

Descripción**COMPUESTO HETEROCÍCLICO**

[Campo técnico]

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico, particularmente, un compuesto heterocíclico que tiene una actividad agonista del receptor de orexina tipo 2.

[Antecedentes de la invención]

La orexina es un neuropéptido producido específicamente en neuronas particulares ubicadas escasamente en el hipotálamo lateral y su área circundante, y consta de dos subtipos, orexina A y orexina B. Tanto la orexina A como la orexina B son ligandos endógenos de los receptores de orexina, que son receptores acoplados a la proteína G presentes principalmente en el cerebro, y se conocen dos tipos de subtipos, tipo 1 y tipo 2, para los receptores de orexina (documento no patente 1).

Dado que las neuronas productoras de orexina (neuronas de orexina) se localizan en las proximidades del centro de alimentación, y la administración intraventricular del péptido de orexina da como resultado un aumento en la ingesta de alimentos, la orexina inicialmente atrajo la atención como un neuropéptido que tiene una regulación del comportamiento alimentario. A partir de entonces, sin embargo, se informó que la causa de la narcolepsia canina es una variación genética del receptor de orexina tipo 2 (documento no patente 2), y también se ha estudiado el papel de la orexina en el control del sueño y la vigilia.

A partir de los estudios que utilizan un ratón transgénico que tiene neuronas de orexina desnaturalizadas y un ratón transgénico doble obtenido al cruzar este ratón con un ratón transgénico que sobreexpresa orexina, se observó que los síntomas similares a la narcolepsia que aparecen por la degeneración de las neuronas de orexina desaparecen debido a la expresión sostenida de orexina. De manera similar, cuando el péptido de orexina se administró por vía intraventricular a un ratón transgénico que tenía una neurona de orexina desnaturalizada, se observó una mejora de los síntomas similares a la narcolepsia (documento no patente 3). Los estudios de ratones knockout del receptor de orexina tipo 2 han sugerido que el receptor de orexina tipo 2 es importante para mantener la excitación (documento no patente 4, documento no patente 5). Tales antecedentes sugieren que los agonistas del receptor de orexina tipo 2 se convierten en fármacos terapéuticos para la narcolepsia o fármacos terapéuticos para otros trastornos del sueño que presentan somnolencia excesiva (documento no patente 6).

Además, se sugiere que un agonista peptídico que actúa selectivamente sobre el receptor de orexina tipo 2 mejora la obesidad debido a la alta carga de dieta grasa en ratones (documento no patente 7).

Además, se sugiere que la administración intraventricular del péptido de orexina acorta el tiempo de anestesia sistémica de las ratas (documento no patente 8).

Además, se sugiere que los pacientes con síndrome de apnea del sueño muestren niveles bajos de concentración de orexina A en plasma (documento no patente 9).

Además, se sugiere que la administración intraventricular del péptido de orexina mejora la retención de la memoria del ratón modelo acelerado por senescencia (SAMP8) con disfunción cognitiva (documento no patente 10).

Además, se sugiere que un agonista del receptor de orexina tipo 2 será un fármaco terapéutico para la insuficiencia cardíaca (documento de patente 1, documento no patente 11).

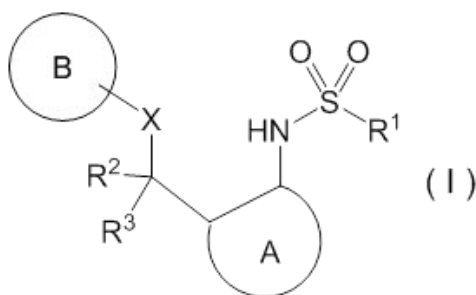
Además, se sugiere que la somnolencia diurna de los pacientes con enfermedad de Parkinson es causada por la lluvia radiactiva del nervio orexina (documento no patente 12).

Además, se sugiere que la orexina regula la formación ósea y la pérdida ósea, y un agonista del receptor de orexina tipo 2 será un fármaco terapéutico para enfermedades relacionadas con la pérdida ósea, como la osteoporosis, la artritis reumatoide y similares (documento de patente 2).

Además, se sugiere que un agonista del receptor de orexina es útil para la profilaxis o el tratamiento de la sepsis, la sepsis grave y el shock séptico, ya que la mortalidad mejoró significativamente con la mera administración continua de orexina desde la periferia en ratones modelo de shock séptico (documento de patente 3).

Por lo tanto, se espera que un compuesto que tenga una actividad agonista del receptor de tipo 2 de orexina sea útil como fármaco terapéutico para el tratamiento de la narcolepsia, la hipersomnia idiopática, la hipersomnia, el síndrome de apnea del sueño, la alteración de la conciencia, como el coma y similares, el síndrome de narcolepsia acompañado de síntomas similares a la narcolepsia, el síndrome de hipersomnia acompañado de hipersomnia diurna (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, síndrome de Guillain-Barre y síndrome de Kleine Levin), Alzheimer, obesidad, síndrome de resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, enfermedades relacionadas con la pérdida ósea, sepsis y similares. Además, un agonista del receptor de orexina tipo 2 puede ser útil como antagonista anestésico o como fármaco profiláctico o terapéutico para efectos secundarios y complicaciones debidas a la anestesia.

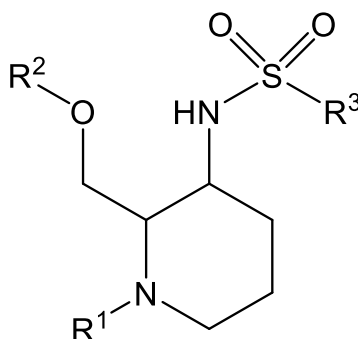
Como derivados de sulfonamida, un compuesto representado por la fórmula



en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 4).

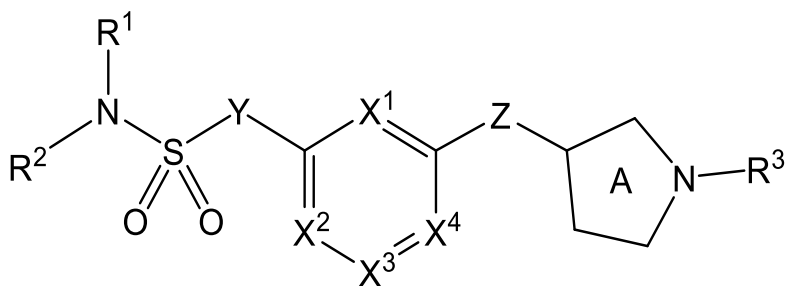
Además, como compuestos que tienen una actividad agonista del receptor de orexina tipo 2, se han reportado los siguientes compuestos.

Un compuesto representado por la fórmula



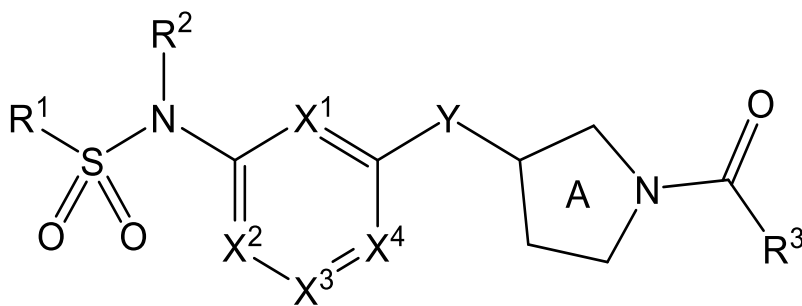
en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 5).

Un compuesto representado por la fórmula



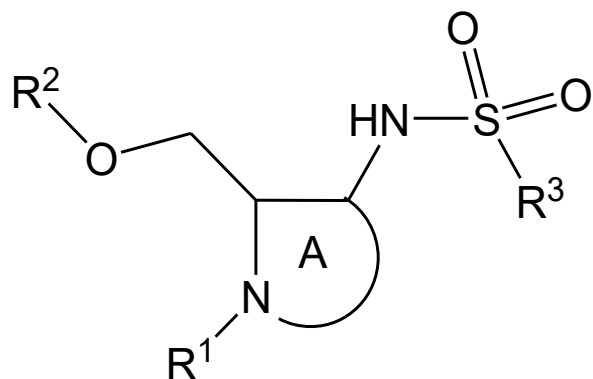
en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 6).

Un compuesto representado por la fórmula



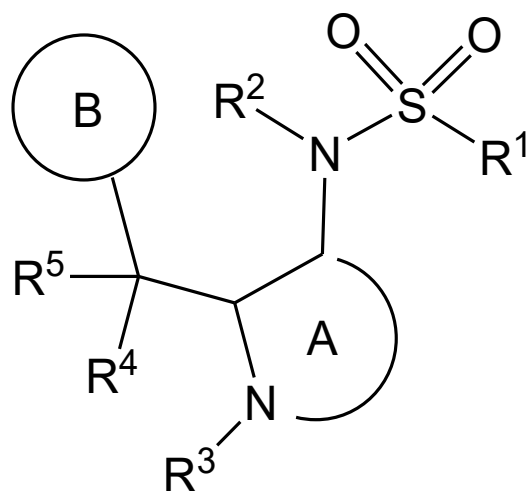
en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 7).

Un compuesto representado por la fórmula



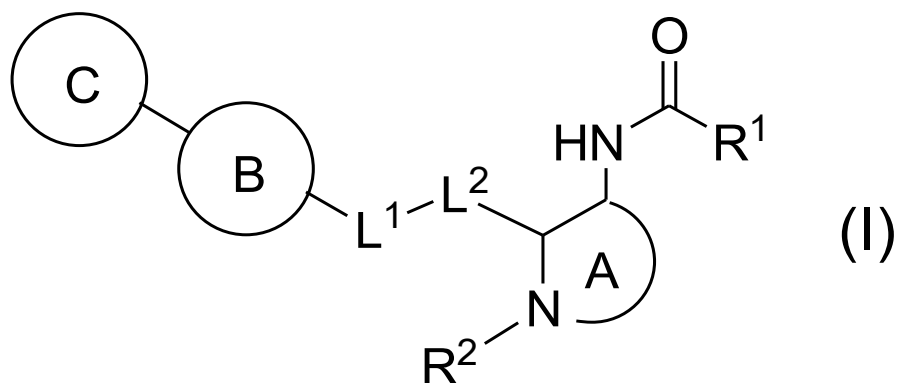
en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 8).

