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo), un grupo mono- o

5 di-alquenil C₂₋₆-sulfamoilo (por ejemplo, dialilsulfamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-sulfamoilo (por ejemplo, ciclopropilsulfamoilo, ciclohexilsulfamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoilo (por ejemplo, fenilsulfamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-sulfamoilo (por ejemplo,

10 bencilsulfamoilo, fenetilsulfamoilo), un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, benzoilsulfamoilo) y un grupo heterociclicilsulfamoilo

15 aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfamoilo).

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo hidroxil opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidroxilo que opcionalmente tiene "un sustituyente seleccionado de un

20 grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo alquenilo de C₂₋₆, un grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀, un grupo arilo de C₆₋₁₄, un grupo aralquilo de C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicilcarbonilo de 5 a 14 miembros, un grupo

25 heterociclicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un

grupo alcoxi de C_{1-6} -carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo, un grupo mono- o di-aralquil C_{7-16} -carbamoilo, un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo y un
 5 grupo aril C_{6-14} -sulfonilo, donde cada uno de ellos tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferibles del grupo hidroxil opcionalmente sustituido incluyen un grupo hidroxil, un grupo
 10 alcoxi de C_{1-6} , un grupo alquenil C_{2-6} -oxi (por ejemplo, aliloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-hexeniloxi), un grupo cicloalquiloxi de C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexiloxi), un grupo aril C_{6-14} -oxi (por ejemplo, fenoxi, naftiloxi), un grupo aralquil C_{7-16} -oxi (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi), un
 15 grupo alquil C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, pivaloiloxi), un grupo aril C_{6-14} -carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi), un grupo aralquil C_{7-16} -carboniloxi (por ejemplo, bencilcarboniloxi), un grupo heterociclicarboniloxi
 20 aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi), un grupo heterociclicarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarboniloxi), un grupo alcoxi de C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, terc-butoxicarboniloxi), un grupo heterocicliciloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo,
 25 piridiloxi), un grupo carbamoiloxi, un grupo alquil C_{1-6} -

carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi), un aralquil C₇₋₁₆-carbamoiloxi (por ejemplo, bencilcarbamoiloxi), un grupo alquil C₁₋₆-sulfoniloxi (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi) y un grupo aril C₆₋₁₄-sulfoniloxi (por
 5 ejemplo, fenilsulfoniloxi).

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo sulfanilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfanilo que opcionalmente tiene "un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo alquenilo
 10 de C₂₋₆, un grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀, un grupo arilo de C₆₋₁₄, un grupo aralquilo de C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, donde cada uno de ellos tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo de
 15 sustituyentes A" y un grupo sulfanilo halogenado.

Los ejemplos preferibles del grupo sulfanilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfanilo (-SH), un grupo alquil C₁₋₆-tio, un grupo alquenil C₂₋₆-tio (por ejemplo, aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio),
 20 un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-tio (por ejemplo, ciclohexiltio), un grupo aril C₆₋₁₄-tio (por ejemplo, feniltio, naftiltio), un grupo aralquil C₇₋₁₆-tio (por ejemplo, benciltio, fenetiltio), un alquil C₁₋₆-carboniltio (por ejemplo, acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, pivaloiltio), un
 25 grupo aril C₆₋₁₄-carboniltio (por ejemplo, benzoiltio), un

grupo heterocicliltio aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltio) y un grupo tio halogenado (por ejemplo, pentafluorotio).

En la presente descripción, los ejemplos del "grupo sililo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sililo que
 5 opcionalmente tiene "1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo alquenilo de C_{2-6} , un grupo cicloalquilo de C_{3-10} , un grupo arilo de C_{6-14} y un grupo aralquilo de C_{7-16} , donde cada uno de ellos tiene
 10 opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferibles del grupo sililo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tri-alquil C_{1-6} -sililo (por ejemplo, trimetilsililo, terc-
 15 butil(dimetil)sililo).

En la presente descripción, los ejemplos del "anillo hidrocarbonado" incluyen un anillo hidrocarbonado aromático C_{6-14} , cicloalcano C_{3-10} y cicloalqueno C_{3-10} .

En la presente descripción, los ejemplos del
 20 "anillo hidrocarbonado aromático C_{6-14} " incluyen benceno y naftaleno.

En la presente descripción, los ejemplos del "cicloalcano C_{3-10} " incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.

25 En la presente descripción, los ejemplos del

"cicloalqueno C₃₋₁₀" incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.

En la presente descripción, los ejemplos del "heterociclo" incluyen un heterociclo aromático y un
 5 heterociclo no aromático, donde cada uno contiene, como un átomo constitutivo del anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

En la presente descripción, los ejemplos del
 10 "heterociclo aromático" incluyen un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia, de 5 a 10 miembros) que contiene, como un átomo constitutivo del anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.
 15 Los ejemplos preferibles del "heterociclo aromático" incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 ó 6 miembros tales como tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-
 20 tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina, y similares; y

heterociclos aromáticos policíclicos fusionados de 8 a 14 miembros (con preferencia, bi- o tricíclicos) tales como benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol,
 25 bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, benzotriazol,

imidazopiridina, tienopiridina, fuopiridina,
 pirrolopiridina, pirazolopiridina, oxazolopiridina,
 tiazolopiridina, imidazopirazina, imidazopirimidina,
 tienopirimidina, fuopirimidina, pirrolopirimidina,
 5 pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, tiazolopirimidina,
 pirazolopirimidina, pirazolotriazina, nafto[2,3-b]tiofeno,
 fenoxatiin, indol, isoindol, 1H-indazol, purina,
 isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina,
 quinazolina, cinnolina, carbazol, β -carbolina, fenantridina,
 10 acridina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, y similares.

En la presente descripción, los ejemplos del
 "heterociclo no aromático" incluyen un heterociclo no
 aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia, de 4 a 10
 miembros) que contiene, como un átomo constitutivo del anillo
 15 además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados
 de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de
 oxígeno. Los ejemplos preferibles del "heterociclo no
 aromático" incluyen heterociclos no aromáticos monocíclicos
 de 3 a 8 miembros tales como aziridina, oxirano, tiirano,
 20 azetidina, oxetano, tietano, tetrahidrotiofeno,
 tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, imidazolina,
 imidazolidina, oxazolina, oxazolidina, pirazolina,
 pirazolidina, tiazolina, tiazolidina, tetrahidroisotiazol,
 tetrahidrooxazol, tetrahidroisoxazol, piperidina, piperazina,
 25 tetrahidropiridina, dihidropiridina, dihidrotiopirano,

tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolina, tiomorfolina, azepanina, diazepano, azepina, azocano, diazocano, oxepano, y similares; y

- 5 heterociclos no aromáticos policíclicos fusionados de 9 a 14 miembros (con preferencia, bi- o tricíclicos) tales como dihidrobenzofurano, dihidrobencimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobencisotiazol, dihidronafto[2,3-b]tiofeno, tetrahidroisoquinolina, 10 tetrahidroquinolina, 4H-quinolizina, indolina, isoindolina, tetrahidrotieno[2,3-c]piridina, tetrahidrobenzazepina, tetrahidroquinoxalina, tetrahidrofenantridina, hexahidrofenotiazina, hexahidrofenoxazina, tetrahidroftalazina, tetrahidronaftiridina, 15 tetrahidroquinazolina, tetrahidrocinnolina, tetrahidrocarbazol, tetrahidro- β -carbolina, tetrahidroacridina, tetrahidrofenazina, tetrahidrotioxanteno, octahidroisoquinolina, y similares.

- En la presente descripción, los ejemplos del 20 "heterociclo que contiene nitrógeno" incluyen el "heterociclo" que contiene al menos un átomo de nitrógeno como un átomo constitutivo del anillo.

- En la presente descripción, el "heterociclo aromático monocíclico que contiene nitrógeno" del 25 "heterociclo aromático monocíclico que contiene nitrógeno

también opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, el "heterociclo aromático" antes mencionado que es monocíclico y contiene, como un átomo constitutivo del anillo, al menos un átomo de nitrógeno y el sustituyente para ello incluye el

5 "sustituyente" antes mencionado.

Cada símbolo en la fórmula (I) se define en detalle a continuación.

El anillo A muestra un heterociclo con contenido de nitrógeno monocíclico también opcionalmente sustituido. En

10 la fórmula (I), el átomo en el anillo A al que está unido un grupo representado por

15

no está limitado a un átomo de carbono y puede ser un heteroátomo (por ejemplo, átomo de nitrógeno).

Los ejemplos del "heterociclo aromático monocíclico que contiene nitrógeno" del "heterociclo aromático monocíclico que contiene nitrógeno también opcionalmente sustituido" para el anillo A incluyen un heterociclo aromático monocíclico que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, un anillo pirazol, un anillo oxazol,

20 un anillo piridina, un anillo pirimidina).

25

El "heterociclo aromático monocíclico que contiene nitrógeno" del "heterociclo aromático monocíclico que contiene nitrógeno también opcionalmente sustituido" para el anillo A está también opcionalmente sustituido en posiciones
5 sustituibles con 1 a 3 (con preferencia, 1 ó 2) sustituyentes distintos de grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenilo y grupo $\text{HOOC-CH}_2\text{-X-}$.

Los ejemplos del "sustituyente" incluyen átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), grupo
10 alquilo de C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometilo), grupo cicloalquilo de C_{3-6} , grupo alcoxi de C_{1-6} y grupo arilo de C_{6-14} (por ejemplo, fenilo).

Como anillo A, se prefiere un heterociclo aromático monocíclico que contiene nitrógeno que no está también
15 sustituido, a saber, un heterociclo aromático monocíclico que contiene nitrógeno no sustituido con un sustituyente distinto de un grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenilo y un grupo $\text{HOOC-CH}_2\text{-X-}$. En la presente descripción, el "heterociclo aromático monocíclico que contiene nitrógeno que no está
20 sustituido (no sustituido con un sustituyente distinto del grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenilo y grupo $\text{HOOC-CH}_2\text{-X-}$)" para el anillo A a veces se abrevia simplemente como "heterociclo aromático monocíclico que contiene nitrógeno".

En otra forma de modalidad de la presente
25 invención, el anillo A es, con preferencia, un heterociclo

aromático que contiene nitrógeno monocíclico también
opcionalmente sustituido (por ejemplo, un anillo pirazol, un
anillo piridina, un anillo pirimidina) libre de un
heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno como un átomo
5 constitutivo del anillo, con mayor preferencia, un anillo
pirazol, un anillo piridina o un anillo pirimidina.

X es CH_2 u O.

R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} .

10 Los ejemplos del "grupo alquilo de C_{1-6} " para R
incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,
isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo,
neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-
dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-
15 etilbutilo.

R es con preferencia, un átomo de hidrógeno.

En una forma de modalidad preferible de la presente
invención, cuando el anillo A es un heterociclo aromático que
contiene nitrógeno monocíclico también opcionalmente
20 sustituido (por ejemplo, un anillo pirazol, un anillo
piridina, un anillo pirimidina) libre de un heteroátomo
distinto del átomo de nitrógeno como un átomo constitutivo
del anillo, X es CH_2 u O y cuando el anillo A es un
heterociclo aromático que contiene nitrógeno monocíclico
25 también opcionalmente sustituido (por ejemplo, un anillo

oxazol) que contiene, como un átomo constitutivo del anillo, un heteroátomo distinto de átomo de nitrógeno, X es O.

Los ejemplos preferibles del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos.

5 Compuesto I-1

El compuesto (I), en donde el anillo A es un heterociclo aromático monocíclico que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros opcionalmente también sustituido (por ejemplo, un anillo pirazol, un anillo oxazol, un anillo piridina, un
10 anillo pirimidina);

X es CH₂ u O; y

R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo).

Compuesto I-2

15 El compuesto (I), en donde el anillo A es un heterociclo aromático monocíclico que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, un anillo pirazol, un anillo oxazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina);

X es CH₂ u O; y

20 R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo).

Compuesto I-3

El compuesto (I), en donde el anillo A es un anillo pirazol, un anillo oxazol, un anillo piridina o un anillo
25 pirimidina;

X es CH₂ u O; y

R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo).

Compuesto I-4

5 El compuesto (I), en donde el anillo A es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno monocíclico también opcionalmente sustituido (por ejemplo, un anillo pirazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina) libre de un heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno como un átomo
10 constitutivo del anillo;

X es CH₂ u O; y

R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo).

Compuesto I-5

15 El compuesto (I), en donde el anillo A es heterociclo aromático monocíclico que contiene nitrógeno (por ejemplo, un anillo pirazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina) libre de un heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno como un átomo constitutivo del anillo;

20 X es CH₂ u O; y

R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo).

Compuesto I-6

25 El compuesto (I), en donde el anillo A es un anillo pirazol, un anillo piridina o un anillo pirimidina;

X es CH₂ u O; y

R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo).

Compuesto I-7

5 El compuesto (I), en donde el anillo A es un anillo pirazol, un anillo piridina o un anillo pirimidina;

X es CH₂ u O; y

R es un átomo de hidrógeno.

10 Los ejemplos específicos del compuesto (I) incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 10. De ellos, se prefieren más los compuestos de los Ejemplos 1 a 5.

Cuando el compuesto (I) es una sal, sus ejemplos incluyen sales de metales, sales de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos. Como los
15 ejemplos preferibles de la sal de metal, se pueden mencionar sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio, y similares; sales de metal alcalinotérreo tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, y
20 similares; sal de aluminio. Como los ejemplos preferibles de las sales con bases orgánicas, se pueden mencionar sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, N,N'-
25 dibenciletilendiamina, y similares. Como los ejemplos

preferibles de las sales con ácidos inorgánicos, se pueden mencionar sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares. Como los ejemplos preferibles de las sales con ácidos

5 orgánicos, se pueden mencionar sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-

10 toluensulfónico, y similares. Como los ejemplos preferibles de las sales con aminoácidos básicos, se pueden mencionar sales con arginina, lisina, ornitina, y similares. Como los ejemplos preferibles de las sales con aminoácidos ácidos, se pueden mencionar sales con ácido aspártico, ácido glutámico,

15 y similares.

De ellas, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido, se pueden mencionar sales inorgánicas tales como sales de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal

20 de potasio, y similares), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, y similares), y otros, sal de amonio, y similares. Cuando un compuesto tiene un grupo funcional básico dentro, se pueden mencionar sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido

25 bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,

y similares y sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, y similares.

En la presente descripción, el compuesto (I), cristal de compuesto (I), profármaco de compuesto (I), y similares se abrevian a veces colectivamente como "el compuesto de la presente invención".

10 Método de producción

El método de producción del compuesto de la presente invención se explica a continuación.

Los materiales de partida y reactivos usados en cada etapa en el siguiente método de producción y los compuestos obtenidos pueden formar cada uno una sal. Los ejemplos de la sal incluyen aquellas similares a las sales del compuesto de la presente invención antes mencionadas, y similares.

Cuando el compuesto obtenido en cada etapa es un compuesto libre, se puede convertir en una sal deseada por un método conocido *per se*. Por el contrario, cuando el compuesto obtenido en cada etapa es una sal, se puede convertir en una forma libre u otro tipo de sal deseado por un método conocido *per se*.

El compuesto obtenido en cada etapa también se

puede usar para la siguiente reacción como su mezcla de reacción o después de obtener su producto crudo. De modo alternativo, el compuesto obtenido en cada etapa se puede aislar y/o purificar de la mezcla de reacción por un medio de
5 separación tales como concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción de solvente, fraccionamiento, cromatografía, y similares de acuerdo con un método convencional.

Cuando los materiales de partida y compuestos de
10 reacción de cada etapa son asequibles en comercios, se pueden usar los productos asequibles en comercios como tales.

En la reacción de cada etapa, si bien el tiempo de reacción varía según los reactivos y solventes por usar, a menos que se especifique otra cosa, es en general de 1 min a
15 48 hr, con preferencia, de 10 min a 8 hr.

En la reacción de cada etapa, si bien la temperatura de reacción varía según los reactivos y solventes por usar, a menos que se especifique otra cosa, es en general de -78°C a 300°C, con preferencia, de -78°C a 150°C.

20 En la reacción de cada etapa, si bien la presión varía según los reactivos y solventes por usar, a menos que se especifique otra cosa, es en general de 1 atm a 20 atm, con preferencia, de 1 atm a 3 atm.

En la reacción de cada etapa, por ejemplo, se usan
25 a veces los sintetizadores de microondas tales como Initiator

fabricado por Biotage, y similares. Si bien la temperatura de reacción varía según los reactivos y solventes por usar, a menos que se especifique otra cosa, es en general de temperatura ambiente a 300°C, con preferencia, de 50°C a 250°C. Si bien el tiempo de reacción varía según los reactivos y solventes por usar, a menos que se especifique otra cosa, es en general de 1 min a 48 hr, con preferencia, de 1 min a 8 hr.