Un compuesto representado por la fórmula



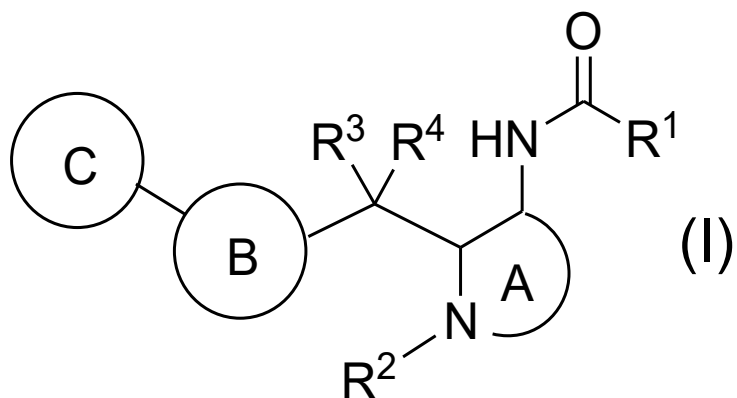
en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 9).

Un compuesto representado por la fórmula



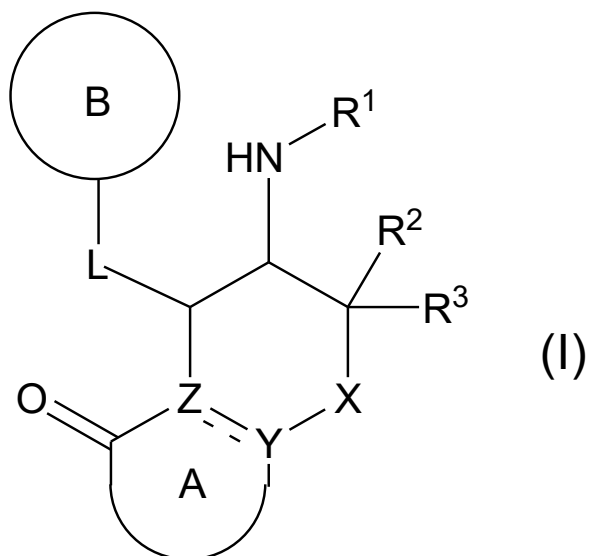
en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 10).

Un compuesto representado por la fórmula



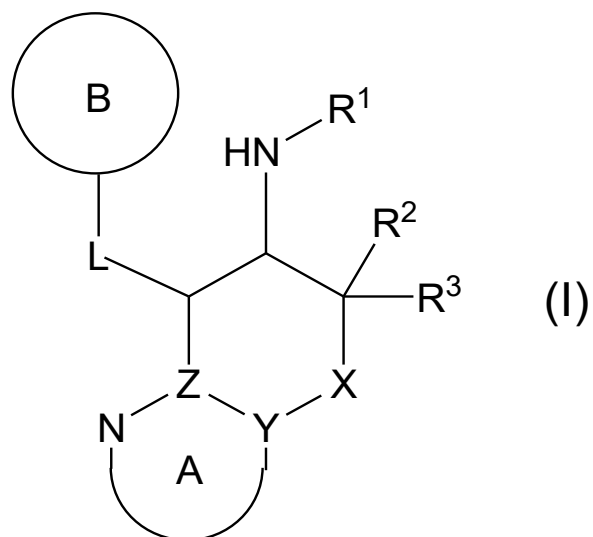
en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 11).

Un compuesto representado por la fórmula



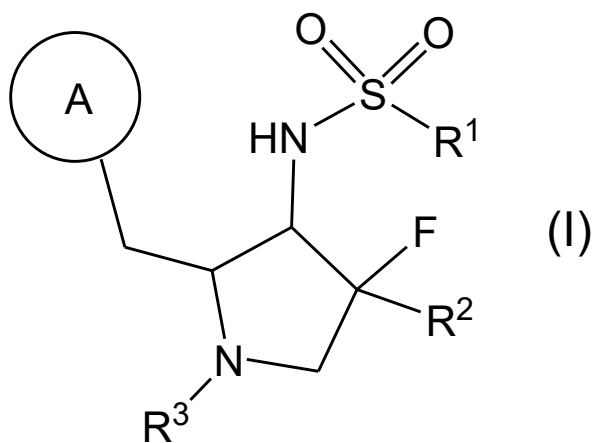
en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 12).

Un compuesto representado por la fórmula



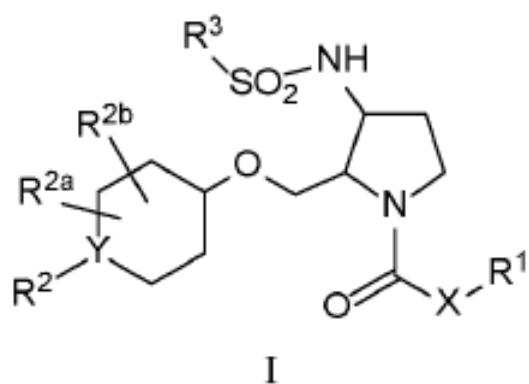
en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 13).

Un compuesto representado por la fórmula



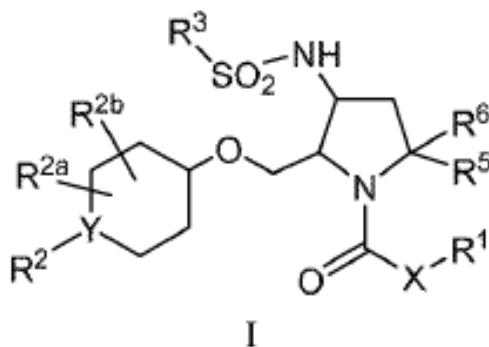
en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 14).

Un compuesto representado por la fórmula



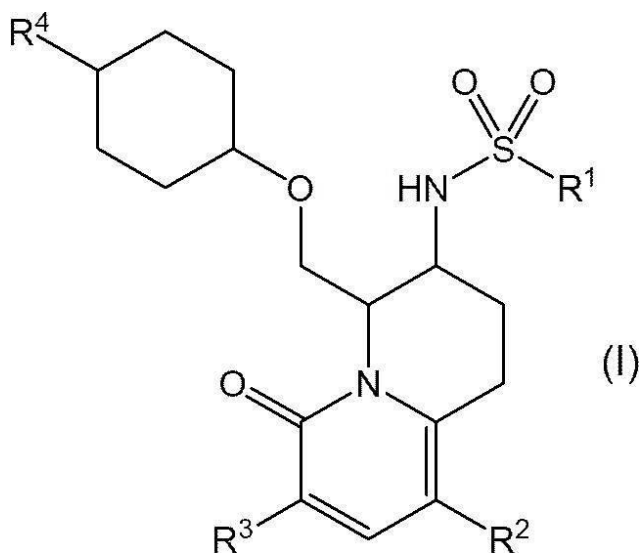
en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 15).

Un compuesto representado por la fórmula



en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 16).

Un compuesto representado por la fórmula



en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 17).

Sin embargo, se considera que estos compuestos son insuficientes en términos de actividad, farmacocinética o seguridad, y aún se desea el desarrollo de compuestos que tengan una actividad agonista del receptor de orexina tipo 2.

[Lista de documentos]

[Documento de Patente]

[Documento de patente 1] WO 2015/073707 A1

[Documento de patente 2] WO 2015/048091 A1

[Documento de patente 3] WO 2015/147240 A1

[Documento de patente 4] WO 2012/137982 A9

[Documento de patente 5] WO 2017/135306 A1

[Documento de patente 6] WO 2018/164191 A1

[Documento de patente 7] WO 2018/164192 A1

[Documento de patente 8] WO 2019/027003 A1

[Documento de patente 9] WO 2019/027058 A1

5 [Documento de patente 10] WO 2020/004536 A1

[Documento de patente 11] WO 2020/004537 A1

[Documento de patente 12] WO 2020/122092 A1

[Documento de patente 13] WO 2020/122093 A1

[Documento de patente 14] WO 2020/158958 A1

10 [Documento de patente 15] WO 2020/167701 A1

[Documento de patente 16] WO 2020/167706 A1

[Documento de patente 17] WO 2021/106975 A1

[Documento no patente]

[Documento no patente 1] Cell, Vol. 92, 573-585, 1998)

15 [Documento no patente 2] Cell, Vol. 98, 365-376, 1999)

[Documento no patente 3] Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU., Vol. 101, 4649-4654, 2004)

[Documento no patente 4] Cell, Vol. 98, 437-451, 1999)

[Documento no patente 5] Neuron, Vol. 38, 715-730, 2003)

[Documento no patente 6] CNS Drugs, Vol. 27, 83-90, 2013)

20 [Documento no patente 7] Cell Metabolism, Vol.9, 64-76, 2009)

[Documento no patente 8] Neuroscience, Vol. 121, 855-863, 2003)

[Documento no patente 9] Respiración, Vol. 71, 575-579, 2004)

[Documento no patente 10] Peptides, Vol. 23, 1683-1688, 2002)

25 [Documento no patente 11] Journal of the American College of Cardiology. Vol. 66, 2015, Páginas 2522-2533)

[Documento no patente 12] Brain. Vol. 130, 2007, Páginas 1586-1595)

Compendio de la invención

[Problemas a resolver por la invención]

30 La presente invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto heterocíclico que tenga una actividad agonista del receptor de orexina tipo 2.

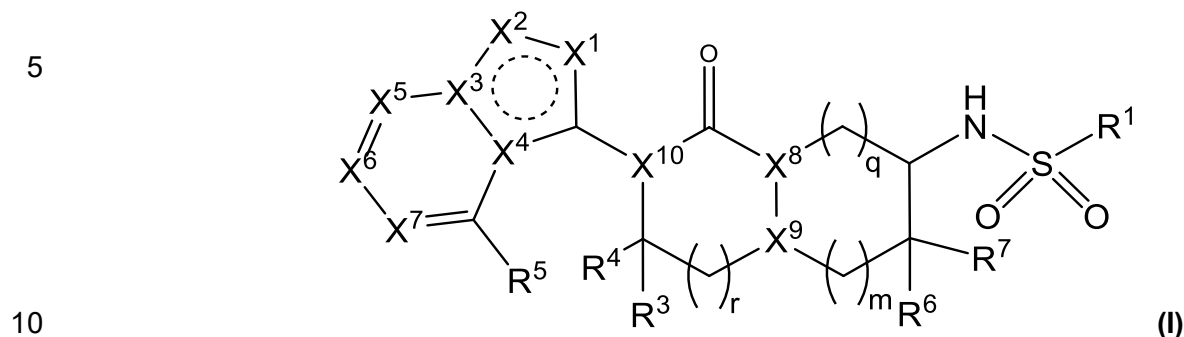
[Medios para resolver los problemas]

Los presentes inventores han descubierto que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal de este (a veces denominado compuesto (I) en la presente memoria descriptiva) tiene una actividad agonista del receptor de orexina tipo 2. Como resultado de estudios adicionales, han completado la

presente invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

X¹ es NR⁸ o CR⁹;

X² es O, NR¹⁰ o S;

X³ y X⁴ son ambos C, o uno de X³ y X⁴ es N y el otro es C;

15 X⁵ es CR¹¹ o N;

X⁶ es CR¹²;

X⁷ es CR¹³ o N;

X⁸ es CR¹⁴ o N;

X⁹ es CR² o N;

20 X¹⁰ es CR¹⁵ o N;

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo mono o dialquilamino C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R² y R³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o

25 cuando r es 0, entonces R² y R³ pueden tomarse juntos para formar un enlace, o

cuando X¹⁰ es CR¹⁵, entonces R³ puede tomarse junto con R¹⁵ para formar un enlace;

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo;

R⁵ es un grupo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

30 R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

m es 0 o 1;

q es 1 o 2;

r es 0 o 1;

R^9 , R^{11} , R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo;

5 R^8 y R^{10} están cada uno independientemente ausentes, o se seleccionan de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

R^{14} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^{15} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

R^{15} se puede tomar junto con R^3 para formar un enlace;

10 o una sal de este.

[2] El compuesto de acuerdo con lo mencionado anteriormente [1], en donde m es 0; q es 1; y r es 0; o una sal de este.

[3] El compuesto de acuerdo con lo mencionado anteriormente [1], en donde m es 1; q es 1; y r es 0; o una sal de este.

15 [4] El compuesto de acuerdo con lo mencionado anteriormente [1], en donde m es 0; q es 1; y r es 1; o una sal de este.

[5] El compuesto de acuerdo con lo mencionado anteriormente [1], en donde m es 0; q es 2; y r es 0; o una sal de este.

[6] El compuesto de acuerdo con lo mencionado anteriormente [1], en donde

20 X^1 es NR^8 en donde R^8 está ausente;

X^2 es O;

X^3 y X^4 son ambos C;

X^5 es CR^{11} o N, en donde R^{11} es un átomo de hidrógeno;

X^6 es CR^{12} en donde R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un átomo de halógeno; y

25 X^7 es CR^{13} en donde R^{13} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; o una sal de este.

[7] El compuesto de acuerdo con lo mencionado anteriormente [1], en donde

X^8 es N;

X^9 es CR^2 en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, o cuando r es 0, entonces R^2 puede tomarse junto con

30 R^3 para formar un enlace; y

X^{10} es N;

o una sal de este.

[8] El compuesto de acuerdo con lo mencionado anteriormente [1], en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de

(i) un átomo de halógeno,

(ii) un grupo alcoxi C_{1-6} , y

5 (iii) un grupo cicloalquilo C_{3-6} ,

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-10} , o

(3) un grupo mono- o di-alquilamino C_{1-6} ;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , o

cuando r es 0, entonces R^2 y R^3 pueden tomarse juntos para formar un enlace, o

10 cuando X^{10} es CR^{15} , entonces R^3 se toma junto con R^{15} para formar un enlace;

R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxy C_{1-6} o un grupo hidroxilo;

R^5 es fenilo, pirazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, piperidilo o ciclobutilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C_{1-6} , un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo (C_{1-6}) y un grupo alcoxi C_{1-6} ;

15 R^6 y R^7 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 y X^7 se seleccionan para formar un sistema de anillos que es uno de:

(i) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es O; X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ;

(ii) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es O, X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es N, X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ;

20 (iii) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es O, X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es N;

(iv) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es S, X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es N, X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ;

(v) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es S; X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ;

(vi) X^1 es NR^8 y X^2 es NR^{10} , y uno de R^8 y R^{10} está ausente y el otro de R^8 y R^{10} es un grupo alquilo C_{1-6} , X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ;

25 (vii) X^1 es CR^9 , X^2 es NR^{10} y R^{10} está ausente, X^3 es N, X^4 es C, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ; y

(viii) X^1 es CR^9 , X^2 es NR^{10} y R^{10} está ausente, X^3 es C, X^4 es N, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ;

X^8 , X^9 , X^{10} , m , q y r se seleccionan para formar un sistema de anillos que es uno de:

(i) X^8 es N, X^9 es CR^2 , X^{10} es N, m es 0, q es 1 y r es 0;

(ii) X^8 es N, X^9 es CR^2 , X^{10} es N, m es 1, q es 1 y r es 0;

30 (iii) X^8 es N, X^9 es CR^2 , X^{10} es N, m es 0, q es 1 y r es 1;

(iv) X^8 es N, X^9 es N, X^{10} es CR^{15} , m es 0, q es 1 y r es 0;

(v) X^8 es CR^{14} , X^9 es CR^2 , X^{10} es N, m es 0, q es 1 y r es 0; y

(vi) X^8 es N, X^9 es CR^2 , X^{10} es N, m es 0, q es 2 y r es 0;

R^9 , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo

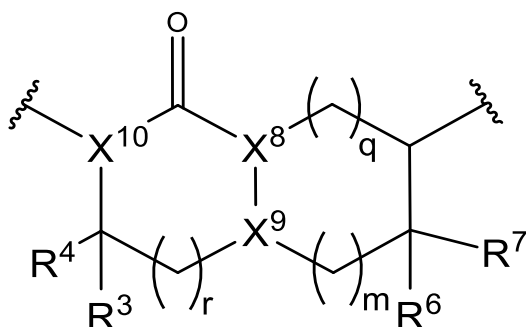
C₁₋₆, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ alcoxi (C₁₋₆), un grupo haloalquilo (C₁₋₆), un grupo haloalcoxi (C₁₋₆), un grupo alcoxi C₁₋₆ alquilo (C₁₋₆), un grupo azetidinilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo hidroxilo y un grupo hidroxialquilo (C₁₋₆); y

R¹⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆; y

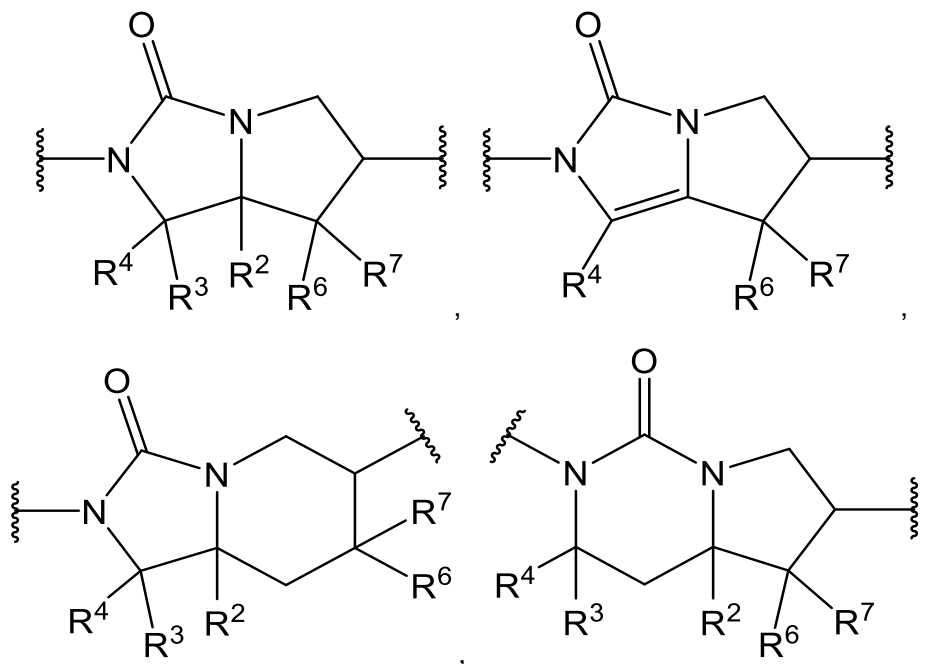
5 R¹⁵ se toma junto con R³ para formar un enlace;

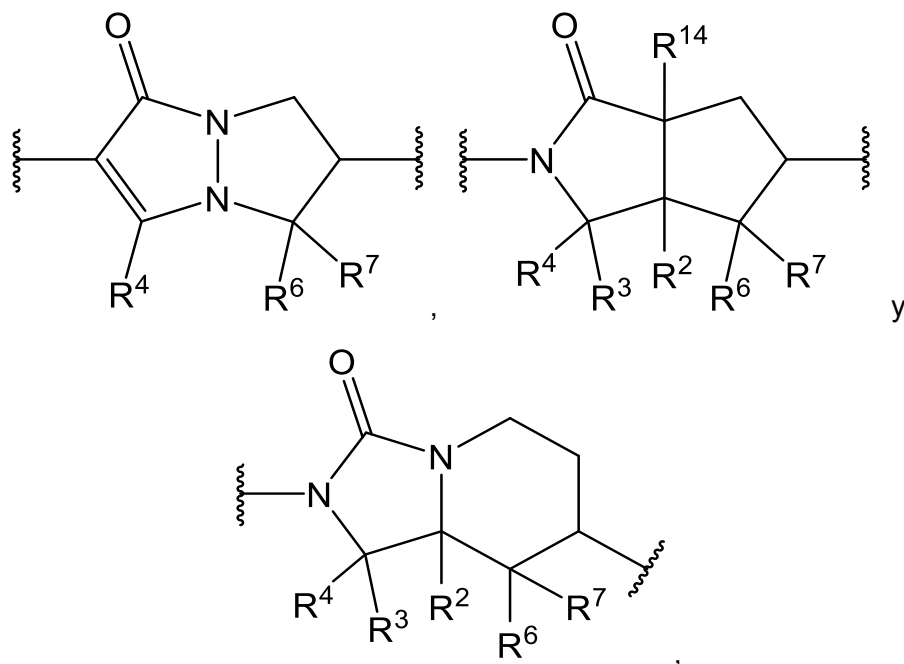
o una sal de este.