En la reacción de cada etapa, a menos que se especifique otra cosa, se usa un reactivo en 0.5 equivalentes a 20 equivalentes, con preferencia, 0.8 equivalentes a 5 equivalentes, respecto al sustrato. Cuando se usa un reactivo como un catalizador, se usa el reactivo en 0.001 equivalentes a 1 equivalente, con preferencia, de 0.01 equivalentes a 0.2 equivalentes, respecto al sustrato. Cuando el reactivo también es un solvente de reacción, se usa el reactivo en una cantidad de solvente.

En la reacción de cada etapa, a menos que se especifique otra cosa, se lleva a cabo sin solvente o disolviendo o suspendiendo en un solvente apropiado. Los ejemplos específicos del solvente incluyen aquellos descritos en los Ejemplos y lo siguiente:

alcoholes: metanol, etanol, de terc-butilo alcohol, 2-metoxietanol, y similares;

éteres: éter dietílico, éter difenílico,

tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, y similares;

hidrocarburos aromáticos: clorobenceno, tolueno, xileno, y similares;

5 hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano, y similares;

amidas: N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, y similares;

hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de carbono, y similares;

10 nitrilos: acetonitrilo, y similares;

sulfóxidos: dimetilsulfóxido, y similares;

bases orgánicas aromáticas: piridina, y similares; anhídridos ácidos: anhídrido acético, y similares;

15 ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, y similares;

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares;

ésteres: acetato de etilo, y similares;

20 cetonas: acetona, metiletilcetona, y similares; y agua.

Dos o más tipos de los solventes antes mencionados también se pueden usar mezclándolos en una relación apropiada.

25 Cuando se usa una base en la reacción de cada etapa, por ejemplo, se usan las bases mostradas más abajo o

aquellas descritas en los Ejemplos.

bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, y similares;

sales básicas: carbonato de sodio, carbonato de calcio, hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, carbonato de cesio, y similares;

bases orgánicas: trietilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, imidazol, piperidina, y similares;

alcóxidos de metal: etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, y similares;

hidruros de metal alcalino: hidruro de sodio, y similares;

amidas de metal: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, y similares; y

litios orgánicos: n-butil-litio, y similares.

Cuando se usa un ácido o catalizador ácido en la reacción de cada etapa, por ejemplo, se usan ácidos y catalizadores ácidos mostrados más abajo o aquellos descritos en los Ejemplos.

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, y similares;

ácidos orgánicos: ácido acético, ácido

trifluoroacético, ácido cítrico, ácido p-toluensulfónico, ácido 10-canforsulfónico, y similares; y

ácidos de Lewis: complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, yoduro de zinc, cloruro de aluminio anhidro, 5 cloruro de zinc anhidro, cloruro de hierro anhidro, y similares.

A menos que se especifique otra cosa, la reacción de cada etapa se lleva a cabo de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, los métodos descritos en Jikken 10 Kagaku Kouza 5th edition, vol. 13 - vol. 19 (The Chemical Society of Japan ed.); Shinjikken Kagaku Kouza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 14 - vol. 15 (The Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry rev. 2nd edition (L. F. Tietze, Th. Eicher, NANKODO); rev. Organic 15 Name Reactions, Their Mechanism and Essence (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I - VII (John Wiley & Sons Inc); Modern Organic Synthesis in the Laboratory, A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic 20 Chemistry III, Vol. 1 - Vol. 14 (Elsevier Japan KK); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (traducción del supervisor Kiyoshi Tomioka, KAGAKUDOJIN); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, y similares o los métodos descritos 25 en los Ejemplos.

En cada etapa, la protección o desprotección de un grupo funcional se lleva a cabo por medio del método conocido *per se*, por ejemplo, los métodos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed." (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts) Wiley-Interscience, 2007; "Protecting Groups 3rd Ed." (P. J. Kocienski) Thieme, 2004, y similares o los métodos descritos en los Ejemplos.

Los ejemplos del grupo protector del grupo hidroxilo de alcohol, y similares y un grupo hidroxilo fenólico incluyen grupos protectores de éter tales como éter metoximetílico, éter bencílico, éter t-butildimetilsilílico, éter tetrahidropiranílico, y similares; grupos protectores de carboxilato tales como acetato, y similares; grupos protectores de éster sulfonato tales como éster metansulfonato, y similares; grupo protectores de éster carbonato tales como t-butilcarbonato, y similares, y otros.

Los ejemplos del grupo protector del grupo carbonilo de aldehído incluyen grupos protectores de acetal tales como dimetilacetal, y similares; grupos protectores cíclicos de acetal tales como 1,3-dioxano cíclico, y similares, y otros.

Los ejemplos del grupo protector del grupo carbonilo de cetona incluyen grupos protectores de cetal tales como dimetilcetal, y similares; grupos protectores cíclicos de cetal tales como 1,3-dioxano cíclico, y

similares; grupos protectores de oxima tales como O-metiloxima, y similares; grupos protectores de hidrazona tales como N,N-dimetilhidrazona, y similares, y otros.

Los ejemplos del grupo protector de carboxilo
5 incluyen grupos protectores de éster tales como éster metílico, y similares; grupos protectores de amida tales como N,N-dimetilamida, y similares, y otros.

Los ejemplos del grupo protector de tiol incluyen
grupos protectores de éter tales como tioéter bencílico, y
10 similares; grupos protectores de éster tales como éster tioacetato, tiocarbonato, tiocarbamato, y similares, y otros.

Los ejemplos del grupo protector de un grupo amino
y un heteroanillo aromático tales como imidazol, pirrol,
indol, y similares incluyen grupos protectores de carbamato
15 tales como carbamato de bencilo, y similares; grupos protectores de amida tales como acetamida, y similares; grupos protectores de alquilamina tales como N-trifenilmetilamina, y similares, grupos protectores de sulfonamida tales como metansulfonamida, y similares, y
20 otros.

El grupo protector se puede remover por medio de un
método conocido *per se*, por ejemplo, un método de uso de
ácido, base, luz ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-
metilditiotiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutylamonio,
25 acetato de paladio, haluro de trialquilsililo (por ejemplo,

yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo), un método de reducción, y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de reducción en cada etapa, los ejemplos del agente de reducción por usar

5 incluyen hidruros de metal tales como hidruro de litio y aluminio, triacetoxiborhidruro de sodio, cianoborhidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), borhidruro de sodio, triacetoxiborhidruro de tetrametilamonio, y similares; boranos tales como complejo de borano y tetrahidrofurano, y

10 similares; níquel Raney; cobalto Raney; hidrógeno; ácido fórmico; trietilsilano, y similares. Cuando se reduce un enlace doble de carbono-carbono o un enlace triple, un método de uso de un catalizador tales como catalizador de paladio-carbón, de Lindlar, y similares.

15 Cuando se lleva a cabo una reacción de oxidación en cada etapa, los ejemplos de un oxidante por usar incluyen perácidos tales como ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de t-butilo, y similares; percloratos tales como perclorato de

20 tetrabutilamonio, y similares; cloratos tales como clorato de sodio, y similares; cloritos tales como clorito de sodio, y similares; ácidos periódicos tales como peryodato de sodio, y similares; reactivos de yodo de alta valencia tales como yodosilbenceno, y similares; reactivos que contienen

25 manganeso tales como dióxido de manganeso, permanganato de

potasio, y similares; plomos tales como tetraacetato de plomo, y similares; reactivos que contienen cromo tales como clorocromato de piridinio (PCC), dicromiato de piridinio (PDC), reactivo de Jones, y similares; compuestos halogenados
 5 tales como N-bromosuccinimida (NBS), y similares; oxígeno; ozono; complejo de trióxido de azufre-piridina; tetraóxido de osmio; dióxido de selenio; 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de ciclación de
 10 radicales en cada etapa, los ejemplos del iniciador de radicales por usar incluyen compuestos azoicos tales como azobisisobutironitrilo (AIBN), y similares; iniciadores de radicales solubles en agua tales como ácido 4,4'-azobis-4-cianopentanoico (ACPA), y similares; trietilboro en presencia
 15 de aire u oxígeno; peróxido de benzoilo, y similares. Además, los ejemplos del agente de reacción de radicales por usar incluyen tributilstannano, tris(trimetilsilil) silano, 1,1,2,2-tetrafenildisilano, difenilsilano, yoduro de samario, y similares.

20 Cuando se lleva a cabo la reacción de Wittig en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Wittig por usar incluyen alquilidenfosforanos, y similares. Los alquilidenfosforanos se pueden preparar por un método conocido *per se*, por ejemplo, haciendo reaccionar una sal de
 25 fosfonio con una base fuerte.

Cuando se lleva a cabo la reacción de Horner-Emmons en cada etapa, los ejemplos del reactivo por usar incluyen ésteres de ácido fosfonoacético tales como dimetilfosfonoacetato de metilo, dietilfosfonoacetato de etilo, y similares; y bases tales como hidruros de metal alcalino, litios orgánicos, y similares.

Cuando se lleva a cabo la reacción de Friedel-Crafts en cada etapa, los ejemplos del reactivo por usar incluyen una combinación de ácido de Lewis y cloruro de ácido o una combinación de ácido de Lewis y agentes alquilantes (por ejemplo, haluros de alquilo, alcohol, olefinas, y similares). De modo alternativo, también se pueden usar un ácido orgánico y un ácido inorgánico en vez del ácido de Lewis y anhídrido de ácido tales como anhídrido acético, y similares en vez de cloruro de ácido.

Cuando se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleofílica aromática en cada etapa, se usan como reactivo un agente nucleofílico (por ejemplo, amines, imidazol, y similares) y una base (por ejemplo, sales básicas, bases orgánicas, y similares).

Cuando se lleva a cabo una reacción por adición nucleofílica con carbanión, una reacción nucleofílica de 1,4-adición con carbanión (reacción por adición de Michael) o una reacción nucleofílica por sustitución con carbanión en cada etapa, los ejemplos de la base por usar para desarrollar el

carbanión incluyen litios orgánicos, alcóxidos de metal, bases inorgánicas, bases orgánicas, y similares.

Cuando se lleva a cabo la reacción de Grignard en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Grignard incluyen
5 haluros de arilmagnesio tales como bromuro de fenilmagnesio, y similares; y haluros de alquilmagnesio tales como bromuro de metilmagnesio, y similares. El reactivo de Grignard se puede preparar por medio de un método conocido *per se*, por ejemplo, haciendo reaccionar el haluro de alquilo o el haluro
10 de arilo con magnesio metálico en éter o tetrahidrofurano como un solvente.

Cuando se lleva a cabo la reacción de condensación de Knoevenagel en cada etapa, se usan un compuesto activo de metileno mantenido entre dos grupos extractores de electrones
15 (por ejemplo, ácido malónico, malonato de dietilo, malononitrilo, y similares) y una base (por ejemplo, bases orgánicas, alcóxidos de metal, bases inorgánicas) como los reactivos.

Cuando se lleva a cabo la reacción de Vilsmeier-Haack en cada etapa, se usan cloruro de fosforilo y un
20 derivado de amida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, y similares) como los reactivos.

Cuando se lleva a cabo una reacción de azidación de alcoholes, haluros de alquilo o ésteres sulfonato en cada
25 etapa, los ejemplos del agente de azidación por usar incluyen

difenilfosforilazida (DPPA), trimetilsililazida, azida de sodio, y similares. Por ejemplo, cuando los alcoholes se azidan, se puede emplear un método usando difenilfosforilazida y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), un método de uso de trimetilsililazida y el ácido de Lewis, y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción reductiva de aminación en cada etapa, los ejemplos del reactivo de reducción por usar incluyen triacetoxiborhidruro de sodio, cianoborhidruro de sodio, hidrógeno, ácido fórmico, y similares. Cuando el sustrato es un compuesto de amina, los ejemplos del compuesto de carbonilo por usar además de paraformaldehído incluyen aldehídos tales como acetaldehído, y similares, cetonas tales como ciclohexanona, y similares.

15 Cuando el sustrato es un compuesto de carbonilo, los ejemplos de las aminas por usar incluyen amoníaco, aminas primarias tales como metilamina, y similares; aminas secundarias tales como dimetilamina, y similares, y otros.

Cuando se lleva a cabo la reacción de Mitsunobu en cada etapa, se usan ésteres de azodicarboxilato (por ejemplo, dietilazodicarboxilato (DEAD), diisopropilazodicarboxilato (DIAD), y similares) y trifenilfosfina como los reactivos.

Cuando se lleva a cabo una reacción de esterificación, una reacción de amidación o una reacción de ureación en cada etapa, los ejemplos del reactivo por usar

incluyen formas de acilo halogenadas tales como cloruro de ácido, bromuro de ácido, y similares; y ácidos carboxílicos activados tales como anhídrido de ácido, forma de éster activa, forma de éster de ácido sulfúrico, y similares. Los

5 ejemplos del activador de ácido carboxílico incluyen agentes condensadores de carbodiimida tales como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD), y similares; agentes condensadores de triazina tales como cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-

10 metilmorfolinio-n-hidrato (DMT-MM), y similares; agentes de condensación de éster carbonato tales como 1,1-carbonildiimidazol (CDI), y similares; difenilfosforilazida (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio (reactivo de BOP); yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio

15 (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformatos de alquilo inferior tales como cloroformiato de etilo, y similares; hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico; una combinación de ellos, y similares. Cuando se usa un agente

20 de condensación de carbodiimida, también se pueden añadir aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP), y similares a la reacción.

Cuando se lleva a cabo una reacción de acoplamiento

25 en cada etapa, los ejemplos del catalizador metálico por usar

incluyen compuestos de paladio tales como acetato de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorobis(trietilfosfina)paladio (II),

5 tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), acetato de paladio (II), y similares; compuestos de níquel tales como tetrakis(trifenilfosfina)níquel(0), y similares; compuestos de rodio tales como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio

10 (III), y similares; un compuesto de cobalto; compuestos de cobre tales como óxido de cobre, yoduro de cobre (I), y similares; un compuesto de platino, y similares. También se puede añadir una base a la reacción y los ejemplos de tal base incluyen bases inorgánicas, sales básicas, y similares.

15 Cuando se lleva a cabo una reacción de tiocarbonilación en cada etapa, se usa representativamente pentasulfuro de difósforo usado como un agente de tiocarbonilación. Además de pentasulfuro de difósforo, también se puede usar un reactivo que tiene una estructura de

20 1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-disulfuro tales como 2,4-bis(4-metoxifenil-1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson), y similares.

Cuando se lleva a cabo la reacción de Wohl-Ziegler en cada etapa, los ejemplos del agente halogenante por usar

25 incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-

clorosuccinimida (NCS), bromo, cloruro de sulfurilo, y similares. Por otra parte, la reacción se puede acelerar por adición de calor, luz, iniciadores de radicales tales como peróxido de benzoilo, azobisisobutironitrilo, y similares a la reacción.

Cuando se lleva a cabo una reacción de halogenación de un grupo hidroxilo en cada etapa, los ejemplos del agente de halogenación por usar incluyen haluro de ácido de ácido halohídrico y ácido inorgánico; específicamente, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, y similares para cloración y ácido bromhídrico al 48%, y similares para bromación. Además, se puede usar un método de obtención de una forma halogenada de alquilo a partir de alcohol por reacción con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono, y similares. De modo alternativo, se puede usar también un método de síntesis de una forma de alquilo halogenada por medio de una reacción de dos etapas incluyendo conversión de alcohol en éster de ácido sulfónico y reacción de ella con bromuro de litio, cloruro de litio o yoduro de sodio.

Cuando se lleva a cabo la reacción de Arbuzov en cada etapa, los ejemplos del reactivo por usar incluyen haluros de alquilo tales como bromoacetato de etilo, y similares; y fosfitos tales como fosfito de trietilo, tri(isopropil)fosfito, y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de sulfonación en cada etapa, los ejemplos del agente de sulfonilación por usar incluyen cloruro de metansulfonilo, cloruro de p-toluensulfonilo, anhídrido metansulfónico, anhídrido p-toluensulfónico, y similares.

Cuando se lleva a cabo la hidrólisis en cada etapa, se usa un ácido o una base como el reactivo. Además, cuando se lleva a cabo hidrólisis ácida del éster t-butílico, el ácido fórmico, trietilsilano, y similares a veces se añade a la trampa reductivamente el catión de t-butilo subproducido.

Cuando se lleva a cabo una reacción de deshidratación en cada etapa, los ejemplos del agente deshidratante por usar incluyen ácido sulfúrico, pentaóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido polifosfórico, y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de nitración en cada etapa, los ejemplos del agente de nitración por usar incluyen ácido nítrico, ácido nítrico fumante y nitrato de cobre. La reacción se activa por ácido sulfúrico concentrado, anhídrido acético, y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de halogenación en cada etapa, los ejemplos del agente halogenante por usar incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), monocloruro de yodo, yodo, bromo,

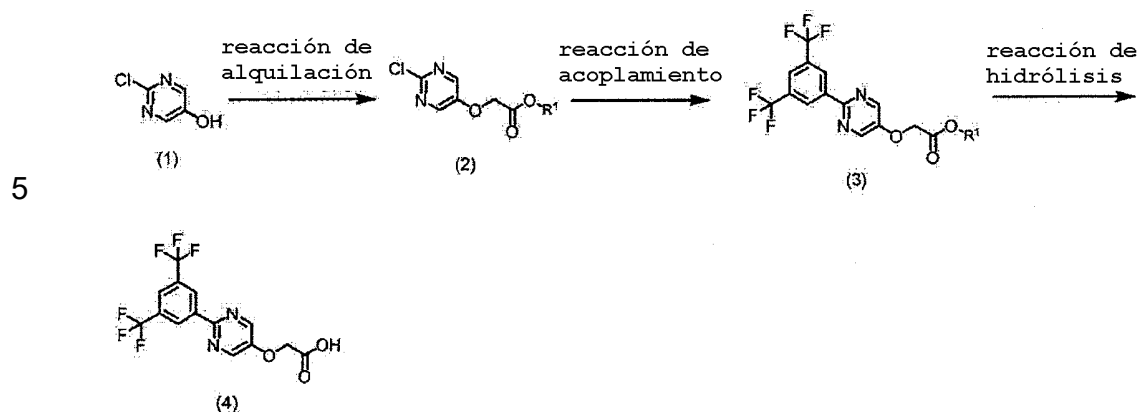
cloruro de sulfurilo, y similares. En esta reacción, se puede usar un aditivo como ácido trifluoroacético, y similares para la activación de un agente halogenante.

5 Cuando se lleva a cabo una reacción de acilación en cada etapa, se llevan a cabo una reacción de amidación, una reacción de ureación, una reacción de carbamación, una reacción de tiocarbamación, y similares. Cuando se lleva a cabo
10 una reacción de carbamación o una reacción de tiocarbamación, los ejemplos del reactivo por usar incluyen trifosgeno, agentes de condensación de carbonato tales como 1,1-carbonildiimidazol (CDI), y similares, clorocarbonatos, tioésteres de ácido
15 clorocarbónico, isotiocianatos, y similares.

 Cuando se lleva a cabo una reacción de ciclación en cada etapa, se lleva a cabo por reacción de Mitsunobu o una reacción de alquilación. Cuando se lleva a cabo una reacción de alquilación, se usa
20 una base como el reactivo.

 El compuesto (4) se puede producir a partir del compuesto (1) por medio del método mostrado en el esquema de reacción 1 o un método análogo o el método descrito en los Ejemplos. En la fórmula, R^1 muestra
25 un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido.

Esquema de reacción 1



El compuesto (2) se puede producir por una reacción
 10 de alquilación del compuesto (1), 2-bromoacetato de terc-
 butilo y una base. Los ejemplos del solvente por usar
 incluyen N,N-dimetilformamida, y similares.

Un producto disponible comercialmente se puede usar
 directamente como el compuesto (1) o el compuesto (1) se
 15 puede producir por un método conocido *per se* o un método
 análogo.

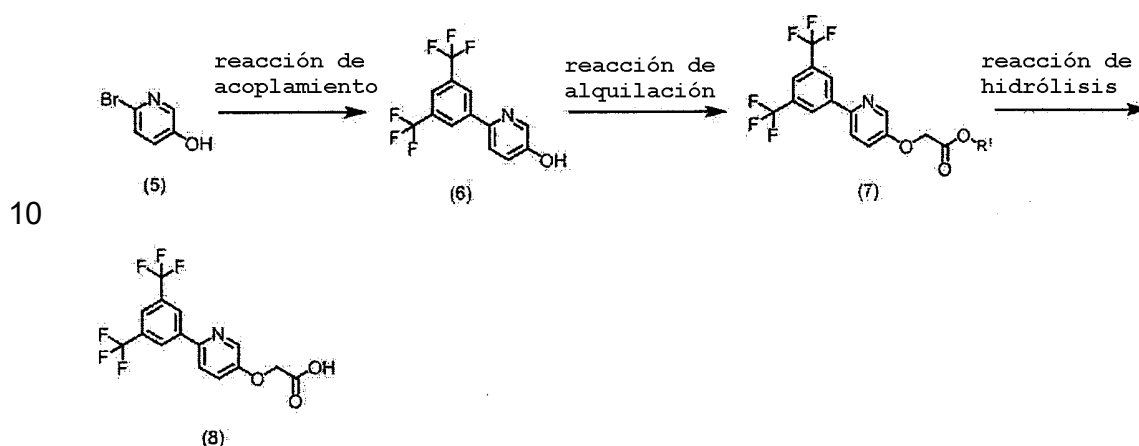
El compuesto (3) se puede producir por una reacción
 de acoplamiento del compuesto (2), ácido (3,5-
 bis(trifluorometil)fenil)borónico, catalizador de paladio y
 20 una base. Los ejemplos del catalizador de paladio por usar
 incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), y similares y
 ejemplos del solvente incluyen 1,2-dimetoxietano y agua, y
 similares.

El compuesto (4) se puede producir por hidrólisis
 25 del compuesto (3) y ácido trifluoroacético.

El compuesto (8) se puede producir a partir del compuesto (5) por medio del método mostrado en el esquema de reacción de reacción 2 o un método análogo o el método descrito en los Ejemplos. En la fórmula, R^1 muestra un grupo

5 hidrocarbonado opcionalmente sustituido.

Esquema de reacción 2



El compuesto (6) se puede producir por una reacción

15 de acoplamiento del compuesto (5), ácido (3,5-bis(trifluorometil)fenil)borónico, un catalizador de paladio y una base. Los ejemplos del catalizador de paladio por usar incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), y similares y los ejemplos del solvente incluyen 1,2-dimetoxietano, agua, y

20 similares.

Un producto disponible comercialmente se puede usar directamente como el compuesto (5) o el compuesto (5) se puede producir por un método conocido *per se* o un método análogo.

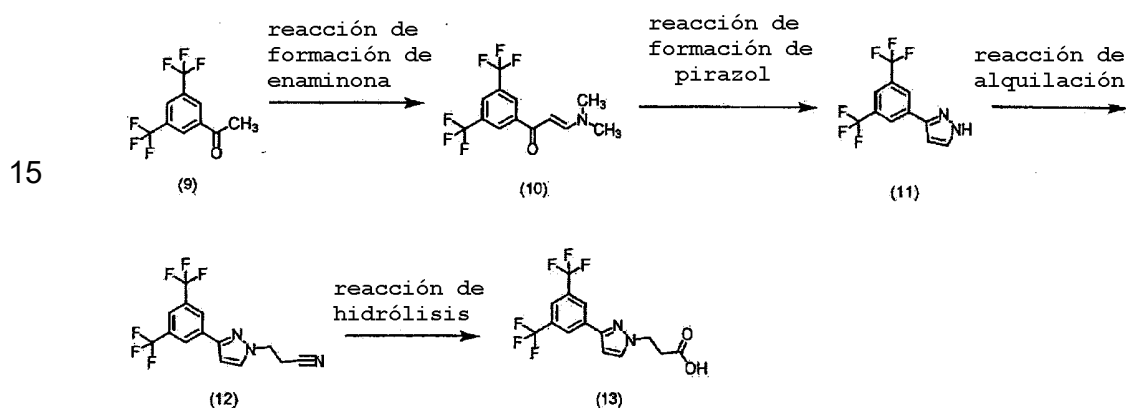
25 El compuesto (7) se puede producir por una reacción

de alquilación del compuesto (6), 2-bromoacetato de terc-butilo y una base. Los ejemplos del solvente por usar incluyen N,N-dimetilformamida, y similares.

El compuesto (8) se puede producir por hidrólisis de compuesto (7) y una base. Los ejemplos del solvente por usar incluyen agua, etanol, tetrahidrofurano, y similares.

El compuesto (13) se puede producir a partir del compuesto (9) por medio del método mostrado en el esquema de reacción 3 o un método análogo o el método descrito en los Ejemplos.

Esquema de reacción 3



El compuesto (10) se puede producir por una reacción de formación de enaminona del compuesto (9) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal.

Un producto disponible comercialmente se puede usar directamente como el compuesto (9) o el compuesto (9) se puede producir por un método conocido *per se* o un método análogo.

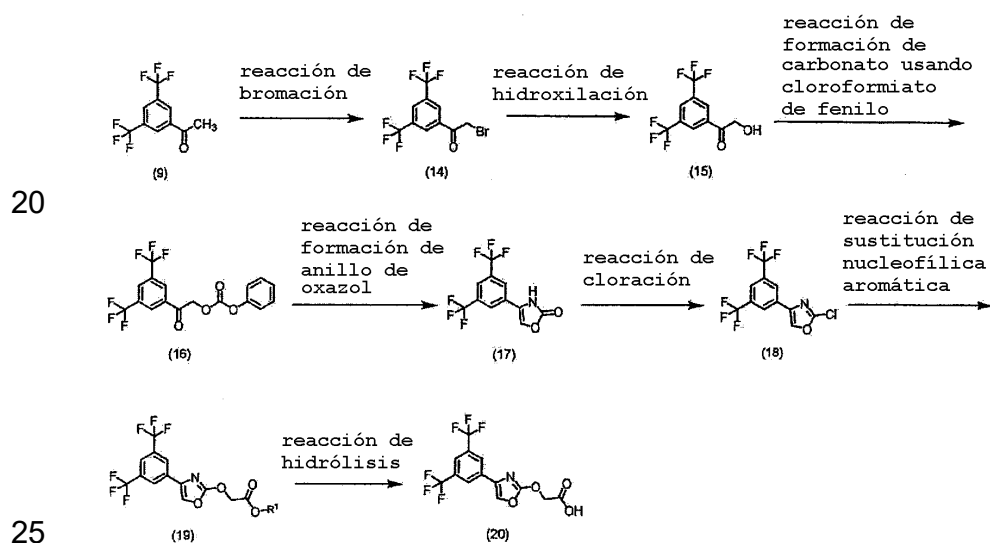
El compuesto (11) se puede producir por una reacción de formación de un anillo pirazol del compuesto (10) y monohidrato de hidrazina. Los ejemplos del solvente por usar incluyen ácido acético, y similares.

5 El compuesto (12) se puede producir por una reacción de alquilación del compuesto (11), 3-bromopropionitrilo y una base. Los ejemplos del solvente por usar incluyen N,N-dimetilformamida, y similares.

El compuesto (13) se puede producir por hidrólisis del
10 compuesto (12) y ácido clorhídrico. Los ejemplos del solvente por usar incluyen agua, y similares.

El compuesto (20) se puede producir a partir del compuesto (9) por medio del método mostrado en el esquema de reacción 4 o un método análogo o el método descrito en los Ejemplos. En la fórmula, R¹
15 muestra un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido.

Esquema de reacción 4



El compuesto (14) se puede producir por una reacción de bromación del compuesto (9) y bromo. Los ejemplos del solvente por usar incluyen ácido acético, y similares.

5 El compuesto (15) se puede producir por una reacción de hidroxilación del compuesto (14) y formiato de sodio. Los ejemplos del solvente por usar incluyen metanol, y similares.

10 El compuesto (16) se puede producir por una reacción de formación de carbonato del compuesto (15), cloroformiato de fenilo y una base. Los ejemplos de la base por usar incluyen piridina, y similares y los ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano, y similares.

15 El compuesto (17) se puede producir por una reacción de formación de anillo oxazol del compuesto (16) y acetato de amonio. Los ejemplos del solvente por usar incluyen ácido acético, y similares.

20 El compuesto (18) se puede producir por una reacción de cloración del compuesto (17), cloruro de fosforilo y N,N-dietilanilina.

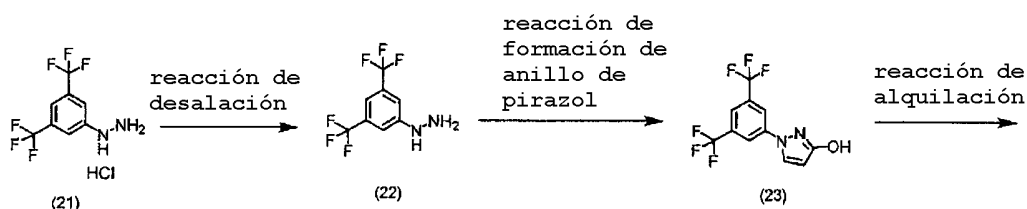
25 El compuesto (19) se puede producir por una reacción de sustitución nucleofílica aromática del compuesto (18), 2-hidroxiacetato de terc-butilo e hidruro de sodio. Los ejemplos del solvente por usar incluyen tetrahidrofurano, y similares.

El compuesto (20) se puede producir por hidrólisis del compuesto (19) y una base. Los ejemplos del solvente por usar incluyen agua, metanol, tetrahidrofurano, y similares.

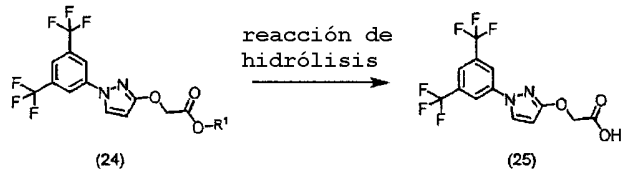
El compuesto (25) se puede producir a partir del
5 compuesto (21) por medio del método mostrado en el esquema de reacción 5 o un método análogo o el método descrito en los Ejemplos. En la fórmula, R¹ muestra un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido.

Esquema de reacción 5

10



15



El compuesto (22) se puede producir por una
reacción de desalación del compuesto (21) e hidróxido de
20 sodio. Los ejemplos del solvente por usar incluyen agua, acetato de etilo, y similares.

Un producto disponible comercialmente se puede usar
directamente como el compuesto (21) o el compuesto (21) se
puede producir por un método conocido *per se* o un método
25 análogo.

El compuesto (23) se puede producir por una reacción de formación de anillo pirazol del compuesto (22), propiolato de etilo y una base. Los ejemplos del solvente por usar incluyen terc-butanol, y similares.

5 El compuesto (24) se puede producir por una reacción de alquilación del compuesto (23), 2-bromoacetato de terc-butilo y una base. Los ejemplos del solvente por usar incluyen N,N-dimetilformamida, y similares.

El compuesto (25) se puede producir por hidrólisis
10 del compuesto (24) y una base. Los ejemplos del solvente por usar incluyen agua, metanol, tetrahidrofurano, y similares.

Cuando el compuesto (I) contiene isómero óptico, estereoisómero, isómero posicional o rotámero, también están comprendidos en el compuesto (I) y se pueden obtener como un
15 producto simple por métodos de síntesis y métodos de separación (por ejemplo, concentración, extracción de solvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.) conocidos *per se*. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, también está comprendido un
20 isómero óptico del compuesto en el compuesto (I).

Un isómero óptico se puede producir por un método conocido *per se*. Para ser específicos, se obtiene un isómero óptico usando un intermediario sintético ópticamente activo o por resolución óptica de un racemato del producto final por
25 un método convencional.

El método de resolución óptica puede ser un método conocido *per se*, como un método de recristalización de fraccionamiento, un método de columna quiral, un método diastereomérico, etc.

5 El compuesto (I) puede ser un cristal.

El cristal del compuesto (I) se puede producir por cristalización del compuesto (I) aplicando un método de cristalización conocido *per se*.

Los ejemplos del método de cristalización incluyen
10 un método de cristalización en una solución, un método de cristalización en vapor y un método de cristalización en una forma fundida.

Como el método de análisis del cristal obtenido, se usa en general un método análisis de cristal por difracción
15 de polvos por rayos X. Por otra parte, como un método de determinación de la orientación de los cristales, también se pueden mencionar un método mecánico, un método óptico, y similares.

El cristal del compuesto (I) obtenido por el método
20 de producción antes mencionado tiene alta pureza, alta calidad y baja higroscopicidad, no está desnaturalizado incluso después de la preservación en condiciones generales durante un largo plazo y es extremadamente superior en estabilidad. También es superior en propiedades biológicas
25 (por ejemplo, farmacocinética (absorción, distribución,

metabolismo, excreción), expresión de la eficacia) y así es extremadamente útil como medicamento.

Un profármaco del compuesto (I) significa un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con una
 5 reacción debida a una enzima, un ácido gástrico, etc. en la condición fisiológica en el organismo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con oxidación, reducción, hidrólisis, etc. de acuerdo con una enzima; un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por hidrólisis
 10 etc. debido a un ácido gástrico, etc. Un profármaco para el compuesto (I) puede ser un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a una eicosanoilación,
 15 alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación y terc-butilación, etc.); un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxí en el compuesto (I) a una acilación, alquilación,
 20 fosforilación o boración [por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxí en el compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, dimetilaminometilcarbonilación, etc.]; un compuesto obtenido
 25 sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una

esterificación o amidación [por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación de etilo, esterificación de fenilo, esterificación de carboximetilo, esterificación de dimetilaminometilo, esterificación de pivaloiloximetilo, esterificación de etoxycarboniloxietilo, esterificación de ftalidilo, esterificación de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación de ciclohexiloxycarboniletilo y metilamidación, etc.], y similares. Cualquiera de estos compuestos se puede producir a partir del compuesto (I) por un método conocido *per se*.