[9] El compuesto de acuerdo con [1] mencionado anteriormente, en donde la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



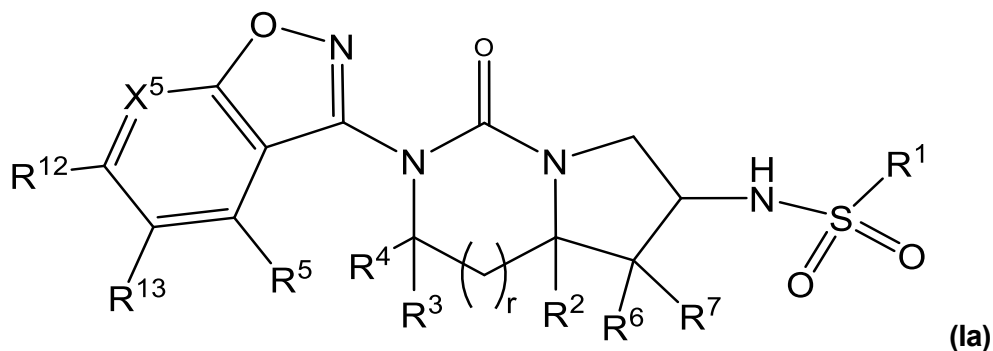
en donde cada símbolo es como se define en el [1] mencionado anteriormente, es una de las estructuras parciales representadas por las siguientes fórmulas:





en donde cada símbolo es como se define en el [1] mencionado anteriormente.

[10] El compuesto de acuerdo con el [1] mencionado anteriormente, en donde el compuesto está representado por la fórmula (Ia):



en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10} o un grupo mono-alquilamino C_{1-6} ;

r es 0 o 1;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o

cuando r es 0, entonces R^2 y R^3 pueden tomarse juntos para formar un enlace;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

X^5 es CH o N; y

R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un átomo de

halógeno;

o una sal de este.

[11] El compuesto de acuerdo con lo mencionado anteriormente [10], en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} ;

5 r es 0 o 1;

R^2 y R^3 son cada uno un átomo de hidrógeno, o

cuando r es 0, entonces R^2 y R^3 pueden tomarse juntos para formar un enlace;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 es un grupo fenilo sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;

10 R^6 y R^7 son cada uno un átomo de halógeno;

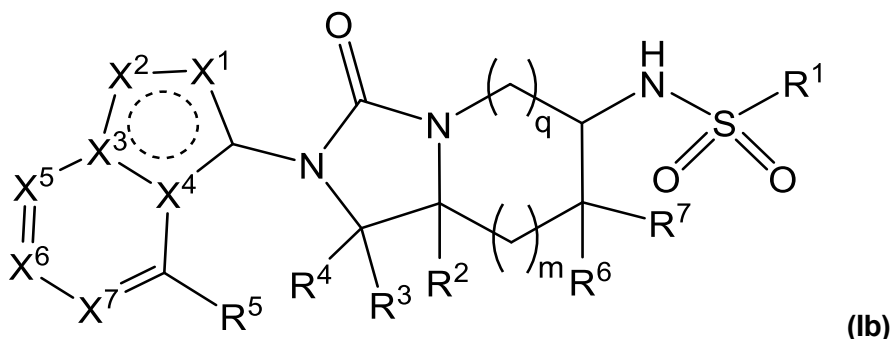
X^5 es CH; y

R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

o una sal de este.

[12] El compuesto de acuerdo con el [1] mencionado anteriormente, en donde el compuesto está

15 representado por la fórmula (Ib):



en donde

25 R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o un grupo mono o dialquilamino C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

R^2 y R^3 se toman juntos entre sí para formar un enlace;

30 R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo;

R^5 es un grupo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

m es 0 o 1;

- q es 1 o 2;
 X^1 es NR^8 o CR^9 ;
 X^2 es O, NR^{10} o S;
 X^3 y X^4 son ambos C, o uno de X^3 y X^4 es N y el otro es C;
- 5 X^5 es CR^{11} o N;
 X^6 es CR^{12} ;
 X^7 es CR^{13} o N;
 R^9 , R^{11} , R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un
- 10 grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo hidroxil; y
 R^8 y R^{10} están cada uno independientemente ausentes, o se seleccionan de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;
o una sal de este.
- 15 [12a] El compuesto de acuerdo con lo mencionado anteriormente [12], en donde R^2 y R^3 son cada uno un átomo de hidrógeno; o una sal de este.
[12b] El compuesto de acuerdo con lo mencionado anteriormente [12], en donde R^2 y R^3 se toman juntos entre sí para formar un enlace; o una sal de este.
[12c] El compuesto de acuerdo con lo mencionado anteriormente [12], en donde m es 0; y q es 1; o una sal
- 20 de este.
[12d] El compuesto (I) de acuerdo con lo mencionado anteriormente [12], en donde m es 1; y q es 1; o una sal de este.
[12e] El compuesto de acuerdo con lo mencionado anteriormente [12], en donde R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} ; o una sal de este.
- 25 [12f] El compuesto de acuerdo con lo mencionado anteriormente [12], en donde
 X^1 es NR^8 y R^8 está ausente;
 X^2 es O;
 X^3 y X^4 son ambos C;
 X^5 es CH o N;
- 30 X^6 es CR^{12} y R^{12} es un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} o un átomo de halógeno; y
 X^7 es CR^{13} , y R^{13} es un átomo de hidrógeno, o un átomo de halógeno;
o una sal de este.
[13] El compuesto de acuerdo con lo mencionado anteriormente [12], en donde
 R^1 es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de

(i) un átomo de halógeno,

(ii) un grupo alcoxi C_{1-6} , y

5 (iii) un grupo cicloalquilo C_{3-6} ,

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-10} , o

(3) un grupo mono- o di-alquilamino C_{1-6} ;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , o R^2 y R^3 se toman juntos entre sí para formar un enlace;

10 R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxy C_{1-6} o un grupo hidroxil;

R^5 es fenilo, pirazolilo, furilo, tienilo o tiazolilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C_{1-6} , un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo (C_{1-6}) y un grupo alcoxi C_{1-6} ;

m es 0 o 1;

15 q es 1 o 2;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 y X^7 se seleccionan para formar un sistema de anillos que es uno de:

(i) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es O; X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ;

20 (ii) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es O, X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es N, X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ;

(iii) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es O, X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es N;

(iv) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es S, X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es N, X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ;

(v) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es S; X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ;

(vi) X^1 es NR^8 y X^2 es NR^{10} , y uno de R^8 y R^{10} está ausente y el otro de R^8 y R^{10} es un grupo alquilo C_{1-6} , X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ;

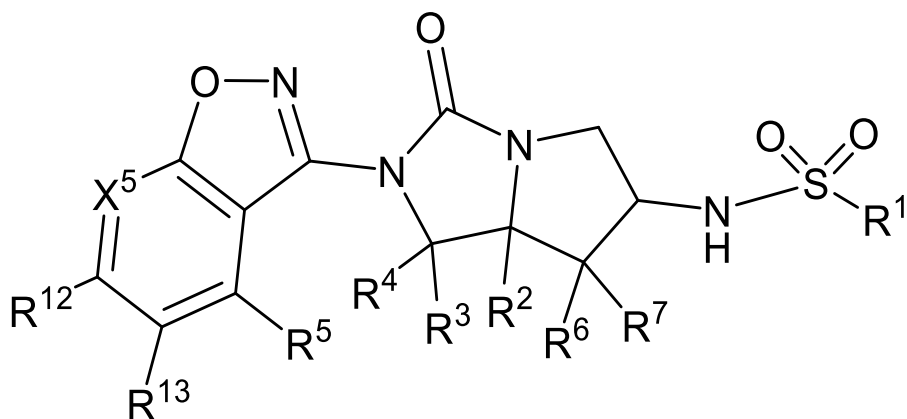
25 (vii) X^1 es CR^9 , X^2 es NR^{10} y R^{10} está ausente, X^3 es N, X^4 es C, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ; y

(viii) X^1 es CR^9 , X^2 es NR^{10} y R^{10} está ausente, X^3 es C, X^4 es N, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ; y

R^9 , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6} alcoxi (C_{1-6}), un grupo haloalquilo (C_{1-6}), un grupo haloalcoxi (C_{1-6}), un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo (C_{1-6}), un grupo azetidilo, un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo hidroxil y un grupo hidroxialquilo (C_{1-6});
o una sal de este.

[14] El compuesto de acuerdo con el [1] mencionado anteriormente, en donde el compuesto está representado por la fórmula (Ic):

5



(Ic)

10

en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo mono-alquilamino C_{1-6} ;

R^2 y R^3 son cada uno un átomo de hidrógeno, o R^2 y R^3 se toman juntos entre sí para formar un enlace;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;

15

R^6 y R^7 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

X^5 es CH o N; y

R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un átomo de halógeno;

o una sal de este.

20

[15] El compuesto de acuerdo con lo mencionado anteriormente [14], en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} ;

R^2 y R^3 son cada uno un átomo de hidrógeno, o R^2 y R^3 se toman juntos entre sí para formar un enlace;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 es un grupo fenilo sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;

25

R^6 y R^7 son cada uno un átomo de halógeno;

X^5 es CH; y

R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

o una sal de este.

30

[16] El compuesto de acuerdo con lo mencionado anteriormente [1], en donde el compuesto se selecciona del grupo que consta de:

N-((6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida;

N-((6R)-7,7-difluoro-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida;

- N-{(6R,7aR)-7,7-difluoro-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida;
- N-{(6S,7aS)-2-[6-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida;
- 5 N-{(6R,7aR)-7,7-difluoro-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida;
- N-{(6R)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida;
- N-{(6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida;
- 10 N-{(4aR,6R)-5,5-difluoro-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrolol[1,2-c]pirimidin-6-il}metanosulfonamida;
- N-{(4aR,6R)-2-[5,6-difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrolol[1,2-c]pirimidin-6-il}metanosulfonamida;
- 15 N-{(4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrolol[1,2-c]pirimidin-6-il}metanosulfonamida; y
- N-{(6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida;
- o una sal de este.
- 20 [17] Un medicamento que comprende el compuesto como se define en cualquiera de los [1] a [16] mencionados anteriormente o una sal de este.
- [18] El medicamento de acuerdo con lo mencionado anteriormente [17], que es un agonista del receptor de orexina tipo 2.
- [19] El medicamento de acuerdo con lo mencionado anteriormente [17], que es un agente para la profilaxis
- 25 o tratamiento de narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia, síndrome de apnea del sueño, síndrome de narcolepsia acompañado de síntomas similares a la narcolepsia, síndrome de hipersomnia acompañado de hipersomnia diurna, enfermedad de Alzheimer, obesidad, síndrome de resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, enfermedades relacionadas con la pérdida ósea, sepsis, alteración de la conciencia o efectos secundarios y complicaciones debido a la anestesia.
- 30 [20] El medicamento de acuerdo con lo mencionado anteriormente [17], que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de la narcolepsia, la hipersomnia idiopática, la hipersomnia o el síndrome de apnea del sueño.
- [21] El medicamento de acuerdo con lo mencionado anteriormente [17], que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de la narcolepsia.