Un profármaco para el compuesto (I) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas, tales como aquellas descritas en "Development of Pharmaceutical Product", Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

El compuesto (I) puede ser cualquiera de un hidrato, un no hidrato, un solvato y un no solvato.

El compuesto (I) también comprende un compuesto rotulado con un isótopo (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I etc.), y similares.

El compuesto (I) también comprende una forma de conversión de deuterio, en donde 1H se convierte en $^2\text{H}(\text{D})$.

El compuesto (I) también comprende un tautómero.

El compuesto (I) puede ser un cocrystal o sal de

cocrystal farmacéuticamente aceptable. Aquí, el cocrystal o sal de cocrystal significa una sustancia cristalina que consiste en dos o más sustancias particulares que son sólidas a temperatura ambiente, donde cada una tiene diferentes
5 propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad, estabilidad etc.). El cocrystal y sal de cocrystal se puede producir por método de cocrystalización conocido *per se*.

El compuesto (I) también se puede usar como un
10 trazador PET.

El compuesto de la presente invención tiene una superior acción reductora de la proteína 4 de unión a retinol. El compuesto de la presente invención también tiene una superior acción inhibidora de unión 4 (acción inhibidora
15 de la unión de la proteína 4-TTR de unión a retinol (transtiretina)).

En consecuencia, el compuesto de la presente invención es de utilidad como un medicamento seguro en base a estas acciones. Por ejemplo, el medicamento de la presente
20 invención que contiene el compuesto de la presente invención se puede usar como un agente preventivo o terapéutico para las enfermedades asociadas a la proteína de unión a retinol 4 en mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, vaca, oveja, mono, ser humano, etc.).

25 Cuando se usa en la presente descripción, el

tratamiento también incluye la supresión de la progresión de una enfermedad o condición.

Específicamente, el compuesto de la presente invención se puede usar como agente preventivo o terapéutico para una enfermedad o condición mediada por un incremento en RBP4 o retinol proporcionado por RBP4, por ejemplo, degeneración macular (por ejemplo, degeneración macular seca (atrófica o no vascular) relacionada con la edad, degeneración macular exudativa (húmeda o neovascular) relacionada con la edad, atrofia geográfica y/o desnaturalización de fotorreceptor, distrofia macular y distrofia retinal, retinopatía (por ejemplo, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez), retinitis pigmentosa, oclusión venosa retinal, obstrucción arterial retinal, glaucoma o enfermedad de Stargardt (enfermedad de Stargardt).

El compuesto de la presente invención también se puede usar como un agente para la prevención o el tratamiento de obesidad, hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, colesterolemia LDL alta, hipo HDL-colesterolemia, hiperlipidemia posprandial), hipertensión, insuficiencia cardíaca, complicaciones diabéticas [por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cardiomiopatía diabética, catarata, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, infecciones (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto

urinario, infección gastrointestinal, infecciones del tejido blando dérmico, infección de los miembros inferiores), gangrena diabética, xerostomía, hipoacusia, trastorno cerebrovascular, trastorno circulatorio de sangre

5 periférica], síndrome metabólico, sarcopenia, y similares.

El compuesto de la presente invención también se puede usar como un agente para la prevención o el tratamiento, por ejemplo, de osteoporosis, caquexia (por ejemplo, caquexia cancerosa, caquexia tuberculosa, caquexia

10 diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa o caquexia inducida por síndrome de inmunodeficiencia adquirida), hígado graso, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad renal (por ejemplo, nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomerulosclerosis,

15 síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensiva, trastorno renal de estadio final), distrofia muscular, infarto del miocardio, angina pectoris, trastorno cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ansiedad, demencia,

20 síndrome de resistencia insulínica, síndrome X, hiperinsulinemia, trastorno de la percepción en hiperinsulinemia, tumor (por ejemplo, leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel), síndrome de intestino irritable, diarrea aguda o crónica, enfermedad

25 inflamatoria (por ejemplo, artritis reumatoidea crónica,

espondilitis deformante, osteoartritis, lumbago, gota, inflamación posoperatoria o postraumática, hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, inflamación de la vejiga, hepatitis (incluyendo esteatohepatitis no alcohólica),
5 neumonía, pancreatitis, enteritis, enfermedad de intestino inflamatoria (incluyendo colitis inflamatoria), colitis ulcerativa, lesión de la mucosa gástrica (incluyendo lesión de la mucosa gástrica causada por aspirina)), lesión de la mucosa intestinal pequeña, malabsorción, disfunción
10 testicular, síndrome de obesidad visceral y sarcopenia.

El compuesto de la presente invención también se puede usar como un agente para reducir el nivel de retinol sérico, RBP sérica (proteína de unión a retinol) y/o TTR sérica (transtiretina) y también se puede usar, por ejemplo,
15 como un agente preventivo o terapéutico para hiperretinolemia (exceso de nivel de retinol sérico).

El compuesto de la presente invención también se puede usar para la prevención secundaria o la prevención del progreso de las diversas enfermedades antes mencionadas (por
20 ejemplo, eventos cardiovasculares tales como infarto de miocardio, y similares).

El compuesto de la presente invención se puede usar directamente como el medicamento de la presente invención o como una composición farmacéutica formada mezclando con un
25 portador farmacológicamente aceptable por un medio conocido

per se, que se usa en general para un método de producción de una preparación farmacéutica.

El medicamento de la presente invención se puede administrar de forma segura por vía oral o parenteral a
5 mamíferos (por ejemplo, humanos, monos, vacas, caballos, cerdos, ratones, ratas, hámsteres, conejos, gatos, perros ovejitas, cabras, etc.).

Como un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención, se puede usar el compuesto de la presente
10 invención solo o como una composición farmacéutica mezclada con portadores farmacológicamente aceptables, de acuerdo con un método conocido *per se* como un método de producción de una preparación farmacéutica (por ejemplo, métodos descritos en la Japanese Pharmacopeia, etc.). Un medicamento que contiene
15 el compuesto de la presente invención se puede administrar con seguridad en forma de, por ejemplo, comprimido (incluyendo comprimido recubierto con azúcar, comprimido recubierto con película, comprimido sublingual, comprimido de desintegración oral, comprimido bucal, y similares), píldora,
20 polvo, gránulo, cápsula (incluyendo cápsula blanda, microcápsula), tableta, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, preparación de liberación controlada (por ejemplo, preparación de liberación inmediata, preparación de liberación sostenida, microcápsula de liberación sostenida),
25 aerosol, película (por ejemplo, película de desintegración

oral, película adhesiva a la mucosa oral), inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal), infusión por goteo, preparación de tipo absorción transdérmica, crema, 5 ungüento, loción, preparación adhesiva, supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), pellet, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalante), gotas oftálmicas, y similares, administración oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, 10 intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, intraperitoneal e intratumoral, administración a los alrededores del tumor y administración a la lesión).

El contenido representativo del compuesto de la 15 presente invención en el medicamento de la presente invención es de aproximadamente el 0.01% en peso a aproximadamente el 100% en peso del medicamento total.

Si bien la dosis del compuesto de la presente invención varía según el sujeto de administración, la vía de 20 administración, enfermedad blanco, síntoma, y similares, una dosis simple es en general de aproximadamente 0.01 a 100 mg/kg de peso corporal, con preferencia, de 0.05 a 30 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia, de 0.1 a 10 mg/kg de peso corporal, para la administración oral a pacientes 25 adultos con degeneración macular y la dosis se administra

deseablemente en 1 a 3 veces por día.

Como el portador farmacológicamente aceptable antes mencionado, que se puede usar para la producción del medicamento de la presente invención, se pueden mencionar
5 varias sustancias portadoras orgánicas e inorgánicas usadas de modo convencional como un material de preparación. Por ejemplo, se pueden mencionar excipiente, lubricante, aglutinante y disgregante para preparaciones sólidas; solvente, agentes solubilizantes, agente de suspensión,
10 agente isotónico y amortiguador y agente suavizante para preparaciones líquidas. De ser necesario, se pueden usar apropiadamente aditivos convencionales tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes endulzantes, agentes adsorbentes, agentes humectantes, y similares en
15 cantidades apropiadas.

Como el excipiente, se pueden mencionar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro liviano.

Como el lubricante, se pueden mencionar, por
20 ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal.

Como el aglutinante, se pueden mencionar, por ejemplo, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa,
25 polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina,

metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica.

Como el disgregante, se pueden mencionar, por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilalmidón sódico, L-hidroxipropilcelulosa.

5 Como el solvente, se pueden mencionar, por ejemplo, agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva.

 Como los agentes solubilizantes, se pueden mencionar, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, D-
10 manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio.

 Como el agente de suspensión, se pueden mencionar, por ejemplo, tensioactivos tales como esteariltrietaanolamina,
15 laurilsulfato de sodio, aminopropionato de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerol, y similares; polímeros hidrofílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa,
20 hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y similares.

 Como el agente isotónico, se pueden mencionar, por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol.

25 Como el amortiguador, se pueden mencionar, por

ejemplo, amortiguadores tales como fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, y similares.

Como el agente suavizante, se puede mencionar, por ejemplo, alcohol bencílico.

- 5 Como los conservadores, se pueden mencionar, por ejemplo, paraoxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico.

Como el antioxidante, se pueden mencionar, por ejemplo, sulfitos, ácido ascórbico, α -tocoferol.

- 10 Como el colorante, se pueden mencionar, por ejemplo, pigmentos de alquitrán comestibles solubles en agua (por ejemplo, colores comestibles tales como Food Color Red Nos. 2 y 3, Food Color Yellow Nos. 4 y 5, Food Color Blue Nos. 1 y 2, y similares), pigmentos de laca insolubles en
15 agua (por ejemplo, sal de aluminio del pigmento de alquitrán soluble en agua antes mencionado, y similares), pigmentos naturales (por ejemplo, β -caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo, etc.).

- Como el agente endulzante, se pueden mencionar, por
20 ejemplo, sacarina sódica, glicirricinato de dipotasio, aspartame, estevia.

Como el adsorbente, se pueden mencionar almidón poroso, silicato de calcio (marca registrada: Florite RE), aluminometasilicato de magnesio (marca registrada: Neusilin),

ácido silícico anhidro liviano (marca registrada: Syllysia).

Como el agente humectante, se pueden mencionar monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietilenglicol, lauriléter de polioxietileno.

5 Cuando se usa el presente compuesto como un ungüento, se produce mezclando el presente compuesto con una base de ungüento convencional a una concentración de aproximadamente el 0.001 al 3% (p/p), con preferencia, de aproximadamente el 0.01 al 1% (p/p). La producción del
10 ungüento incluye, con preferencia, una etapa de aspersion del presente compuesto o una etapa de esterilización de la preparación. El ungüento se administra 1 a 4 veces por día de acuerdo con la condición de los pacientes.

 Como la base de ungüento, se pueden mencionar
15 lanolina purificada, petrolato blanco, macrogol, Plastibase, parafina líquida.

 Con el objeto de mejorar la acción del compuesto de la presente invención o reducir la dosis del compuesto, y similares, el compuesto se puede usar en combinación con
20 medicamentos tales como agentes terapéuticos para diabetes, agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas, agentes terapéuticos para hiperlipidemia, agentes antihipertensivos, agentes antiobesidad, diuréticos, agentes terapéuticos para degeneración macular, antioxidantes, agentes que inducen
25 óxido nítrico, inhibidores de la metaloproteinasa de matriz

(MMPs), agentes antiangiogénicos, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes antitrombóticos, agentes terapéuticos para osteoporosis, agentes antidemencia, agentes que mejoran la disfunción eréctil, agentes terapéuticos para
5 incontinencia, micción frecuente, agentes terapéuticos para disuria, y similares (de ahora en más en adelante abreviado como fármacos combinados). Estos fármacos concomitantes pueden ser compuestos de bajo peso molecular o proteínas de alto peso molecular, polipéptidos, anticuerpos, vacunas, o
10 similares.

El tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el del fármaco combinado no se limitan y se pueden administrar simultáneamente o en una manera escalonada al sujeto de administración.

15 La forma de administración no está limitada en particular y el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante sólo necesitan ser combinados. Los ejemplos de tal modo de administración incluyen los siguientes:

20 (1) administración de una preparación simple obtenida por procesamiento simultáneo del compuesto de la presente invención y el fármaco combinado,

(2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el
25 fármaco combinado, que se produjeron por separado, por la

misma vía de administración,

(3) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco combinado, que se produjeron por separado, por la misma vía
5 de administración en una manera escalonada,

(4) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco combinado, que se produjeron por separado, por diferentes vías de administración,

10 (5) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco combinado, que se produjeron por separado, por diferentes vías de administración de una manera escalonada (por ejemplo, administración en el orden del compuesto de la presente
15 invención y el fármaco combinado o en el orden inverso).

La dosis del fármaco combinado se puede determinar apropiadamente con la dosis clínicamente usada como el estándar. Además, la relación de mezcla del compuesto de la presente invención y el fármaco combinado se puede determinar
20 apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad blanco, el síntoma, la combinación, y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es un ser humano, se pueden usar 0.01 a 100 partes en peso del fármaco combinado por 1 parte en peso del
25 compuesto de la presente invención.

El compuesto se puede usar en combinación con un medio para proporcionar a los pacientes un efecto adicional o sinérgico, por ejemplo, el uso de reoferesis extracorpórea, uso de un telescopio compacto trasplantable, fotocoagulación
5 láser de drusas, una terapia de microestimulación, y similares.

Los ejemplos del "agente terapéutico para diabetes" antes mencionado incluyen preparaciones insulínica (por ejemplo, preparaciones insulínicas animales extraídas del
10 páncreas de vaca o cerdo; preparaciones insulínicas humanas genéticamente sintetizadas usando *Escherichia coli* o levadura; zinc insulina; protamina zinc insulina; fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-1), preparación insulínica oral), sintetizadores de insulina (por ejemplo,
15 pioglitazona o una sal del mismo (con preferencia, clorhidrato), rosiglitazona o una sal del mismo (con preferencia, maleato), Netoglitazona (MCC-555), Rivoglitazona (CS-011), FK-614, compuesto descrito en el documento WO 01/38325, Tesaglitazar (AZ-242), Ragaglitazar (NN-622),
20 Muraglitazar (BMS-298585), Edaglitazona (BM-13-1258), Metaglidaseño (MBX-102), Naveglitazar (LY-519818), MX-6054, LY-510929, AMG131 (T-131) o una sal del mismo, THR-0921), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanidas (por ejemplo,
25 fenformina, metformina, buformina o una sal del mismo (por

ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina [sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, cloropropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida, 5 glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o su hidrato de sal de calcio], inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (por ejemplo, Vildagliptina (LAF237), P32/98, Sitagliptina (MK-431), alogliptina, Trelagliptina, P93/01, PT-100. Saxagliptina (BMS-477118), BI1356, GRC8200, MP-513, PF-10 00734200, PHX1149, SK-0403, ALS2-0426, T-6666, TS-021, KRP-104), agonistas de $\beta 3$ (por ejemplo, AJ-9677), agonista de GPR40. agonista del receptor de GLP-1 [por ejemplo, GLP-1, agente de GLP-1MR, NN-2211, AC-2993 (exendina-4)), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131], agonistas de amilina 15 (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio), inhibidores de la gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón), inhibidores de SGLUT (cotransportador de sodio-20 glucosa) (por ejemplo, T-1095, dapagliflozina, remogliflozina), inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, BVT-3498), adiponectina o su agonista, inhibidores de IKK (por ejemplo, AS-2868), fármacos mejoradores de la resistencia a la leptina, agonistas del 25 receptor de somatostatina (por ejemplo, compuestos descritos

en los documentos WO 01/25228, WO 03/42204, WO 98/44921, WO 98/45285, WO 99/22735 etc.), activadores de la glucoquinasa (por ejemplo, Ro-28-1675) e inhibidor de ACC2 (acetil-CoA carboxilasa 2).

- 5 Los ejemplos del "agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas" incluyen inhibidores de la aldosa reductasa (por ejemplo, Tolrestat, Epalrestat, zenarestat, Zopolrestat, minalrestat, Fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201)), factores neurotróficos y sus fármacos potenciadores
- 10 (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, promotores de la producción-secreción de neurotrofina descritos en el documento WO 01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol)), inhibidores de PKC (por ejemplo, mesilato de ruboxistaurina), inhibidores
- 15 de AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), EXO-226, Piridorina, Piridoxamina), depuradores activos de oxígeno (por ejemplo, ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapurida, mexiletina), agonistas del receptor de la somatostatina
- 20 (BIM23190) e inhibidores de quinasa 1 amortiguadores de la señal de apoptosis (ASK-1).