[22] Un método para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con un receptor de orexina tipo 2 en un mamífero que lo necesite, que comprende administrarle al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto como se define en cualquiera de los [1] a [16] mencionados anteriormente o una sal de este.

5 [23] El método de acuerdo con lo mencionado anteriormente [22], en donde la enfermedad o trastorno se selecciona de narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia, síndrome de apnea del sueño, síndrome de narcolepsia acompañado de síntomas similares a la narcolepsia, síndrome de hipersomnia acompañado de hipersomnia diurna, enfermedad de Alzheimer, obesidad, síndrome de resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, enfermedades relacionadas con la pérdida ósea, sepsis, alteración de la conciencia
10 y efectos secundarios y complicaciones debido a la anestesia.

[24] El método de acuerdo con lo mencionado anteriormente [22], en donde la enfermedad o trastorno se selecciona de narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia y síndrome de apnea del sueño.

[25] El método de acuerdo con lo mencionado anteriormente [22], en donde la enfermedad o trastorno es narcolepsia.

15 [26] El compuesto como se define en cualquiera de los [1] a [16] mencionados anteriormente o una sal de este, para su uso en tratamientos.

[27] El compuesto o sal de acuerdo con lo mencionado anteriormente [26], en donde la terapia comprende el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con un receptor de orexina tipo 2.

[28] El compuesto o sal de acuerdo con lo mencionado anteriormente [27], en donde la enfermedad o
20 trastorno se selecciona del grupo que consta de narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia, síndrome de apnea del sueño, síndrome de narcolepsia acompañado de síntomas similares a la narcolepsia, síndrome de hipersomnia acompañado de hipersomnia diurna, enfermedad de Alzheimer, obesidad, síndrome de resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, enfermedades relacionadas con la pérdida ósea, sepsis, alteración de la conciencia y efectos secundarios y complicaciones debido a la
25 anestesia.

[29] El compuesto o sal de acuerdo con lo mencionado anteriormente [27], en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consta de narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia y síndrome de apnea del sueño.

[30] El compuesto o sal de acuerdo con lo mencionado anteriormente [27], en donde la enfermedad o
30 trastorno es narcolepsia.

[31] Uso del compuesto como se define en cualquiera de los [1] a [16] mencionados anteriormente o una sal de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con un receptor de orexina tipo 2.

[32] Uso de acuerdo con lo mencionado anteriormente [31], en donde la enfermedad o trastorno se

selecciona del grupo que consta de narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia, síndrome de apnea del sueño, síndrome de narcolepsia acompañado de síntomas similares a la narcolepsia, síndrome de hipersomnia acompañado de hipersomnia diurna, enfermedad de Alzheimer, obesidad, síndrome de resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, enfermedades relacionadas con la pérdida ósea, sepsis, alteración de la conciencia y efectos secundarios y complicaciones debido a la anestesia.

[33] Uso de acuerdo con lo mencionado anteriormente [31], en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consta de narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia y síndrome de apnea del sueño.

[34] Uso de acuerdo con lo mencionado anteriormente [31], en donde la enfermedad o trastorno es narcolepsia.

[Efecto de la invención]

El compuesto de la presente invención tiene una actividad agonista del receptor de orexina tipo 2 y es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de determinadas enfermedades, tales como la narcolepsia.

[Descripción detallada de la invención]

La definición de cada sustituyente utilizado en la presente memoria descriptiva se describe en detalle a continuación. A menos que se especifique lo contrario, cada sustituyente tiene la siguiente definición.

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

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₆" 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-etilbutilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado» incluyen un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 3, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de estos incluyen metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-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.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo halo alquilo C₁₋₆" incluyen "grupo alquilo C₁₋₆ halogenado" entre el "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado" anterior.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo alquenilo C₂₋₆» 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-hexenilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo alquinilo C₂₋₆» incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-

propinilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexinilo, 3-hexinilo y 5-hexinilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo alquinilo C₂₋₆» 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, 4-hexinilo, 5-hexinilo y 4-metil-2-pentinilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo y adamantilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente halogenado» incluyen un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de estos incluyen ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, ciclobutilo, difluorociclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀» incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquilo C₇₋₁₆" incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo y fenilpropilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C₁₋₆" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado» incluyen un grupo alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 3, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de estos 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 memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo halo alcoxi C₁₋₆" incluyen "grupo alcoxi C₁₋₆ halogenado" entre el "grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado" anterior.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquiltio C₁₋₆" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio y hexiltio.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado» incluyen un grupo alquiltio C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de estos incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio y hexiltio.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo" incluyen acetilo,

propanoílo, butanoílo, 2-metilpropanoílo, pentanoílo, 3-metilbutanoílo, 2-metilbutanoílo, 2,2-dimetilpropanoílo, hexanoílo y heptanoílo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo alquilo C_{1-6} -carbonilo opcionalmente halogenado» incluyen un grupo alquilo C_{1-6} -carbonilo que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de estos incluyen acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, propanoílo, butanoílo, pentanoílo y hexanoílo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcóxicarbonilo C_{1-6} " incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo y hexiloxycarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aril-carbonilo C_{6-14} " incluyen benzoilo, 1-naftoilo y 2-naftoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquil-carbonilo C_{7-16} " incluyen fenilacetilo y fenilpropionilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros" incluyen nicotinoílo, isonicotinoílo, tenoílo y furoílo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros» incluyen morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo y pirrolidinilcarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo mono- o di- C_{1-6} alquil-carbamoílo" incluyen metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo y N-etil-N-metilcarbamoílo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo mono- o di-alquilamino C_{1-6} opcionalmente sustituido» incluyen un grupo amino con uno o dos grupos alquilo C_{1-6} . La porción alquilo C_{1-6} del grupo amino puede tener opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo aralquilo C_{7-16} , un grupo alquil-carbonilo C_{1-6} , un grupo aril-carbonilo C_{6-14} , un grupo aralquil-carbonilo C_{7-16} , un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcóxi-carbonilo C_{1-6} , un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C_{1-6} , un grupo mono- o di-aralquil-carbamoilo C_{7-16} , un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} y un grupo arilsulfonilo C_{6-14} , cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo amino opcionalmente sustituido" incluyen un grupo amino que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo aralquilo C_{7-16} , un grupo alquil-carbonilo C_{1-6} , un grupo aril-carbonilo C_{6-14} , un grupo aralquil-carbonilo C_{7-16} , un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo

alcoxicarbonilo C_{1-6} , un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di- C_{1-6} alquil-carbamoilo, un grupo mono- o di- C_{7-16} aralquil-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} y un grupo arilsulfonilo C_{6-14} , cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A."

- 5 Los ejemplos preferibles del grupo amino opcionalmente sustituido incluyen un grupo amino, un grupo mono- o di-(alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado) amino (por ejemplo, metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo mono- o di- C_{2-6} alquenilamino (por ejemplo, dialilamino), un grupo mono- o di- C_{3-10} cicloalquilamino (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono- o di- C_{6-14} arilamino (por ejemplo, fenilamino), un grupo mono- o di- C_{7-16} aralquilamino (por ejemplo, bencilamino, dibencilamino), un grupo mono- o di-(alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado)-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propionilamino), un grupo mono- o di- C_{6-14} aril-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), un grupo mono- o di- C_{7-16} aralquil-carbonilamino (por ejemplo, bencilcarbonilamino), un grupo heterociclilcarbonilamino aromático de mono- o di-5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo heterociclilcarbonilamino no aromático de mono- o di-3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarbonilamino), un grupo mono- o di- C_{1-6} alcoxicarbonilamino (por ejemplo, terc-butoxicarbonilamino), un grupo heterociclilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono- o di- C_{1-6} alquil-carbamoil) amino (por ejemplo, metilcarbamoilamino), un grupo (mono- o di- C_{7-16} aralquil-carbamoil) amino (por ejemplo, bencilcarbamoilamino), un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo arilsulfonilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilamino), un grupo (alquil C_{1-6})(C_{1-6} alquil-carbonil) amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino) y un grupo (alquil C_{1-6})(C_{6-14} aril-carbonil) amino (por ejemplo, N-benzoil-N-metilamino).

En la presente memoria descriptiva, el «grupo hidroxilo» se refiere a $-OH$. En la presente memoria descriptiva, el «hidroxilo» y el «hidroxi» son iguales.

- 25 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros» incluyen un grupo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros, de entre un grupo cicloalquilo C_{3-10} , un grupo cicloalquenilo C_{3-10} , un grupo arilo C_{6-14} y un grupo heterocíclico (por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático o un grupo heterocíclico no aromático), como se describe en la presente.

- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo arilo C_{6-14} » incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «heterociclo» incluyen un heterociclo aromático y un heterociclo no aromático, cada uno de los cuales contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos que se seleccionan de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y combinaciones de estos.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «heterociclo aromático» incluyen un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (preferentemente de 5 a 10 miembros, más preferentemente de 5 a 6 miembros) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y combinaciones de estos. Los ejemplos del "heterociclo aromático" incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 o 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-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina y similares; y heterociclos aromáticos policíclicos condensados (preferentemente bicíclicos o tricíclicos) de 8 a 14 miembros tales como benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, benzotriazol, imidazopiridina, tienopiridina, fuopiridina, pirrolopiridina, pirazolopiridina, oxazolopiridina, tiazolopiridina, imidazopirazina, imidazopirimidina, tienopirimidina, fuopirimidina, pirrolopirimidina, pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, tiazolopirimidina, pirazolopirimidina, pirazolotriazina, nafto[2,3-b]tiofeno, fenoxatiina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, carbazol, β -carbolina, fenantridina, acridina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «heterociclo no aromático» incluyen un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente de 4 a 10 miembros, más preferentemente de 5 a 6 miembros) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y combinaciones de estos. Los ejemplos del "heterociclo no aromático" incluyen heterociclos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros tales como aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, oxazolina, oxazolidina, pirazolina, pirazolidina, tiazolina, tiazolidina, tetrahidroisotiazol, tetrahidrooxazol, tetrahidroisoxazol, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, dihidrotiopirano, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolina, tiomorfolina, azepano, diazepano, azepina, azocano, diazocano, oxepano y similares; y heterociclos no aromáticos policíclicos condensados (preferentemente bicíclicos o tricíclicos) de 9 a 14 miembros tales como dihidrobenzofurano, dihidrobencimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobencisotiazol, dihidronafto[2,3-b]tiofeno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, 4H-quinolizina, indolina, isoindolina, tetrahidrotieno[2,3-c]piridina, tetrahidrobenzazepina, tetrahidroquinoxalina, tetrahidrofenantridina, hexahidrofenotiazina, hexahidrofenoxazina, tetrahidroftalazina, tetrahidronaftiridina, tetrahidroquinazolina, tetrahidrocinolina, tetrahidrocarbazol, tetrahidro- β -carbolina, tetrahidroacridina, tetrahidrofenazina, tetrahidrotioxanteno, octahidroisoquinolina y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «heterocíclico que contiene nitrógeno de 3 a 7

miembros» incluyen un «grupo heterocíclico» de 3 a 7 miembros, como se describe en la presente, que contiene al menos un átomo de nitrógeno (por ejemplo, 1, 2, 3, etc.) como un átomo que constituye el anillo. En la presente memoria descriptiva, 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, cada uno de los cuales tiene opcionalmente " 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ 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 hidrocarburo-sulfonilo, un grupo heterocicilsulfonilo, un grupo hidrocarburo-sulfinilo y un grupo heterocicilsulfinilo.

En la presente, el grupo hidrocarburo-sulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo hidrocarburo, el grupo heterocicilsulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo heterocíclico, el grupo hidrocarburo-sulfinilo significa un grupo sulfinilo unido a un grupo hidrocarburo y el grupo heterocicilsulfinilo significa un grupo sulfinilo unido a un grupo heterocíclico.

Los ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo alquil-carbonilo C₁₋₆, un grupo alquenil-carbonilo C₂₋₆ (por ejemplo, crotonoilo), un grupo cicloalquil-carbonilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), un grupo cicloalquenil-carbonilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, 2-ciclohexenocarbonilo), un grupo aril-carbonilo C₆₋₁₄, un grupo aralquil-carbonilo C₇₋₁₆, un grupo heterocicilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterocicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆, un grupo ariloxicarbonilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxicarbonilo, naftiloxicarbonilo), un grupo aralquioxicarbonilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-carbamoilo, un grupo mono- o di-C₂₋₆ alquenil-carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono- o di-C₃₋₁₀ cicloalquil-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo), un grupo mono- o di-C₆₋₁₄ aril-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono- o di-C₇₋₁₆ aralquil-carbamoilo, un grupo heterocicilcarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo), un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-C₂₋₆ alquenil-tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-C₃₋₁₀ cicloalquil-tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-C₆₋₁₄ aril-tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-C₇₋₁₆ aralquil-tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo heterociciltiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo), un grupo

sulfinio, un grupo C₁₋₆ alquilsulfinilo (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo), un grupo sulfo, un grupo C₁₋₆ alquilsulfonilo, un grupo C₆₋₁₄ arilsulfonilo, un grupo fosfeno y un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquifosfeno (por ejemplo, dimetilfosfeno, dietilfosfeno, diisopropilfosfeno, dibutilfosfeno).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros" incluyen nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo y furoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros» incluyen morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo y pirrolidinilcarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil-carbonilo C₁₋₆, un grupo aril-carbonilo C₆₋₁₄, un grupo aralquil-carbonilo C₇₋₁₆, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-carbamoilo y un grupo mono- o di-C₇₋₁₆ aralquil-carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A." Los ejemplos preferibles del grupo carbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-carbamoilo, un grupo mono- o di-C₂₋₆ alquenil-carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono- o di-C₃₋₁₀ cicloalquil-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclohexilcarbamoilo), un grupo mono- o di-C₆₋₁₄ aril-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono- o di-C₇₋₁₆ aralquil-carbamoilo, un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-carbonil-carbamoilo (por ejemplo, acetilcarbamoilo, propionilcarbamoilo), un grupo mono- o di-C₆₋₁₄ aril-carbonil-carbamoilo (por ejemplo, benzoilcarbamoilo) y un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo).

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

Los ejemplos preferibles del grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo, dimiltiocarbamoilo, dietiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-C₂₋₆ alquenil-

tiocarbamoílo (por ejemplo, dialiltiocarbamoílo), un grupo mono- o di- C_{3-10} cicloalquil-tiocarbamoílo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoílo, ciclohexiltiocarbamoílo), un grupo mono- o di- C_{6-14} aril-tiocarbamoílo (por ejemplo, feniltiocarbamoílo), un grupo mono- o di- C_{7-16} aralquil-tiocarbamoílo (por ejemplo, benciltiocarbamoílo, fenetiltiocarbamoílo), un grupo mono- o di- C_{1-6} alquil-carbonil-tiocarbamoílo (por ejemplo, acetiltiocarbamoílo, propioniltiocarbamoílo), un grupo mono- o di- C_{6-14} aril-carbonil-tiocarbamoílo (por ejemplo, benzoiltiocarbamoílo) y un grupo heterociciltiocarbamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoílo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sulfamoílo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfamoílo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo aralquilo C_{7-16} , un grupo alquil-carbonilo C_{1-6} , un grupo aril-carbonilo C_{6-14} , un grupo aralquil-carbonilo C_{7-16} , un grupo heterocicilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterocicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxicarbonilo C_{1-6} , un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoílo, un grupo mono- o di- C_{1-6} alquil-carbamoílo y un grupo mono- o di- C_{7-16} aralquil-carbamoílo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A."

Los ejemplos preferibles del grupo sulfamoílo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfamoílo, un grupo mono- o di- C_{1-6} alquil-sulfamoílo (por ejemplo, metilsulfamoílo, etilsulfamoílo, dimetilsulfamoílo, dietilsulfamoílo, N-etil-N-metilsulfamoílo), un grupo mono- o di- C_{2-6} alquenil-sulfamoílo (por ejemplo, dialilsulfamoílo), un grupo mono- o C_{3-10} di-cicloalquil-sulfamoílo (por ejemplo, ciclopropilsulfamoílo, ciclohexilsulfamoílo), un grupo mono- o di- C_{6-14} aril-sulfamoílo (por ejemplo, fenilsulfamoílo), un grupo mono- o di- C_{7-16} aralquil-sulfamoílo (por ejemplo, bencilsulfamoílo, fenetilsulfamoílo), un grupo mono- o di- C_{1-6} alquil-carbonil-sulfamoílo (por ejemplo, acetilsulfamoílo, propionilsulfamoílo), un grupo mono- o di- C_{6-14} aril-carbonil-sulfamoílo (por ejemplo, benzoilsulfamoílo) y un grupo heterocicilsulfamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfamoílo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidroxí opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidroxí que tiene opcionalmente "un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo aralquilo C_{7-16} , un grupo alquil-carbonilo C_{1-6} , un grupo aril-carbonilo C_{6-14} , un grupo aralquil-carbonilo C_{7-16} , un grupo heterocicilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterocicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxicarbonilo C_{1-6} , un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoílo, un grupo mono- o di- C_{1-6} alquil-carbamoílo, un grupo mono- o di- C_{7-16} aralquil-carbamoílo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} y un grupo arilsulfonilo C_{6-14} , cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A."

Los ejemplos preferibles del grupo hidroxí opcionalmente sustituido incluyen un grupo hidroxí, un grupo

alcoxi C₁₋₆, un grupo alqueniloxi C₂₋₆ (por ejemplo, aliloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-hexeniloxi), un grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclohexiloxi), un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi, naftiloxi), un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi), un grupo alquil-carboniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, pivaloiloxi), un grupo aril-carboniloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, benzoiloxi), un grupo aralquil-carboniloxi C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilcarboniloxi), un grupo heterociclicarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi), un grupo heterociclicarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarboniloxi), un grupo alcoxicarboniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, terc-butoxicarboniloxi), un grupo heterociclioxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiloxi), un grupo carbamoiloxi, un grupo alquil-carbamoiloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilcarbamoiloxi), un grupo aralquil-carbamoiloxi C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilcarbamoiloxi), un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi) y un grupo arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfoniloxi).

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

Los ejemplos preferibles del grupo sulfanilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfanilo (-SH), un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alqueniltio C₂₋₆ (por ejemplo, aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio), un grupo cicloalquiltio C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclohexiltio), un grupo ariltio C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniltio, naftiltio), un grupo aralquiltio C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciltio, fenetiltio), un grupo alquilcarboniltio C₁₋₆ (por ejemplo, acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, pivaloiltio), un grupo arilcarboniltio C₆₋₁₄ (por ejemplo, benzoiltio), un grupo heterocicliiltio aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltio) y un grupo tío halogenado (por ejemplo, pentafluorotio).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo sililo opcionalmente sustituido» incluyen un grupo sililo que tiene opcionalmente «1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄ y un grupo aralquilo C₇₋₁₆, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A».

Los ejemplos preferibles del grupo sililo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tri-C₁₋₆ alquilsililo (por ejemplo, trimetilsililo, terc-butil(dimetil)sililo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "anillo de hidrocarburo" incluyen un anillo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄, cicloalcano C₃₋₁₀ y cicloalqueno C₃₋₁₀.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo mono- o di-C₇₋₁₆ aralquil-carbamoílo" incluyen bencilcarbamoílo y fenetilcarbamoílo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado» incluyen un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de estos incluyen metilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluorobutilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidrocarburo" (que incluye "grupo hidrocarburo" de "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido") incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo alquinilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄ y un grupo aralquilo C₇₋₁₆.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo heterocíclico» (que incluye «grupo heterocíclico» o «grupo heterocíclico opcionalmente sustituido») incluyen (i) un grupo heterocíclico aromático, (ii) un grupo heterocíclico no aromático y (iii) un grupo heterocíclico con puente de 7 a 10 miembros, cada uno de los cuales contiene, como un átomo que constituye el 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 memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo heterocíclico aromático» (que incluye «grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros») incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (preferentemente de 5 a 10 miembros) que contiene, como átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 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 o 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 policíclicos fusionados (preferentemente bi- o tricíclicos) de 8 a 14 miembros tales como benzotiofenilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, 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, naftiridinilo, quinoxalinilo,

quinazolinilo, cinolinilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo heterocíclico no aromático» (que incluye «grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros») incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente de 4 a 10 miembros) que contiene, como un átomo que constituye el 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 no aromático" incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros tales como aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisooxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, azepinilo, oxepanilo, azocanilo, diazocanilo y similares; y Grupos heterocíclicos no aromáticos policíclicos condensados de 9 a 14 miembros (preferentemente bi- o tricíclicos) tales como dihidrobenzofuranilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobencisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, 4H-quinolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidrofenantridinilo, hexahidrofenotiazinilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidroftalazinilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrocinolinilo, tetrahidrocarbazolilo, tetrahidro- β -carbolinilo, tetrahidroacrildinilo, tetrahidrofenazinilo, tetrahidrotioxantenilo, octahidroisoquinolilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros" incluyen quinuclidinilo y 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno" incluyen un "grupo heterocíclico" que contiene al menos un átomo de nitrógeno como un átomo que constituye el anillo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo heterocíclico opcionalmente sustituido» incluyen un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente.