- Los ejemplos del "agente terapéutico de hiperlipidemia" incluyen compuestos de estatina como inhibidores de la síntesis del colesterol (por ejemplo,
- 25 cerivastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina,

rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina o sus sales (por ejemplo, sal de sodio, etc.) etc.), inhibidores de escualeno sintetasa o compuestos de fibrato con acción de hipotriglicérido (por ejemplo, bezafibrato, 5 clofibrato, simfibrato, clinofibrato, etc.), inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo, zetia), resinas de intercambio aniónico (por ejemplo, colestiramina), probucol, fármacos nicotínicos (por ejemplo, nicomol, niceritrol), fitosteroles (por ejemplo, soisterol, γ -orizanol), 10 preparación de aceite de pescado (por ejemplo, EPA, DHA, omacor), α -agonista de PPAR, γ -agonista de PPAR, δ -agonista de PPAR, agonista de LXR, antagonista de FXR, agonista de FXR, inhibidor de DGAT, inhibidor de MGAT, inhibidor de MTP (por ejemplo, lomitapida) y fármacos de ácido nucleico que 15 contienen oligonucleótido antisentido de siARN ApoB (por ejemplo, mipomerseno) o PCSK9.

Los ejemplos del agente antihipertensivo incluyen inhibidores en enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril, y similares), 20 antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, candesartano cilexetilo, candesartano, azilsartano, azilsartano medoxomilo, losartano, losartano potasio, eprosartano, valsartano, telmisartano, irbesartano, tasosartano, olmesartano, olmesartano medoxomilo, etc.), antagonista de 25 calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina,

efonidipina, nicardipina, etc.), β -bloqueante (por ejemplo, propranolol, nadolol, timolol, nipradilol, bunitrolol, indenolol, Penbutolol, carteolol, carvedilol, pindolol, acebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, labetalol, amosulalol, arotinolol, etc.) y clonidina.

Los ejemplos del "agente antiobesidad" incluyen inhibidores de la captación de monoamina (por ejemplo, fentermina, sibutramina, mazindol, fluoxetina, tesofensina), agonista del receptor de serotonina 2C (por ejemplo, lorcaserina), antagonistas del receptor de serotonina 6, receptor de histamina H3, modulador de GABA (por ejemplo, topiramato), antagonistas de neuropéptido Y (por ejemplo, velneperit), antagonistas del receptor de cannabinoides (por ejemplo, rimonabant, taranabant), antagonistas de grelina, antagonistas del receptor de grelina, antagonistas de enzima de acilación de grelina, antagonistas del receptor de opioides (por ejemplo, GSK-1521498), antagonistas del receptor de orexina, agonistas del receptor de melanocortina 4, inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, AZD-4017), inhibidores de la lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, cetilistat), agonistas de β 3 (por ejemplo, N-5984), inhibidores de la diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1), inhibidores de la acetilCoA carboxilasa (ACC), inhibidores de la estearato CoA desaturasa, inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (por

ejemplo, R-256918), inhibidores del cotransportador de Na-glucosa (por ejemplo, JNJ-28431754, remogliflozina), inhibidores de NFκ (por ejemplo, HE-3286), agonistas de PPAR (por ejemplo, GFT-505, DRF-11605), inhibidores de la

5 fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio, Trodusquemina), agonistas de GPR119 (por ejemplo, PSN-821), activadores de la glucoquinasa (por ejemplo, AZD-1656), leptina, derivados de leptina (por ejemplo, metreleptina), CNTF (factor neurotrófico ciliar), BDNF (factor neurotrófico

10 derivado del cerebro), agonistas de la colecistoquinina, preparaciones de péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1) (por ejemplo, preparaciones animales de GLP-1 extraídas del páncreas de vaca o cerdo; preparaciones humanas genéticamente sintetizadas usando *Escherichia coli* o levadura; fragmentos o

15 derivados de GLP-1 (por ejemplo, exenatida, liraglutida)), preparaciones de amilina (por ejemplo, pramlintida, AC-2307), agonistas de neuropéptido Y (por ejemplo, PYY3-36, derivados de PYY3-36, obineptida, TM-30339, TM-30335), preparaciones de oxintomodulina: preparaciones de FGF21 (por ejemplo,

20 preparaciones animales de FGF21 extraídas del páncreas de vaca o cerdo; preparaciones humanas de FGF21 genéticamente sintetizadas usando *Escherichia coli* o levadura; fragmentos o derivados de FGF21) y agentes anorexigénicos (por ejemplo, P-57).

25 Los ejemplos de "diuréticos" incluyen derivados de

xantina (por ejemplo, salicilato de sodio y teobromina, salicilato de calcio y teobromina), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparaciones de antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, eplerenona, triamtereno), inhibidores de la carbonato deshidratasa (por ejemplo, acetazolamida), preparaciones de clorobencensulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida y furosemida.

Los ejemplos del agente terapéutico para la degeneración macular incluyen fenretinida (4-hidroxi(fenil)retinamida), compuesto descrito en el documento WO 2009/042444, fosfolípido con carga negativa, particular mineral (por ejemplo, mineral con contenido de cobre tales como óxido de cobre, y similares y mineral con contenido de zinc tales como óxido de zinc, y similares, compuesto con contenido de selenio).

Los ejemplos del antioxidante incluyen vitamina C, vitamina E, β -caroteno y otro carotenoide, coenzima Q, 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-N-óxido (también conocido como Tempol), luteína, hidroxitolueno butilado, resveratrol, análogo de trolox (PNU-83836-E) y extracto de arándano.

Los ejemplos del agente que induce óxido nítrico incluyen L-arginina, L-homoarginina y N-hidroxi-L-arginina (por ejemplo, L-arginina nitrosada, L-arginina nitrosilada, N-hidroxi-L-arginin nitrosada, N-hidroxi-L-arginina nitrosilada, L-homoarginina nitrosada, L-homoarginina nitrosilada), precursor de L-arginina y/o su sal fisiológicamente aceptable (por ejemplo, citrulina, ornitina, glutamina, lisina), polipéptido con contenido de al menos uno de los aminoácidos antes mencionados, inhibidor de enzima arginasa (por ejemplo, N-hidroxi-L-arginina y ácido 2(S)-amino-6-boronohexanoico) y sustrato para óxido nítrico o su derivado relacionado íntimamente.

Los ejemplos del inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (MMPs) incluyen inhibidores tisulares de la metaloproteinasa (TIMPs) (por ejemplo, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4), α 2-macroglobulina, tetraciclina (por ejemplo, tetraciclina, minociclina, doxiciclina), hidroxamato (por ejemplo, batimastat, MARIMISTAT, TROCADE), agente quelante (por ejemplo, EDTA, cisteína, acetilcisteína, D-penicilamina, sal de oro), fragmento sintético de MMP, succinilmercaptipurina, fosforamidato y ácido hidroxámico (ácido hidroxamínico).

Los ejemplos del agente antiangiogénico o agente anti-VEGF incluyen Rhufab V2 (Lucentis), triptofanil-tARN sintetasa (TrpRS), Eye 001 (altámero pegilado anti-VERG),

escualamina, Retaane 15 mg (acetato de anecortave para producto suspendido de depósito; Alcon, Inc.), profármaco de Combretastatina A4 (CA4P), Macugen, Mifeprex (mifepristona-ru486), acetonuro de triamcinolona subtenonionana, acetonuro
 5 de triamcinolona intravitreal cristalina, prinomastat (AG3340), acetonuro de fluocinolona (incluyendo implante de fluocinolona intraocular), inhibidor de VEGFR y trampa de VEGF.

Los ejemplos de los agentes quimioterapéuticos
 10 incluyen agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo y su derivado), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, Adriamicina, etc.), agentes antitumorales derivados de plantas (por ejemplo,
 15 vincristina, vindesina, Taxol), cisplatino, carboplatino, etopósido, y similares. De ellos, son preferibles Furtulona o NeoFurtulona, que son derivados de 5-fluorouracilo, y similares.

Los ejemplos de los "agentes inmunoterapéuticos"
 20 antes mencionados incluyen componentes de microorganismos o bacterias (por ejemplo, derivados dipeptídicos de muramil, Picibanilo, etc.), polisacáridos que tienen una actividad de potenciación de inmunidad (por ejemplo, lentinano, esquizofilano, crestina, etc.), citoquinas obtenidas por
 25 técnicas de ingeniería genética (por ejemplo, interferón,

interleuquina (IL), etc.), factores estimulantes de colonias (por ejemplo, factor estimulante de colonia de granulocitos, eritropoyetina, etc.), y similares, dando preferencia a las interleuquinas tales como IL-1, IL-2, IL-12, y similares.

- 5 Los ejemplos del agente antitrombótico incluyen heparina (por ejemplo, heparina sódica, heparina cálcica, dalteparina sódica), warfarina (por ejemplo, warfarina potasio), fármaco antitrombina (por ejemplo, aragatrobano, dabigatran), agente trombolítico (por ejemplo, uroquinasa,
- 10 tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidor de la agregación plaquetaria (por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, cilostazol), icosapentato de etilo, beraprost sodio, clorhidrato de sarpogrelato, prasugrel, E5555, SHC530348), inhibidor de FXa (por ejemplo,
- 15 1-(1-((2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, rivaroxabano, apixabano, DU-156, YM150).

- Los ejemplos de los "agentes terapéuticos para osteoporosis" incluyen alfacalcidol, calcitriol, elcaltonina,
- 20 calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, pamidronato de disodio, alendronato de sodio hidratado e incadronato de disodio.

Los ejemplos del "agente antidemencia" incluyen tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina.

- 25 Los ejemplos del fármaco que mejora la disfunción

eréctil incluyen apomorfina, citrato de sildenafil.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para incontinencia urinaria o polaquiuria incluyen clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de
5 propiverina.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para disuria incluyen inhibidores de la acetilcolina esterasa (por ejemplo, distigmina).

Además, los ejemplos del fármaco combinado incluye
10 fármacos que tienen una acción mejoradora de la caquexia establecida en modelos animales y situaciones clínicas, tales como inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina), derivados de progesterona (por ejemplo, acetato de megestrol), glucosteroides (por ejemplo,
15 dexametasona), agentes de metoclopramida, agentes de tetrahydrocannabinol, agentes mejoradores del metabolismo de las grasas (por ejemplo, ácido eicosapentanoico), hormonas del crecimiento, IGF-1 o anticuerpos de un factor que induce caquexia tales como TNF- α , LIF, IL-6, oncostatina M.

20 Por otra parte, los ejemplos del fármaco combinado incluye fármacos promotores de la regeneración nerviosa (por ejemplo, Y-128, VX-853, prosaptida), antidepresivos (por ejemplo, desipramina, amitriptilina, imipramina), antiepilépticos (por ejemplo, lamotrigina), fármacos
25 antiarrítmicos (por ejemplo, mexiletina), ligando del

receptor de acetilcolina (por ejemplo, ABT-594), antagonista del receptor de endotelina (por ejemplo, ABT-627), inhibidores de la captación de monoamina (por ejemplo, tramadol), analgésicos narcóticos (por ejemplo, morfina),
5 agonista del receptor de GABA (por ejemplo, gabapentina), agonista del receptor de $\alpha 2$ (por ejemplo, clonidina), analgésico tópico (por ejemplo, capsaicina), fármaco ansiolítico (por ejemplo, benzodiazepina), agonista de dopamina (por ejemplo, apomorfina), midazolam, quetoconazol,
10 y similares.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a Ejemplos, Ejemplos experimentales y Ejemplos de formulación. Sin embargo, los
15 ejemplos no limitan la presente invención y la presente invención se puede modificar dentro del alcance de la presente invención.

La "temperatura ambiente" en los siguientes ejemplos es, en general, de aproximadamente 10°C a
20 aproximadamente 35°C. La relación para un solvente mixto es, a menos que se especifique otra cosa, una relación de mezcla en volumen y % significa % en peso, a menos que se especifique otra cosa.

En la cromatografía en columna de gel de sílice, la
25 indicación de NH significa el uso de gel de sílice ligado a

aminopropilsilano y la indicación de diol significa el uso de gel de sílice ligada con 3-(2,3-dihidroxipropoxi)propilsilano. En la HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), la indicación de C18 significa el uso de gel de sílice ligado a octadecilo. La relación de solventes de elución es, a menos que se especifique otra cosa, una relación de mezcla en volumen.

En los siguientes ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

- 10 pf: punto de fusión
- MS: espectro de masa
- M: concentración molar
- CDCl₃: cloroformo deuterado
- DMSO: dimetilsulfóxido
- 15 DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado
- RMN-¹H: resonancia magnética nuclear protónica
- LC/MS: cromatografía líquida-espectrómetro de masa
- ESI: ionización por electronebulización
- APCI: ionización química a presión atmosférica
- 20 DME: 1,2-dimetoxietano
- DMA: N,N-dimetilacetamida
- HATU: hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
- HOBt: 1-hidroxibenzotriazol
- 25 THF: tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

TFA: ácido trifluoroacético

LHMDS: hexametildisilazano de litio

n-: normal

5 s-: secundario

t-: terciario

RMN-¹H se midió por RMN de tipo transformada de Fourier. Para el análisis, se usaron ACD/SpecManager (marca registrada), y similares. Bi se describen picos muy suaves
10 de protones de grupo hidroxilo, grupo amino, y similares.

MS se midió por LC/MS. Como el método de ionización, se usó método de ESI o método de APCI. Los datos indican aquellos experimentales. En general, se observa pico iónico molecular ($[M+H]^+$, $[M-H]^-$, y similares); sin embargo,
15 cuando el compuesto tiene un grupo terc-butoxicarbonilo, se puede observar un pico después de la eliminación de un grupo terc-butoxicarbonilo o grupo terc-butilo como un fragmento iónico. Cuando el compuesto tiene un grupo hidroxilo, se puede observar un pico después de la eliminación de H₂O como
20 un fragmento iónico. En el caso de una sal, se observa en general un pico iónico molecular o pico de fragmento iónico de forma libre.

La unidad de concentración de la muestra (c) en rotación óptica ($[\alpha]_D$) es g/100 mL.

25 El valor analítico elemental (Anal.) muestra el

valor calculado (Calc.) y el valor experimental (experimental).

Ejemplo 1

Ácido ((2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirimidin-
5 5-il)oxi)acético

A) 2-((2-cloropirimidin-5-il)oxi)acetato de terc-butilo

A una mezcla de 2-cloropirimidin-5-ol (5.7 g), 2-bromoacetato de terc-butilo (9.80 g) y DMF (75 mL) se le
10 añadió fosfato de potasio (14.83 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y el
15 solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (10.57 g).

MS: $[M+H]^+$ 245.0.

20 B) 2-((2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il)oxi)acetato de terc-butilo

A una mezcla de 2-((2-cloropirimidin-5-il)oxi)acetato de terc-butilo (10.5 g), ácido (3,5-bis(trifluorometil)fenil)borónico (16.60 g), carbonato de
25 potasio (11.86 g), agua (30 mL) y DME (150 mL) se le añadió

tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2.479 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 10 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (7,35 g).

10 MS: $[M+H]^+$ 423.1.

C) ácido ((2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il)oxi)acético

A 2-((2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il)oxi)acetato de terc-butilo (7.3 g) se le añadió TFA (25 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. El solvente se evaporó de la mezcla de reacción a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (5.5 g).

20 RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.01 (2H, s), 8.26 (1H, s), 8.76 (2H, s), 8.82 (2H, s), 13.34 (1H, brs).

Ejemplo 2

Ácido ((6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)oxi)acético

25 A) 6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-3-ol

A una mezcla de 6-bromopiridin-3-ol (32 g), ácido (3,5-bis(trifluorometil)fenil)borónico (61.7 g), carbonato de potasio (76 g), agua (100 mL) y DME (500 mL) se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (8.50 g) bajo una
 5 atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 10 hr. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N (555 mL) a 0°C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó
 10 sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (50 g).

MS: $[M+H]^+$ 308.0.

15 B) 2-((6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

A una mezcla de 6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-3-ol (40 g), 2-bromoacetato de terc-butilo (30.5 g) y DMF (100 mL) se le añadió carbonato de potasio (36.0 g) a temperatura ambiente y la mezcla se
 20 agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y el
 25 solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (47.8 g).

MS: $[M+H]^+$ 422.1.

5 C) Ácido ((6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)oxi)acético

A una mezcla de 2-((6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo (0.999 g), THF (5 mL) y etanol (10 mL) se le añadió
 10 solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hr. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota a 0°C ácido clorhídrico 1 N (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. El sólido resultante se recolectó por
 15 filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida. El sólido obtenido se disolvió en etanol (8.0 mL)/agua (0.9 mL) a 75°C, agua (7.6 mL) se le añadió gota a gota a 75°C y la mezcla se agitó a 75°C durante 0.5 hr y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido obtenido
 20 se recolectó por filtración, se lavó con etanol/agua (= 1/ 1) y agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0.7758 g).

RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.88 (2H, s), 7.55 (1H, dd, $J = 9.1, 3.0$ Hz), 8.11 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J = 9.1$ Hz),
 25 8.46 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.68 (2H, s), 13.20 (1 H, brs).