El número de sustituyentes en el «grupo heterocíclico opcionalmente sustituido» es, por ejemplo, de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "anillo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄" incluyen

benceno y naftaleno.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "cicloalcano C₃₋₁₀" incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "cicloalqueno C₃₋₁₀" incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «heterociclo que contiene nitrógeno» incluyen un heterociclo que contiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo que constituye el anillo, de entre el «heterociclo».

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros» incluyen un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 4 a 6 miembros. Los ejemplos específicos de estos incluyen oxetanilo, furilo, pirazolilo, piridilo y pirimidinilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «anillo» incluyen «anillo de hidrocarburo» y «heterociclo».

En la presente memoria descriptiva, determinados restos pueden estar «opcionalmente sustituidos», lo que significa que el grupo tiene opcionalmente sustituyentes que se seleccionan del siguiente grupo de sustituyentes A.

[Grupo sustituyente A]

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo nitro,
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo oxo,
- (5) un grupo hidroxilo,
- (6) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- (7) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi, naftoxi),
- (8) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi),
- (9) un grupo heterociclilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilo),
- (10) un grupo heterociclilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperidinilo),
- (11) un grupo alquil-carbonilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoxi, propanoilo),
- (12) un grupo aril-carbonilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo),
- (13) un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, butóxicarbonilo),
- (14) un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo),

- (15) un grupo aril-carbamoiloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi),
- (16) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi),
- (17) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo),
- 5 (18) un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi),
- (19) un grupo arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fenilsulfoniloxi, toluenosulfoniloxi),
- (20) un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- 10 (21) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,
- (22) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,
- (23) un grupo formilo,
- (24) un grupo carboxi,
- (25) un grupo alquil-carbonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- 15 (26) un grupo aril-carbonilo C₆₋₁₄,
- (27) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros,
- (28) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
- (29) un grupo alcoxi-carbonilo C₁₋₆,
- (30) un grupo ariloxycarbonilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxycarbonilo, 1-naftiloxycarbonilo, 2-naftiloxycarbonilo),
- 20 (31) un grupo aralquiloxy-carbonilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxy-carbonilo, fenetiloxycarbonilo),
- (32) un grupo carbamoilo,
- (33) un grupo tiocarbamoilo,
- (34) un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-carbamoílo,
- (35) un grupo aril-carbamoílo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilcarbamoílo),
- 25 (36) un grupo heterociclilcarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo, tienilcarbamoilo),
- (37) un grupo heterociclilcarbamoilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbamoilo, piperidinilcarbamoilo),
- (38) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- 30 (39) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄,
- (40) un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
- (41) un grupo alquilsulfinilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- (42) un grupo arilsulfinilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo),
- (43) un grupo heterociclilsulfinilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfinilo, tienilsulfinilo),

- (44) un grupo amino,
- (45) un grupo mono o di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
- (46) un grupo mono- o di- C_{6-14} arilamino (por ejemplo, fenilamino),
- 5 (47) un grupo heterociclicilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino),
- (48) un grupo aralquilamino C_{7-16} (por ejemplo, bencilamino),
- (49) un grupo formilamino,
- (50) un grupo alquilo C_{1-6} -carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
- (51) un grupo (alquil C_{1-6})(alquilo C_{1-6} -carbonil) amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino),
- 10 (52) un grupo aril-carbonilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
- (53) un grupo alcóxicarbonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metóxicarbonilamino, etóxicarbonilamino, propóxicarbonilamino, butóxicarbonilamino, terc-butoxicarbonilamino),
- (54) un grupo aralquiloxi-carbonilamino C_{7-16} (por ejemplo, bencilóxicarbonilamino),
- (55) un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),
- 15 (56) un grupo arilsulfonilamino C_{6-14} opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fenilsulfonilamino, toluenosulfonilamino),
- (57) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado,
- (58) un grupo alqueno C_{2-6} ,
- (59) un grupo alquino C_{2-6} ,
- 20 (60) un grupo cicloalquilo C_{3-10} ,
- (61) un grupo cicloalqueno C_{3-10} , y
- (62) un grupo arilo C_{6-14} .

En algunos aspectos, los ejemplos del "sustituyente" incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, 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 hidróxido opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido y un grupo sililo opcionalmente sustituido.

El número de los sustituyentes mencionados anteriormente es, por ejemplo, de 1 a 5 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5), preferentemente de 1 a 3 (por ejemplo, 1, 2 o 3). Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

La definición de cada símbolo en el compuesto (I) se explica en detalle.

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o un grupo mono- o di-alquilamino C_{1-6} opcionalmente sustituido.

En algunos aspectos, R^1 es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

5 (ii) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi), y

(iii) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo),

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo), o

(3) un grupo mono o di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, dimetilamino).

En algunos aspectos, R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo), un grupo cicloalquilo C_{3-10}

10 (preferentemente un grupo cicloalquilo C_{3-6} , por ejemplo, ciclopropilo) o un grupo mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino).

En algunos aspectos, R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) o un grupo mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino).

En algunos aspectos, R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo).

15 R^2 y R^3 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. De manera alternativa, cuando r es 0, entonces R^2 y R^3 pueden tomarse juntos entre sí para formar un enlace. Alternativamente, cuando X^{10} es R^{15} , entonces R^3 puede tomarse junto con R^{15} para formar un enlace.

En algunos aspectos, R^2 y R^3 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo

20 C_{1-6} (por ejemplo, metilo), o

cuando r es 0, entonces R^2 y R^3 pueden tomarse juntos para formar un enlace, o

cuando X^{10} es R^{15} , entonces R^3 se toma junto con R^{15} para formar un enlace.

En algunos aspectos, R^2 y R^3 son cada uno un átomo de hidrógeno, o

cuando r es 0, entonces R^2 y R^3 pueden tomarse juntos para formar un enlace, o

25 cuando X^{10} es R^{15} , entonces R^3 se toma junto con R^{15} para formar un enlace.

En algunos aspectos, en caso de que X^{10} sea N,

R^2 y R^3 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o

cuando r es 0, entonces R^2 y R^3 pueden tomarse juntos para formar un enlace.

En algunos aspectos, en caso de que X^{10} sea N,

30 R^2 y R^3 son cada uno un átomo de hidrógeno, o

cuando r es 0, entonces R^2 y R^3 pueden tomarse juntos para formar un enlace.

En caso de que R^2 y R^3 se tomen juntos para formar un enlace, el anillo que contiene X^8 , X^9 y X^{10} incluye un doble enlace entre los carbonos unidos a R^2 y R^3 .

R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6}

opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo.

En algunos aspectos, R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, etoxi) o un grupo hidroxilo.

En algunos aspectos, R^4 es un átomo de hidrógeno.

5 R^5 es un grupo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

En algunos aspectos, R^5 es fenilo, pirazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, piperidilo o ciclobutilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, etc.) sustituyentes que se seleccionan independientemente de un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), un grupo haloalquilo (C_{1-6}) (por ejemplo, trifluorometilo) y
10 un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi).

En algunos aspectos, R^5 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (por ejemplo, 1, 2, 3, etc.) átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

En algunos aspectos, R^5 es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 (por ejemplo, 1, 2, 3, etc.) átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

15 En algunos aspectos, R^5 es un grupo fenilo sustituido con 2 o 3 átomos de flúor (por ejemplo, 2,6- sustituido o 2,4,6-sustituido).

En algunos aspectos, R^5 es un grupo fenilo sustituido con 3 átomos de flúor (por ejemplo, 2,4,6-sustituido).

R^6 y R^7 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

20 En algunos aspectos, R^6 y R^7 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En algunos aspectos, R^6 y R^7 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

25 En algunos aspectos, R^6 y R^7 son cada uno un átomo de hidrógeno, o cada uno un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

En algunos aspectos, R^6 y R^7 son cada uno un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

El subíndice "m" es 0 (formando un anillo de 5 o 6 miembros) o 1 (formando un anillo de 6 o 7 miembros) con "q".

El subíndice "q" es 1 (formando un anillo de 5 o 6 miembros) o 2 (formando un anillo de 6 o 7 miembros)
30 con "m".

En algunos aspectos, m es 0; y q es 1 para formar un anillo de 5 miembros.

En algunos aspectos, m es 1; y q es 1 para formar un anillo de 6 miembros.

El subíndice "r" es 0 (formando un anillo de 5 miembros) o 1 (formando un anillo de 6 miembros).

En algunos aspectos, la combinación de m, q y r es m es 0; q es 1; y r es 0.

En algunos aspectos, la combinación de m, q y r es m es 1; q es 1; y r es 0.

En algunos aspectos, la combinación de m, q y r es m es 0; q es 1; y r es 1.

En algunos aspectos, la combinación de m, q y r es m es 0; q es 2; y r es 0.

5 X^1 es NR^8 o CR^9 , en donde R^8 está ausente (es decir, =N-) o se selecciona de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y R^9 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo hidroxí.

10 En algunos aspectos, X^1 es NR^8 donde R^8 está ausente (es decir, =N-), o un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En algunos aspectos, X^1 es NR^8 en donde R^8 está ausente (es decir, =N-).

En algunos aspectos, X^1 es CR^9 en donde R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

15 X^2 es O, NR^{10} o S, en donde R^{10} está ausente (es decir, =N-) o se selecciona de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

En algunos aspectos, X^2 es O.

En algunos aspectos, X^2 es NR^{10} en donde R^{10} está ausente, o un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En algunos aspectos, X^2 es S.