Ejemplo 3

Ácido 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propanoico

A) (E)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona

Una mezcla de 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etanona (100 g) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (259 mL) se agitó a 100°C durante 2 hr. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua helada y éter de petróleo y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (200 g).

MS: $[M+H]^+$ 312.2.

B) 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol

A una mezcla de (E)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (100 g) y ácido acético (1000 mL) se le añadió hidrazina monohidrato (40.2 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 hr. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. El sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó con agua fría. El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y

salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (70 g).

MS: $[M+H]^+$ 281.1.

5 C) 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

A una mezcla de 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol (140 g) y DMF (1680 mL) se le añadió carbonato de cesio (243.7 g) a 0°C, luego el 3-bromopropionitrilo (83.73
10 g) se le añadió 0°C y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 hr. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. El sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se disolvió en acetato de
15 etilo, se lavó con salmuera saturada y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. Al sólido obtenido se le añadió éter dietílico y la mezcla se agitó durante 20 min y se filtró para dar el compuesto del título (113.2 g).

20 MS: $[M+H]^+$ 334.2.

D) Ácido 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propanoico

A ácido clorhídrico 6 N (150 mL) se le añadió 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo
25 (2.8 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100°C

durante 5 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (2.60 g).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.87 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.40 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.00 (1H, s), 8.40 (2H, s), 12.43 (1H, s).

Ejemplo 4

Ácido ((4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,3-oxazol-2-il)oxi)acético

A) 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-bromoetanona

Una mezcla de 3',5'-bis(trifluorometil)acetofenona (100 g) y ácido acético (400 mL) se calentó hasta 90°C, se le añadió una cantidad catalítica de bromo y el baño de aceite se retiró. El bromo restante (20 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua helada y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (110 g).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.46 (2H, d, J = 1.4 Hz),

8.12 (1H, s), 8.43 (2H, s).

B) 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietanona

A una mezcla de 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-bromoetanona (90 g) y metanol (450 mL) se le añadió formiato de sodio (91.34 g) a 0°C y la mezcla se agitó de 50 a 55°C durante 6 hr. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se filtró para remover el sólido resultante y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (35 g).

MS: $[M-H]^+$ 271.2.

C) Carbonato de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilfenilo

A una mezcla de 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietanona (35 g) y THF (350 mL) se le añadió piridina (15,68 mL) a 0°C, se añadió cloroformiato de fenilo (30.4 g) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo bajo una atmósfera de nitrógeno y el sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (45 g).

MS: $[M+H]^+$ 393.2.

D) 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)oxazol-2(3H)-ona

A una mezcla de carbonato de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilfenilo (45 g) y ácido acético (450 mL) se le añadió acetato de amonio (34.7 g) a
5 temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 140°C durante 1 hr. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión
10 reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (14 g).

MS: $[M+H]^+$ 298.2.

E) 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-clorooxazol

15 A una mezcla de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)oxazol-2(3H)-ona (27 g) y cloruro de fosforilo (37.48 mL) se le añadió N,N-dietilanilina (13.56 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla de
20 reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y agua y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del
25 título (20 g).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.14 (2H, s).

F) 2-((4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)oxazol-2-il)oxi)acetato de terc-butilo

5 A una mezcla de hidruro de sodio (5.07 g, 60% en aceite) y THF (50 mL) se le añadió una mezcla de 2-hidroxiacetato de terc-butilo (8.368 g) y THF (50 mL) a 0°C. A continuación, una mezcla de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-clorooxazol (20 g) y THF (100 mL)
 10 se añadió a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó
 15 a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (18.2 g).

MS: [M+H]⁺ 412.1.

G) ácido ((4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,3-oxazol-2-il)oxi)acético
 20

A una mezcla de 2-((4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)oxazol-2-il)oxi)acetato de terc-butilo (0.2 g), THF (1,0 mL) y metanol (1,0 mL) se le añadió solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) a
 25 temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 1.5 hr. A la mezcla de reacción se le
añadió ácido clorhídrico 1 N (2.0 mL) a temperatura ambiente
y la mezcla se vertió en salmuera saturada y se extrajo con
acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio
5 anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El
sólido obtenido se diluyó con acetato de etilo (0.2 mL) y se
calentó hasta 50°C. Heptano (1.0 mL) se añadió gota a gota a
50°C y la mezcla se agitó a 50°C durante 0.5 hr y a
temperatura ambiente durante la noche. El sólido obtenido se
10 recolectó por filtración, se lavó con acetato de
etilo/heptano (= 1/ 10) y heptano y se secó a presión
reducida para dar el compuesto del título (0.12 g).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.04 (2H, s), 8.06 (1H,
s), 8.32 (2H, s), 8.61 (1H, s), 13.42 (1H, brs).

15 Ejemplo 5

Ácido ((1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-
pirazol-3-il)oxi)acético

A) (3,5-bis(trifluorometil)fenil)hidrazina

Una mezcla de clorhidrato de (3,5-
20 bis(trifluorometil)fenil)hidrazina (300 g), agua (1500 mL) y
acetato de etilo (1500 mL) se enfrió hasta 10 a 15°C, se
alcalinizó con adición de hidróxido de sodio (70 g) y la
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 hr.
Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se
25 extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con

salmuera saturada y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (200.2 g).

MS: $[M+H]^+$ 245.0.

5 B) 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-ol

Una mezcla de (3,5-bis(trifluorometil)fenil)hidrazina (100 g) y terc-butanol (1000 mL) se agitó a 30°C y se añadió propiolato de etilo (46.25 g). Después de enfriar hasta 0°C, gradualmente se le
10 añadió terc-butoxido de potasio (92 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 hr. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con agua helada, acetato de etilo se le añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se extrajo con acetato
15 de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título
20 (64.2 g).

MS: $[M+H]^+$ 297.1.

C) 2-((1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

A una mezcla de 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-
25 1H-pirazol-3-ol (128 g) y DMF (2400 mL) se le añadió

carbonato de potasio (119.35 g) a 0°C y luego se le añadió 2-bromoacetato de terc-butilo (92.78 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 hr. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con n-pentano y un tratamiento con carbón activado y lavado de suspensión con éter de petróleo se llevaron a cabo para dar el compuesto del título (108.6 g).

MS: $[M+H]^+411.1$.

10 D) Ácido ((1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)oxi)acético

A una mezcla de 2-((1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)oxi)acetato de terc-butilo (0.2 g), THF (2.0 mL) y metanol (1.0 mL) se le añadió solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1.0 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hr. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N (2.0 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se vertió en salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se diluyó con acetato de etilo (0.3 mL) y se calentó hasta 50°C. Heptano (1.5 mL) se añadió gota a gota a 50°C y la mezcla se agitó a 50°C durante 0.5 hr y a temperatura ambiente durante la noche. El sólido obtenido se

recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo/heptano (= 1/10) y heptano y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0.137 g).

5 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.78 (2H, s), 6.21 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.92 (1H, s), 8.35 (2H, s), 8.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 13.12 (1H, s).

Ejemplo 6

2-((2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il)oxi)acetato de etilo

10 A) 2-((2-cloropirimidin-5-il)oxi)acetato de terc-butilo

A una mezcla de 2-cloropirimidin-5-ol (5.7 g), 2-bromoacetato de terc-butilo (9.80 g) y DMF (75 mL) se le añadió fosfato de potasio (14.83 g) a temperatura ambiente y la mezcla
15 se agitó a 50°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por
20 cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (10.57 g).

MS: [M+H]⁺ 245.0.

B) 2-((2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il)oxi)acetato de terc-butilo

25 A una mezcla de 2-((2-cloropirimidin-5-

il)oxi)acetato de terc-butilo (10.5 g), ácido (3,5-bis(trifluorometil)fenil)borónico (16.60 g), carbonato de potasio (11.86 g), agua (30 mL) y DME (150 mL) se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2.479 g) a temperatura
 5 ambiente y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 10 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a
 10 presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (7.35 g).

MS: $[M+H]^+$ 423.1.

C) ácido ((2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il)oxi)acético
 15 bis(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il)oxi)acético

A 2-((2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il)oxi)acetato de terc-butilo (7.3 g) se le añadió TFA (25 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. A presión reducida, el solvente se evaporó de la
 20 mezcla de reacción. El sólido obtenido se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (5.5 g).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.01 (2H, s), 8.26 (1H, s), 8.76 (2H, s), 8.82 (2H, s), 13.34 (1H, brs).

25 D) 2-((2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-

il)oxi)acetato de etilo

A una mezcla de ácido ((2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il)oxi)acético (100 mg) y etanol (2.0 mL) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (2
 5 μ L) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se le añadió a solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y
 10 salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (104 mg).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 4.32 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 4.78 (2 H, s), 7.94 (1 H, s), 8.53
 15 (2 H, s), 8.87 (2 H, s).

Ejemplo 7

2-((6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)oxi)acetato de metilo

A) 6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-3-ol

20 A una mezcla de 6-bromopiridin-3-ol (32 g), ácido (3,5-bis(trifluorometil)fenil)borónico (61.7 g), carbonato de potasio (76 g), agua (100 mL) y DME (500 mL) se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (8.50 g) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se
 25 agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 10 hr.

A la mezcla de reacción se le añadió a 0°C ácido clorhídrico 2 N (555 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (50 g).

MS: $[M+H]^+$ 308.0.

B) 2-((6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)oxi)acetato de metilo

A una mezcla de 6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-3-ol (7.31 g), 2-bromoacetato de metilo (4.73 g) y DMF (75 mL) se le añadió carbonato de potasio (6.58 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6.46 g).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.85 (3H, s), 4.76 (2H, s), 7.33 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.87 (1H, s), 8.41 (2H, s), 8.43-8.49 (1H, m).

Ejemplo 8

3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propanoato de etilo

A) (E)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona

Una mezcla de 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etanona (100 g) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (259 mL) se agitó a 100°C durante 2 hr. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua helada y éter de petróleo y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (200 g).

15 MS: $[M+H]^+$ 312.2.

B) 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol

A una mezcla de (E)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (100 g) y ácido acético (1000 mL) se le añadió hidrazina monohidratada (40.2 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 hr. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. El sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó con agua fría. El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y

salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (70 g).

MS: $[M+H]^+$ 281.1.

5 C) 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

A una mezcla de 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol (140 g) y DMF (1680 mL) se le añadió carbonato de cesio (243.7 g) a 0°C, 3-bromopropionitrilo (83.73 g) se
10 añadió a 0°C y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 hr. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. El sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo
15 y se lavó con salmuera saturada y agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. Al sólido obtenido se le añadió éter dietílico y la mezcla se agitó durante 20 min y se filtró para dar el compuesto del título (113,2 g).

20 MS: $[M+H]^+$ 334.2.

D) Ácido 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propanoico

A ácido clorhídrico 6 N (150 mL) se le añadió 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo
25 (2.8 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100°C

durante 5 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (2,60 g).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.87 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.40 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.00 (1H, s), 8.40 (2H, s), 12.43 (1H, s).

E) 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propanoico (301 mg) y etanol (6.0 mL) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (3 µL) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 19 hr. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. Una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se le añadió a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (319 mg).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.96 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.16 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.48 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.60 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.77 (1H, s), 8.21 (2H, s).

5 Ejemplo 9

2-((4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,3-oxazol-2-il)oxi)acetato de metilo

A) 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-bromoetanona

Una mezcla de 3',5'-bis(trifluorometil)acetofenona
 10 (100 g) y ácido acético (400 mL) se calentó en un baño de aceite hasta 90°C. Una cantidad catalítica de bromo se le añadió y el baño de aceite se retiró. El bromo restante (20 mL) se le añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de completar la reacción, la mezcla de
 15 reacción se diluyó con agua helada. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua helada y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (110 g).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.46 (2H, d, J = 1.4 Hz), 8.12 (1H, s), 8.43 (2H, s).

20 B) 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietanona

A una mezcla de 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-bromoetanona (90 g) y metanol (450 mL) se le añadió formiato de sodio (91.34 g) a 0°C y la mezcla se agitó a 50 a 55°C
 25 durante 6 hr. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó

con acetato de etilo y se filtró para remover el sólido resultante. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el
 5 compuesto del título (35 g).

MS: $[M-H]^+$ 271.2.

C) Carbonato de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-oxoetil fenilo

A una mezcla de 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-
 10 hidroxietanona (35 g) y THF (350 mL) se le añadió piridina (15.68 mL) a 0°C, se le añadió cloroformiato de fenilo (30.4 g) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. Después de completar la reacción, bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se
 15 diluyó con acetato de etilo y el sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (45 g).

MS: $[M+H]^+$ 393.2.

D) 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,3-oxazol-
 20 2(3H)-ona

A una mezcla de carbonato de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilfenilo (45 g) y ácido acético (450 mL) se le añadió acetato de amonio (34.7 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 140°C durante 1
 25 hr. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción

se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en
 5 columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (14 g).

MS: $[M+H]^+$ 298.2.

E) 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-cloro-1,3-oxazol

10 A una mezcla de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,3-oxazol-2(3H)-ona (27 g) y cloruro de fosforilo (37.48 mL) se le añadió N,N-dietilanilina (13.56 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se
 15 diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y agua y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (20
 20 g).

RMN- ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.14 (2H, s).

F) 2-((4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,3-oxazol-2-il)oxi)acetato de metilo

25 A una mezcla de hidruro de sodio (124 mg, 60% en

aceite) y THF (10 mL) se le añadió una mezcla de 2-hidroxiacetato de metilo (186 mg) y THF (3 mL) a 0°C, luego una mezcla de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-cloro-1,3-oxazol (650 mg) y THF (3 mL) se añadió a 0°C y la mezcla se
 5 agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida.
 10 El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (200 mg).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (3H, s), 5.04 (2H, s), 7.69 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.06 (2H, d, J = 1.7 Hz).

15 Ejemplo 10

2-((1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)oxi)acetato de metilo

A) (3,5-bis(trifluorometil)fenil)hidrazina

Una mezcla de clorhidrato de (3,5-bis(trifluorometil)fenil)hidrazina (300 g), agua (1500 mL) y
 20 acetato de etilo (1500 mL) se enfrió hasta 10 a 15°C, se alcalinizó con adición de hidróxido de sodio (70 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 hr. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se
 25 extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera

saturada y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (200.2 g).

MS: $[M+H]^+$ 245.0.

5 B) 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-ol

Una mezcla de (3,5-bis(trifluorometil)fenil)hidrazina (100 g) y terc-butanol (1000 mL) se agitó a 30°C y se le añadió propiolato de etilo (46.25 g). Después de enfriar hasta 0°C, se le añadió gradualmente terc-butoxido de potasio (92 g) y la
10 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 hr. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con agua helada, se le añadió acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera
15 saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (64.2 g).

MS: $[M+H]^+$ 297.1.

20 C) 2-((1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)oxi)acetato de metilo

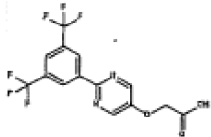
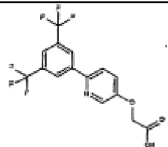
A una mezcla de 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-ol (800 mg) y DMF (10 mL) se le añadió carbonato de potasio (745 mg) a 0°C, luego se le añadió 2-bromoacetato de
25 metilo (454 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

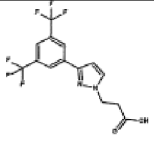
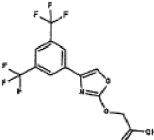
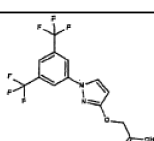
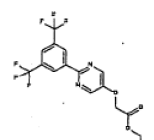
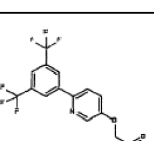
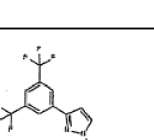
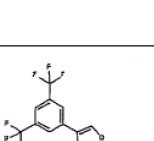
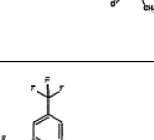
durante 0.5 hr. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada. El sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó con n-pentano para dar el compuesto del título (730 mg).

- 5 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.71 (3H, s), 4.95 (2H, s), 6.26 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.93 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.72 (2H, d, J = 2.8 Hz).

De acuerdo con los métodos mostrados en los ejemplos antes mencionados o un método análogo, los compuestos de ejemplo
10 se produjeron en las siguientes tablas. Los compuestos de ejemplo se muestran en las siguientes tablas. En las tablas, MS muestra valores medidos.

Tabla 1

15	Ej. N.º	Nombre IUPAC	Fórmula estructural	Sal	MS
	1	ácido ((2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il)oxi)acético			364.9
20	2	ácido ((6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)oxi)acético			366.0

5	3	ácido 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propanoico			350.9
	4	ácido ((4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,3-oxazol-2-il)oxi)acético			353.8
	5	ácido ((1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)oxi)acético			352.9
10	6	2-((2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-pirimidin-5-il)oxi)acetato de etilo			395.1
	7	2-((6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-piridin-3-il)oxi)acetato de metilo			380.2
15	8	3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propanoato de etilo			381.1
	9	2-((4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,3-oxazol-2-il)oxi)acetato de metilo			370.2
	10	2-((1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)oxi)acetato de metilo			369.0

Ejemplo de referencia 1

((4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,3-oxazol-2-il)sulfanil)acetato de etilo

A una mezcla de THF (6 mL) e hidruro de sodio (114
 5 mg, 60% en aceite) se le añadió una mezcla de tioglicolato de
 etilo (571 mg) y THF (2 mL) a 0°C y la mezcla se agitó
 durante 15 min. A continuación, una mezcla de 4-(3,5-
 bis(trifluorometil)fenil)-2-cloro-1,3-oxazol (1 g) y THF (2
 mL) se añadió a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura
 10 ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se vertió en
 agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El
 extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato
 de sodio y el solvente se evaporó a presión reducida. El
 residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de
 15 sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el
 compuesto del título (1 g).

MS: $[M+H]^+$ 400.1.

Ejemplo de referencia 2

Ácido ((4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,3-
 20 oxazol-2-il)sulfanil)acético

A una mezcla de ((4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-
 1,3-oxazol-2-il)sulfanil)acetato de etilo (100 mg) y THF (2
 mL) se le añadió una mezcla de hidróxido de litio (31.5 mg) y
 agua (0.5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a
 25 temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se

concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a 0°C y la mezcla se agitó durante 15 min. El precipitado se recolectó por filtración, se secó a presión reducida y se lavó con éter de petróleo para dar el compuesto del título (66 mg).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.10 (2H, s), 8.07 (1H, s), 8.39 (2H, s), 9.01 (1H, s).

Ejemplo de referencia 3

((6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)sulfanil)acetato de etilo

A) 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-fluoropiridina

A una mezcla de 2-bromo-5-fluoropiridina (1 g), tolueno (10 mL) y etanol (2 mL) se añadieron ácido (3,5-bis(trifluorometil)fenil)borónico (1.759 g) y fosfato de potasio (1.8 g) a temperatura ambiente y la mezcla se desaireó con argón durante 20 min. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (33 mg) se le añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para

dar el compuesto del título (1,6 g).

MS: $[M+H]^+$ 310.1.

B) ((6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)sulfanil)acetato de etilo

5 A una mezcla de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-fluoropiridina (1 g), DMF (5 mL) y DMSO (5 mL) se le añadieron hidrógeno-sulfuro de sodio monohidrato (900 mg), sulfuro de sodio 9 hidratado (3.88 g) y diazabicycloundeceno (1 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100°C

10 durante 12 hr. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le añadió tributilfosfina (solución al 50% de acetato de etilo, 10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El

15 extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (5 mL), carbonato de potasio (535 mg) se le añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. 2-bromoacetato de etilo (309 mg) se le

20 añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 12 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se

25 purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

(acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (152 mg).

MS: $[M+H]^+$ 410.1.

Ejemplo de referencia 4

5 Ácido ((6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)sulfanil)acético

A una mezcla de ((6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)sulfanil)acetato de etilo (100 mg), THF (2 mL) y agua (0.5 mL) se le añadió
10 hidróxido de litio monohidrato (30 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo. La capa
15 acuosa se acidificó con 3 M ácido clorhídrico a 0°C. El precipitado se recolectó por filtración, se secó a presión reducida y se lavó con pentano para dar el compuesto del título (50 mg).

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.97 (2H, s), 7.95 (1H, dd, J = 8.3, 2.5 Hz), 8.16 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 8.8 Hz),
20 8.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.73 (2H, s), 12.99 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 5

Ácido 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)butanoico

25 A) 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-

1-il)butanonitrilo

A una mezcla de 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol (300 mg) y DMF (5 mL) se le añadió carbonato de cesio (872 mg) y la mezcla se enfrió hasta 0°C. 3-Bromobutanonitrilo (0.129 mL) se añadió a 0°C y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua helada a temperatura ambiente. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (300 mg).

10 MS: $[M+H]^+$ 348.2.

B) Ácido 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)butanoico

A una mezcla de 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo (300 mg) y ácido acético (5 mL) se le añadió ácido clorhídrico 6 N (5 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se le añadió agua al residuo obtenido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene 0.1% de HCO_2H)) para dar el compuesto del título (110 mg).

25 MS: $[M+H]^+$ 367.0.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.49 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.75-2.87 (1H, m), 2.89-3.00 (1H, m), 4.74-4.88 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.00 (1H, s), 8.40 (2H, s), 12.35 (1H, brs).

5 Ejemplo de referencia 6

Ácido 1-((3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclopropancarboxílico

A) 1-((3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclopropancarbonitrilo

10 A una mezcla de 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol (300 mg), carbonato de cesio (872 mg) y DMF (5 mL) se le añadió gota a gota 1-(bromometil)ciclopropancarbonitrilo (205 mg) a 0°C y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 hr. La mezcla de reacción
15 se vertió en agua helada a temperatura ambiente. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (310 mg).

MS: [M+H]⁺ 360.1.

20 B) Ácido 1-((3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclopropancarboxílico

A una mezcla de 1-((3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclopropancarbonitrilo (310 mg) y ácido acético (5
25 mL) se le añadió ácido clorhídrico 6 N (5 mL) y la mezcla se

calentó a reflujo durante 24 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, agua se le añadió al residuo obtenido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre
 5 sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene 0.1% de HCO₂H)) para dar el compuesto del título (180 mg).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.07-1.16 (2H, m), 1.16-
 10 1.26 (2H, m), 4.41 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.00 (1H, s), 8.40 (2H, s), 12.56 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 7

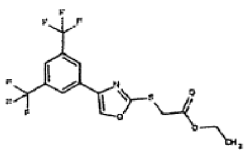
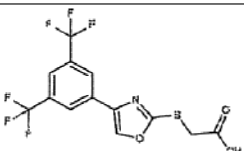
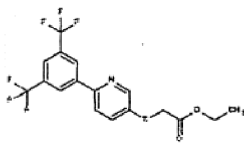
Ácido 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-
 15 pirazol-1-il)-2-metilpropanoico

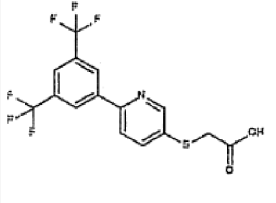
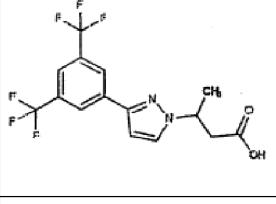
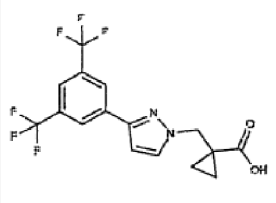
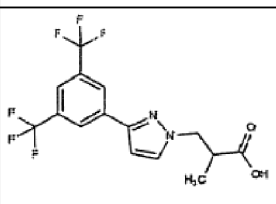
A una mezcla de 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol (500 mg), carbonato de cesio (1.45 g) y DMF (10 mL) se le añadió gota a gota ácido 3-bromo-2-metilpropanoico (357 mg) a 0°C y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 hr. A
 20 la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema al 0.1%))
 25 para dar el compuesto del título (45 mg).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.06 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.94-3.08 (1H, m), 4.23 (1H, dd, J = 13.6, 6.8 Hz), 4.43 (1H, dd, J = 13.6, 6.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.01 (1H, s), 8.40 (2H, s), 12.53 (1H, brs).

De acuerdo con los métodos mostrados en los ejemplos de referencia antes mencionados o un método análogo, se produjeron los compuestos de los ejemplos de referencia en las siguientes tablas. Los compuestos de los ejemplos de referencia se muestran en las siguientes tablas. En las tablas, MS muestra los valores medidos.

Tabla 2

Ej. Ref. N.º	Nombre IUPAC	Fórmula estructural	Sal	MS
15	1	((4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,3-oxazol-2-il)sulfanil)acetato de etilo		400.1
20	2	ácido ((4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,3-oxazol-2-il)sulfanil)acético		369.9
25	3	((6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-piridin-3-il)sulfanil)acetato de etilo		410.1

5	4	ácido ((6-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)piridin-3-il)sulfanil)acético			382.0
	5	ácido 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)butanoico			364.9
	6	ácido 1-((3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)metil)ciclopropancarboxílico			376.9
	7	ácido 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoico			364.9

15 Ejemplo experimental 1

Usando el sistema de Retinol-RBP4-TTR ELISA mostrado más abajo, se evaluó la acción del compuesto de la presente invención de inhibir la unión de RBP4 y retinol y TTR.

20 1A: clonación de gen RBP4 humano y gen TTR humano

El gen RBP4 humano se clonó por PCR usando Universal cADN humano (Clontech, QUICK-Clone cADN) como plantilla y los siguientes grupos de cebadores.

RBP4:

25 5'-ATATGGATCCACCATGAAGTGGGTGTGGGCGCTC-3' (SEQ ID

NO: 1)

RBPL:

5'-ATATGCGGCCGCCTACAAAAGGTTTCTTTCTGATCTGC-3' (SEQ

ID NO: 2)

5 La reacción de PCR se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo adjunto a Pyrobest polimerasa (TAKARA BIO INC., LTD.). El producto de PCR obtenido se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1%), se recuperó un fragmento de ADN de aproximadamente 0.6kb con contenido de
10 gen RBP4 del gel, digerido con las enzimas de restricción BamHI y NotI. Un fragmento de ADN después del tratamiento con enzima de restricción se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1%), se recuperó un fragmento de ADN de aproximadamente 0.6kb y se ligó al plásmido pcADN3.1(+)
15 (Invitrogen) digerido con las enzimas de restricción BamHI y NotI para dar un plásmido de expresión pcADN3.1(+)/hRBP4. Se confirmó que la secuencia de ADN del fragmento insertado coincidía con la secuencia objeto.

El gen TTR humano fue clonado por la reacción de
20 PCR usando cADN humano de intestino delgado (Clontech, QUICK-Clone cADN) como una plantilla y los siguientes grupos de cebadores.

TTRU:

5'-ATATGGATCCACCATGGCTTCTCATCGTCTGCTCC-3' (SEQ ID

25 NO: 3)

TTRL:

5'-ATATGCGGCCGCTCATTCCTTGGGATTGGTGACGA-3' (SEQ ID NO: 4)

La reacción de PCR se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo adjunto a Pyrobest polimerasa (TAKARA BIO INC., LTD.). El producto de PCR obtenido se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1%), se recuperó un fragmento de ADN de 0.5kb con contenido de gen TTR del gel, digerido con las enzimas de restricción BamHI y NotI. Un fragmento de ADN después del tratamiento con enzima de restricción se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1%), se recuperó un fragmento de ADN de aproximadamente 0.5kb y se ligó al plásmido pcADN3.1(+) (Invitrogen) digerido con las enzimas de restricción BamHI y NotI para dar un plásmido de expresión pcADN3.1(+)/hTTR. Se confirmó que la secuencia de ADN del fragmento insertado coincidía con la secuencia objeto.

1B: construcción de plásmido de la expresión de RBP4-His humano

El sitio de EcoRI se introdujo en el extremo 3' del gen hRBP4 por PCR usando el plásmido de expresión pcADN3.1(+)/hRBP4 preparado en el punto 1A antes mencionado como una plantilla y los siguientes grupos de cebadores.

CMVP:

5'-TGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCG-3' (SEQ ID NO: 5)

RBPECO:

5'-ATATGAATTCTTCCTTGGGATTGGTGAC-3' (SEQ ID NO: 6)

La PCR se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo adjunto a Z-Taq polimerasa (TAKARA BIO INC., LTD.). El
5 producto de PCR obtenido se purificó por el kit de purificación de PCR QIAquick (QIAGEN) y se digirió con las enzimas de restricción BamHI y EcoRI. Un fragmento de ADN después del tratamiento con enzima de restricción se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1%), se recuperó el
10 fragmento de ADN obtenido de aproximadamente 0.6kb y se ligó al plásmido pcADN3.1(+) (Invitrogen) digerido con las enzimas de restricción BamHI y EcoRI para dar pcADN3.1(+)/hRBP4-Eco que tienen el sitio de EcoRI en el extremo 3' del gen hRBP4.

El sitio de EcoRI se introdujo en el extremo 3' del
15 gen hTTR por PCR usando el plásmido de expresión pcADN3.1(+)/hTTR preparado en el punto antes mencionado 1A como una plantilla y grupos de cebadores CMVP y TTRECO.

TTRECO:

5'-ATATGAATTCCAAAAGGTTTCTTTCTGATC-3' (SEQ ID NO: 7)

20 La reacción de PCR se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo adjunto a Z-Taq polimerasa (TAKARA BIO INC., LTD.). El producto de PCR obtenido se purificó por el kit de purificación de PCR QIAquick (QIAGEN) y se digirió con las enzimas de restricción BamHI y EcoRI. Un fragmento de ADN
25 después del tratamiento con enzima de restricción se sometió

a electroforesis en gel de agarosa (1%), se recuperó el fragmento de ADN obtenido de aproximadamente 0.6kb y se ligó al plásmido pcADN3.1(+) (Invitrogen) digerido con las enzimas de restricción BamHI y EcoRI para dar pcADN3.1(+)/hTTR-Eco
 5 que tienen el sitio de EcoRI en el extremo 3' del gen hTTR.

El plásmido de expresión de TTR-His pcADN3.1(+)/hTTR-His en donde se añade el marcador His al terminal C de TTR humano se preparó insertando un fragmento sintético de ADN que contiene una secuencia de marcador His
 10 preparado por fusión del oligoADN siguiente en el sitio de EcoRI y NotI de pcADN3.1(+)/hTTR-Eco preparado como se mencionó con anterioridad.

HISENU:

5'-AATTCCATCATCATCATCACTAGGC-3' (SEQ ID NO: 8)

15 HISENL:

5'-GGCCGCCTAGTGATGATGATGATGATGG-3' (SEQ ID NO: 9)

HISENU y HISENL se disolvieron cada uno a una concentración de 25 pmol/uL, se calentaron a 94°C durante 5 min, se enfriaron hasta temperatura ambiente para permitir la
 20 fusión, obteniendo un fragmento de ADN sintético con contenido una secuencia de marcador His. pcADN3.1(+)/hTTR-Eco se digirió con EcoRI y NotI, el fragmento de ADN después del tratamiento con enzima de restricción se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1%), se recuperó el
 25 fragmento de ADN de aproximadamente 5.9kb y se ligó un

fragmento de ADN sintético con contenido de una secuencia de marcador His para dar el plásmido de expresión de TTR-His pcADN3.1(+)/hTTR-His en donde se añade el marcador His al terminal C de TTR humano.

5 El plásmido de expresión de RBP4-His pcADN3.1(+)/hRBP4-His en donde el marcador His añadido al terminal C de RBP4 humano se preparó de la siguiente manera. pcADN3.1(+)/hRBP4-Eco se digirió con las enzimas de restricción EcoRI y DraIII, se sometió a electroforesis en
10 gel de agarosa (1%) y se recuperó el fragmento de ADN obtenido de aproximadamente 6.0kb. pcADN3.1(+)/hTTR-His se digirió con las enzimas de restricción EcoRI y DraIII, se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1%) y el fragmento de ADN obtenido de aproximadamente 6.0kb. Ambos
15 fragmentos se ligaron para dar plásmido de expresión de RBP4-His pcADN3.1(+)/hRBP4-His en donde el marcador His añade al terminal C de RBP4 humano.

1C: preparación de RBP4-His humano

RBP4-His humano se expresó usando el sistema de
20 expresión FreeStyle 293 (Invitrogen) y el plásmido de expresión pcADN3.1(+)/hRBP4-His preparado en el punto antes mencionado 1B. De acuerdo con el protocolo adjunto al sistema de expresión FreeStyle 293, se usaron 600 mL de medio de cultivo para la expresión. Después de transfección y 3
25 días de cultivo, se recuperó el sobrenadante de cultivo que

contenía hRBP4-His segregado. El sobrenadante de cultivo se concentró repetidamente usando VIVACELL 250 (límite de peso molecular de 10K, VIVASCIENCE) y se diluyó con 20 mM de Tris (pH 8), sustituyendo el amortiguador. El líquido se adsorbió por pasaje a través de la columna de TOYOPEARL DEAE-650 M (1 cm IDx10 cm, Tosoh Corporation) equilibrada con 20 mM de amortiguador Tris (pH 8) a una velocidad de flujo de 2.5 mL/min y se eluyó con un gradiente de NaCl de 0 a 0.35 M para dar fracciones de RBP4-His humano. Estas fracciones se concentraron a aproximadamente 5 mL usando Vivaspín 20 (límite de peso molecular de 10K, VIVASCIENCE). La solución concentrada se pasó a través de columna HiLoad 26/60 Superdex 200 pg (2,6 cm IDx60 cm, GE Healthcare) equilibrado con TBS (pH 7.4) y se eluyó con TBS (pH 7.4). Se recuperó la fracción que contenía RBP4-His humano y se concentró a aproximadamente 8 mL usando Vivaspín 20 (límite de peso molecular de 10K, VIVASCIENCE). Se obtuvieron aproximadamente 8 mg de RBP4-His humano de 600 mL del medio de cultivo.

20 1D: preparación de TTR humano

Human TTR se expresó usando sistema de expresión FreeStyle 293 (Invitrogen) y el plásmido de expresión pcADN3.1(+)/hTTR preparado en el punto 1A antes mencionado. De acuerdo con el protocolo adjunto al sistema de expresión FreeStyle 293, se usaron 600 mL de medio de cultivo para la

expresión. Después de transfección y 3 días de cultivo, se recuperó el sobrenadante de cultivo que contenía TTR humano segregado. El sobrenadante de cultivo se concentró repetidamente usando VIVACELL 250 (límite de peso molecular de 10K, VIVASCIENCE) y se diluyó con 20 mM de Tris (pH 8), sustituyendo el amortiguador. El líquido se adsorbió por pasaje a través de la columna de TOYOPEARL DEAE-650 M (1 cm IDx10 cm, Tosoh Corporation) equilibrada con 20 mM de amortiguador Tris (pH 8) a una velocidad de flujo de 2,5 mL/min y se eluyó con un gradiente de NaCl de 0 a 0.55 M para dar fracciones de TTR humano. Estas fracciones se concentraron repetidamente usando Vivaspin 20 (límite de peso molecular de 10K, VIVASCIENCE) y se diluyeron con 20 mM de Tris (pH 8), sustituyendo el amortiguador. El líquido se adsorbió por pasaje a través de columna HiLoad Q Sepharose HP (1.6 cm IDx10 cm, GE Healthcare) equilibrada con 20 mM de amortiguador Tris (pH 8) a una velocidad de flujo de 1.0 mL/min y se eluyó con un gradiente de NaCl de 0 a 0.4 M para dar fracciones de TTR humano. Estas fracciones se concentraron a aproximadamente 5 mL usando Vivaspin 20 (límite de peso molecular de 10K, VIVASCIENCE). La solución concentrada se pasó a través de una columna HiLoad 26/60 Superdex 75 pg (2.6 cm IDx60 cm, GE Healthcare) equilibrada con PBS (pH 7.4) y se eluyó con TBS (pH 7.4). Se recuperó la fracción que contenía TTR humano y se concentró a

aproximadamente 5 mL usando Vivaspin 20 (límite de peso molecular de 10K, VIVASCIENCE). Se obtuvieron aproximadamente 6 mg de TTR humano de 600 mL del medio de cultivo.

5 1E: preparación de TTR-biotina humana

TTR humano preparado en el punto 1D antes mencionado se rotuló con biotina usando Biotinilation Kit (Sulfo-Osu) (DOJINDO LABORATORIES) de acuerdo con el protocolo adjunto para preparar TTR-biotina humana. TTR

10 humano (5.0 mg) se concentró repetidamente usando Vivaspin 6 (límite de peso molecular de 10K, VIVASCIENCE) y se diluyó con 50 mM de NaHCO_3 , sustituyendo el amortiguador. Esta solución se diluyó con 50 mM de NaHCO_3 para fijar la concentración de TTR humano en 2.0 mg/mL y se le añadió

15 solución acuosa de Biotina-(AC5)2 Sulfo-OSu (10 mg/mL) (9.9 uL) y la mezcla se hizo reaccionar a 25°C durante 2 hr. La solución después de la reacción se pasó a través de una columna NAP-25 (GE Healthcare) equilibrado con PBS (pH 7.4), se eluyó con PBS (pH 7.4) y se recuperó un eluato (3.5 mL)

20 con TTR-biotina humana.

1F: ensayo de unión por retinol-RBP4-TTR ELISA

Este sistema de ELISA detecta un complejo con RBP4 y TTR a base de la unión dependiente de retinol de RBP4 a TTR.

25 El RBP4 humano con marcador His usado se preparó en

el punto 1C antes mencionado.

El TTR humano biotinilado usado se preparó en el punto 1E antes mencionado.

Se añadió estreptavidina (20 μ l) (10 μ g/ml de
5 estreptavidina de tipo II (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 10 mM de Tris-HCl (pH 7.5), 10 mM de NaCl) a una placa negra de 384 cavidades (Nunc MaxiSorp, Thermo Fisher Scientific Inc.) y la placa se centrifugó (1000 rpm, 1 min) y se recubrió a 4°C durante la noche. La placa se lavó dos
10 veces con PBST (PBS, 0.05% de Tween 20. 100 μ l/pozo) y se bloqueó con 25% de Block Ace (Snow Brand Milk Products Co., Ltd., PBS, 100 μ l/pozo). La placa se sometió a centrifugación (1000 rpm, 1 min) y se incubó a temperatura ambiente durante 4 hr o 4°C durante la noche. La placa se
15 lavó dos veces con PBST (PBS, 0.05% de Tween 20. 100 μ l/pozo) y se le añadió TTR humano biotinilado (concentración de solución madre 1.0 mg/ml) diluido 750 veces con PBST a 20 μ l/pozo. La placa se sometió a centrifugación (1000 rpm, 1 min) y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante
20 1.5 hr o 4°C durante la noche. La placa se lavó 3 veces con PBST (100 μ l/pozo) y se le añadió RBP4 humano con marcador His (concentración de solución madre 1.28 mg/ml) diluido 4000 veces con un amortiguador de reacción (50 mM de Tris-HCl, 150 mM de NaCl, 0.005% de Tween 20. 1 mM de DTT, 0.1% de BSA) a
25 10 μ l/pozo. La dilución del compuesto (concentración de 200

veces) se preparó con DMSO y se añadieron 1,6 μ l de cada uno a un amortiguador de reacción (320 μ l) con contenido de retinol (50 nM) (Sigma-Aldrich Co.). Un amortiguador de reacción (320 μ l) con contenido de retinol y añadido con DMSO se usó como un control positivo y un amortiguador de reacción (320 μ l) que no contenía retinol y añadido con DMSO se usó como un control negativo. Una solución mixta de retinol y el compuesto se le añadió a la placa a 15 μ l/pozo. La placa se agitó en un mezclador de placas, se centrifugó (1000 rpm, 1 min) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 hr. La solución de anticuerpo conjugado con anti-His HRP (QIAGEN) se diluyó con un amortiguador de reacción, se le añadió a 10 μ l/pozo, se centrifugó (1000 rpm, 1 min) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. La placa se lavó 3 veces con PBST (100 μ l/pozo), se le añadió reactivo de sustrato de máxima sensibilidad SuperSignal ELISA Femto (PIERCE, Thermo Fisher Scientific Inc.) a 30 μ l/pozo y se midió la luminiscencia por una lectora de placas (Envision).

La actividad inhibidora de la ligación del compuesto se determinó por $100 \times (\text{valor de control positivo} - \text{valor de compuesto de ensayo}) / (\text{valor de control positivo} - \text{valor de control negativo})$. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

5

Ejemplo N.º	Actividad inhibidora de unión con RBP4 humano (% a 10 µM)
Ejemplo 1	98
Ejemplo 2	99
Ejemplo 3	100
Ejemplo 4	100
Ejemplo 5	100

De los resultados antes mencionados, se clarificó
 10 que el compuesto de la presente invención inhibe la ligación de RBP4 y retinol y TTR.

Ejemplo experimental 2

Se evaluó la acción reductora de RBP4 en sangre del compuesto de la presente invención usando ratón C57BL/6J.

15 Se aclimataron ratones machos de 7 a 10 semanas de edad C57BL/6J (Japan Charles River) criados en condiciones de ingestión libres de alimento sólido CE-2 (CLEA Japan, Inc.) durante 4 a 6 días y se agruparon aleatoriamente (4 ó 5 por grupo). El día del ensayo, se tomaron muestras de sangre de
 20 la vena de la cola y se separó el plasmo (valor a 0 hr). Después de ello, se administró por vía oral un compuesto de ensayo (Ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) en una dosis de 3 mg/kg o 10 mg/kg (solvente: solución al 0.5% de metilcelulosa (10 mL/kg)). 8 y 24 hr después de administrar el compuesto,
 25 se recolectaron las muestras de ensayo de la vena de la cola

y el plasma se separó. Se administró por vía oral una solución al 0.5% de metilcelulosa (10 mL/kg) al grupo de control.

La cantidad de RBP4 en el plasma recolectado se
5 midió por medio del método de ELISA. Usando anticuerpo policlonal RBP4 antirratón de conejo policlonal (Hokudo Co., Ltd.), se cuantificó RBP4 por el siguiente proceso. Una placa de 96 cavidades ELISA se recubrió con 50 µg/mL de anticuerpo (100 µL) y se dejó reposar a 4°C durante la noche
10 o a temperatura ambiente durante 2 hr. Después de bloquear con BlockAce (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), se añadieron 100 µL de RBP4 de ratón o muestra y la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 hr, se lavó con PBS-0.5% Tween20, se añadió con anticuerpo anti-RBP4 rotulado
15 con HRP (preparado por rotulación de anticuerpo policlonal RBP4 (Hokudo Co., Ltd.) con HRP (DOJINDO LABORATORIES)) (100 µL) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de lavar, se añadió TMB (Sigma) a temperatura ambiente durante 20 min para permitir el desarrollo del
20 color. La reacción se neutralizó con ácido sulfúrico 2 N y se midió la absorbancia a 450 nm por un lector de placas. La variación del valor inicial de cada individuo se tomó como el valor relativo del grupo de control (valor inicial/valor de control, %) en cada punto temporal. Los resultados se
25 muestran a continuación en media $\pm$ desviación estándar ($n = 4$

ó 5).

Tabla 4

Ejemplo N.º	Dosis	RBP4 (valor inicial /% de valor de control)	
		8 hr más tarde	24 hr más tarde
1	10 mg/kg	37.25 ± 11.45	61.81 ± 14.79
2	10 mg/kg	23.93 ± 5.84	64.87 ± 16.79
3	10 mg/kg	20.70 ± 1.55	49.64 ± 10.48
4	3 mg/kg	19.86 ± 11.85	54.29 ± 19.15
5	3 mg/kg	32.14 ± 6.82	36.20 ± 1.87
6	10 mg/kg	58.17 ± 8.61	79.70 ± 5.22
7	10 mg/kg	43.66 ± 4.92	71.75 ± 8.77

Todos los compuestos antes mencionados mostraron un valor, por administración oral simple, inferior al grupo de control 8 hr después de la administración. Estos resultados muestran que el compuesto de la presente invención tiene una acción de reducción de RBP4 en sangre.

Ejemplo experimental 3

Se evaluó la acción supresora de la acumulación del metabolito retinoide de bis-retinoide N-retiniliden-N-retiniletanolamina (A2E) en el globo del ojo, del compuesto de la presente invención, usando ratón knockout (ABCA4 KO) del casete de unión a ATP A4. A2E es el componente constituyente mayor de Lipofuscina en el globo del ojo y está implicado en el inicio y el avance de la patología en degeneración macular atrófica relacionada con la edad y

enfermedad de Stargardt. Se confirmó que el ratón KO ABCA4 muestra y acumulación remarcable de A2E, Lipofuscina junto con el envejecimiento y se conoce como un modelo animal de degeneración macular atrófica relacionada con la edad y enfermedad de Stargardt.

Los ratones KO machos ABCA4 de ocho semanas de edad se agruparon aleatoriamente y se administró por vía oral solución al 0.5% de metilcelulosa al grupo de control y se administró por vía oral suspensión al 0.5% de metilcelulosa de un compuesto en una dosis mostrada en la siguiente tabla al grupo de compuesto de ensayo, cada uno una vez por día a 10 mL/kg. Cada grupo contenía 6 ó 7 ratones. Después de la administración repetitiva durante 8 ó 12 semanas, se aisló el globo ocular bajo anestesia.

En el globo ocular, se midió A2E por medio del método de HPLC. El estándar de referencia A2E se sintetizó de etanolamina all-trans retinal en etanol añadido con ácido acético. En primer lugar, se añadieron 0.3 mL de PBS y perlas de zirconia al globo del ojo y el homogenato se preparó usando Mixer Mill MM 300 (QIAGEN). Se añadió una solución de cloroformo:metanol (2:1) (0.8 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min. La capa inferior se extrajo por separado en un tubo diferente, luego se le añadió la solución de cloroformo:metanol (2:1) (0.6 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min. La capa inferior se combinó con una capa

separada más temprano y se secó hasta solidez por insuflación de gas nitrógeno. Se añadieron 0.05 mL de solución al 85% de acetonitrilo y la mezcla se agitó para dar una muestra de medición. Para la HPLC, se usaron Alliance e2695 y Photo diode array 2998 (PDA) (Waters) y se usó Empower 2 como un software de análisis. La columna usada era Atlantis dC18 (3 μ m, 3.9 x 150 mm) (Waters) y la temperatura de la columna se fijó en 40°C. Como la fase móvil, una solución mixta de acetonitrilo y agua destilada (con contenido de 0.1% de ácido trifluoroacético) se usó 1 mL/min y, como condiciones de gradiente, la concentración de acetonitrilo se elevó del 85% al 100% durante 15 min y luego se redujo de inmediato al 85% y se controló una muestra durante 20 min. La cuantificación se llevó a cabo por absorbancia ultravioleta a 440 nm por PDA.

Tabla 5

Ejemplo N.º	Dosis	A2E (% de valor de control)
2	10 mg/kg	77.63 $\pm$ 9.06
3	10 mg/kg	73.90 $\pm$ 15.58
4	1 mg/kg	79.47 $\pm$ 14.53
5	3 mg/kg	59.10 $\pm$ 10.33

La administración repetitiva de todos los compuestos antes mencionados suprimió la acumulación del metabolito de retinoide A2E en el globo del ojo de ratón KO ABCA4.

Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsula)

5	1) compuesto del Ejemplo 1	30 mg
	2) celulosa microcristalina	10 mg
	3) lactosa	19 mg
	4) estearato de magnesio	1 mg
	Total	60 mg
	1), 2), 3) y 4) se mezclan y se llenan en una cápsula de gelatina.	

Ejemplo de formulación 2 (producción de comprimido)

10	1) compuesto del Ejemplo 1	30 g
	2) lactosa	50 g
	3) almidón de maíz	15 g
	4) carboximetilcelulosa de calcio	44 g
	5) estearato de magnesio	1 g
15	1000 comprimidos	140 g en total

La cantidad total de 1), 2), 3) y 30 g de 4) se amasan con agua, se secan al vacío y se tamizan. El polvo tamizado se mezcla con 14 g de 4) y 1 g de 5) y la mezcla se punzona con una máquina tableteadora. De esta manera, se

20 obtienen 1000 comprimidos con 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

Ejemplo de formulación 3 (producción de ungüento)

25	1) compuesto del Ejemplo 1	0.5 g
	2) parafina líquida	1 g
	3) petrolato blanco	98.5 g

total 100 g

1), 2) se mezclan bien en un mortero, 3) se añade gradualmente con amasado hasta la cantidad total de 100 g. La mezcla obtenida se divide y se llena en un tubo para dar un ungüento.

Ejemplo de formulación 4 (producción de gota oftálmica)

	1) compuesto del Ejemplo 1	0.05 g
	2) ácido bórico	1.2 g
10	3) L-glutamato de sodio	0.2 g
	4) edetato de sodio	0.005 g
	5) dibutilhidroxitolueno	0.005 g
	6) clorobutanol	0.1 g
	7) cloruro de benzalconio	
15	(10% p/v)	0.05 mL
	8) l-mentol	0.008 g
	9) macrogol 4000	0.4 g
	10) hidróxido de sodio	c. s.
	11) agua purificada estéril	añadida hasta 100 mL
20	Los componentes antes mencionados se mezclan para dar una gota oftálmica.	

Aplicabilidad industrial

El compuesto de la presente invención tiene una acción superior de reducción de RBP4 y es de utilidad como un medicamento para la prevención o el tratamiento de una

enfermedad o condición mediada por un incremento en RBP4 o retinol proporcionado por RBP4 tales como degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Stargardt, y similares.

5 SEQ ID NO: 1: cebador de PCR (RBPU)

SEQ ID NO: 2: cebador de PCR (RBPL)

SEQ ID NO: 3: cebador de PCR (TTRU)

SEQ ID NO: 4: cebador de PCR (TTRL)

SEQ ID NO: 5: cebador de PCR (CMVP)

10 SEQ ID NO: 6: cebador de PCR (RBPECO)

SEQ ID NO: 7: cebador de PCR (TTRECO)

SEQ ID NO: 8: oligonucleótido (HISENU) para producir un segmento génico sintético que contiene la secuencia de marcador His

15 SEQ ID NO: 9: oligonucleótido (HISENL) para producir un segmento génico sintético que contiene la secuencia de marcador His