X^3 y X^4 son (i) ambos C, o (ii) uno de X^3 y X^4 es N y el otro es C.

20 En algunos aspectos, X^3 y X^4 son ambos C.

En algunos aspectos, X^3 es N y X^4 es C.

En algunos aspectos, X^3 es C y X^4 es N.

25 X^5 es CR^{11} o N, en donde R^{11} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo hidroxí.

En algunos aspectos, X^5 es N.

En algunos aspectos, X^5 es CR^{11} , donde R^{11} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

30 En algunos aspectos, X^5 es CR^{11} o N, donde R^{11} es un átomo de hidrógeno.

X^6 es CR^{12} , en donde R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo hidroxí.

En algunos aspectos, R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo), un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo), un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo), un grupo cicloalquilo C_{3-6} alcoxi (C_{1-6}) (por ejemplo, ciclopropilmetoxi), un grupo halo alquilo (C_{1-6}) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo), un grupo halo alcoxi (C_{1-6}) (por ejemplo, difluorometoxi, trifluorometoxi), un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo (C_{1-6}) (por ejemplo, metoximetilo), un grupo azetidinilo, un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi), un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo alquilo (C_{1-6}) (por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo);

En algunos aspectos, R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro o un átomo de flúor).

10 En algunos aspectos, R^{12} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

X^7 es CR^{13} o N, en donde R^{13} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo.

En algunos aspectos, X^7 es N.

En algunos aspectos, X^7 es CR^{13} , donde R^{13} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro).

20 En algunos aspectos, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 y X^7 se seleccionan para formar un sistema de anillo que es pirazolopiridina, 1,2-benzoxazol, indazol, imidazolopiridina, 1,2-benzotiazol, [1,2]oxazol[4,5-c]piridina, isooxazol[5,4-b]piridina o isotiazol[5,4-b]piridina.

25 En estos aspectos, R^9 , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo), un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo), un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo), un grupo cicloalquilo C_{3-6} alcoxi (C_{1-6}) (por ejemplo, ciclopropilmetoxi), un grupo halo alquilo (C_{1-6}) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo), un grupo halo alcoxi (C_{1-6}) (por ejemplo, difluorometoxi, trifluorometoxi), un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo (C_{1-6}) (por ejemplo, metoximetilo), un grupo azetidinilo, un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi), un grupo hidroxilo y un grupo hidroxilo alquilo (C_{1-6}) (por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo); y

30 R^8 y R^{10} están cada uno independientemente ausentes (es decir, =N-), o se seleccionan de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En algunos aspectos,

X^1 es NR^8 en donde R^8 está ausente (es decir, =N-);

X^2 es O;

X^3 y X^4 son ambos C;

X^5 es CR^{11} o N, en donde R^{11} es un átomo de hidrógeno;

X^6 es CR^{12} , donde R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro o un átomo de flúor); y

- 5 X^7 es CR^{13} , donde R^{13} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor). En algunos aspectos, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 y X^7 se seleccionan para formar un sistema de anillos que es uno de:

(i) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es O; X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ;

(ii) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es O, X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es N, X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ;

- 10 (iii) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es O, X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es N;

(iv) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es S, X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es N, X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ;

(v) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es S; X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ;

(vi) X^1 es NR^8 y X^2 es NR^{10} , y uno de R^8 y R^{10} está ausente y el otro de R^8 y R^{10} es un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ;

- 15 (vii) X^1 es CR^9 , X^2 es NR^{10} y R^{10} está ausente, X^3 es N, X^4 es C, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ; y

(viii) X^1 es CR^9 , X^2 es NR^{10} y R^{10} está ausente, X^3 es C, X^4 es N, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} .

En algunos aspectos, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 y X^7 se seleccionan para formar un sistema de anillos que es uno de:

(i) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es O; X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} ; y

- 20 (ii) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es O, X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es N, X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} .

En algunos aspectos, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 y X^7 se seleccionan para formar un sistema de anillos que (i) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es O; X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es CR^{11} , X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} .

En algunos aspectos, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 y X^7 se seleccionan para formar un sistema de anillos que (i) X^1 es NR^8 y R^8 está ausente, X^2 es O; X^3 y X^4 son ambos C, X^5 es CH, X^6 es CR^{12} y X^7 es CR^{13} .

- 25 En estos aspectos, R^9 , R^{11} , R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente seleccionados de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo), un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo), un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo), un grupo cicloalquilo C_{3-6} alcoxi (C_{1-6}) (por ejemplo, ciclopropilmetoxi), un grupo halo alquilo (C_{1-6}) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo), un grupo halo alcoxi (C_{1-6}) (por ejemplo, difluorometoxi, trifluorometoxi), un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo (C_{1-6}) (por ejemplo, metoximetilo), un grupo azetidínico, un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi), un grupo hidroxilo y un grupo hidroxilo alquilo (C_{1-6}) (por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo)

X^8 es CR^{14} o N, en donde R^{14} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

En algunos aspectos, X^8 es N.

En algunos aspectos, X^8 es CR^{14} , donde R^{14} es un átomo de hidrógeno.

X^9 es CR^2 o N, en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cuando r es 0, entonces R^2 puede tomarse junto con R^3 para formar un enlace.

- 5 En algunos aspectos, X^9 es CR^2 en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), o cuando r es 0, entonces R^2 puede tomarse junto con R^3 para formar un enlace.

En algunos aspectos, X^9 es CR^2 en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, o cuando r es 0, entonces R^2 puede tomarse junto con R^3 para formar un enlace.

En algunos aspectos, X^9 es CR^2 , donde R^2 es un átomo de hidrógeno.

- 10 En algunos aspectos, X^9 es CR^2 , r es 0 y R^2 se toma junto con R^3 para formar un enlace.

En algunos aspectos, X^9 es N.

X^{10} es CR^{15} o N, en donde R^{15} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o R^{15} puede tomarse junto con R^3 para formar un enlace.

En algunos aspectos, X^{10} es N.

- 15 En algunos aspectos, X^{10} es CR^{15} , donde R^{15} se toma junto con R^3 para formar un enlace.

En algunos aspectos,

X^8 es N;

X^9 es CR^2 en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, o cuando r es 0, entonces R^2 puede tomarse junto con R^3 para formar un enlace; y

- 20 X^{10} es N.

En algunos aspectos,

X^8 es N;

X^9 es CR^2 en donde R^2 es un átomo de hidrógeno; y

X^{10} es N.

- 25 En algunos aspectos,

X^8 es N;

X^9 es CR^2 en donde r es 0 y R^2 se toma junto con R^3 para formar un enlace; y

X^{10} es N.

En algunos aspectos, X^8 , X^9 , X^{10} , m , q y r se seleccionan para formar un sistema de anillos que es uno de:

- 30 (i) X^8 es N, X^9 es CR^2 , X^{10} es N, m es 0, q es 1 y r es 0;
 (ii) X^8 es N, X^9 es CR^2 , X^{10} es N, m es 1, q es 1 y r es 0;
 (iii) X^8 es N, X^9 es CR^2 , X^{10} es N, m es 0, q es 1 y r es 1;
 (iv) X^8 es N, X^9 es N, X^{10} es CR^{15} , m es 0, q es 1 y r es 0;
 (v) X^8 es CR^{14} , X^9 es CR^2 , X^{10} es N, m es 0, q es 1 y r es 0; y

(vi) X^8 es N, X^9 es CR^2 , X^{10} es N, m es 0, q es 2 y r es 0.

En algunos aspectos, X^8 , X^9 , X^{10} , m, q y r se seleccionan para formar un sistema de anillos que es uno de:

(i) X^8 es N, X^9 es CR^2 , X^{10} es N, m es 0, q es 1 y r es 0; y

(iii) X^8 es N, X^9 es CR^2 , X^{10} es N, m es 0, q es 1 y r es 1.

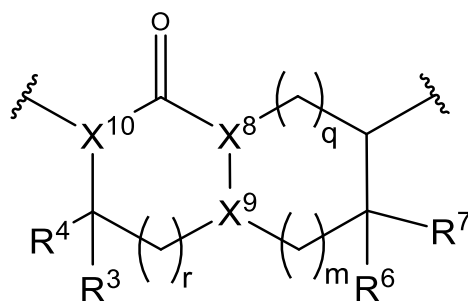
5 En estos aspectos,

R^2 es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), o cuando r es 0, entonces R^2 se puede tomar junto con R^3 para formar un enlace;

R^{14} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; y

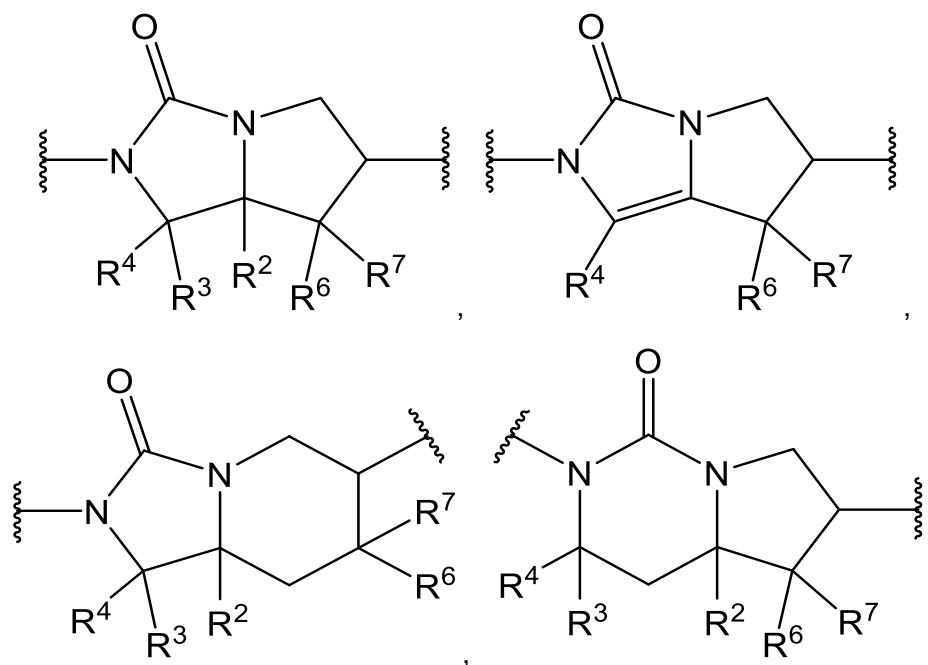
R^{15} se toma junto con R^3 para formar un enlace;

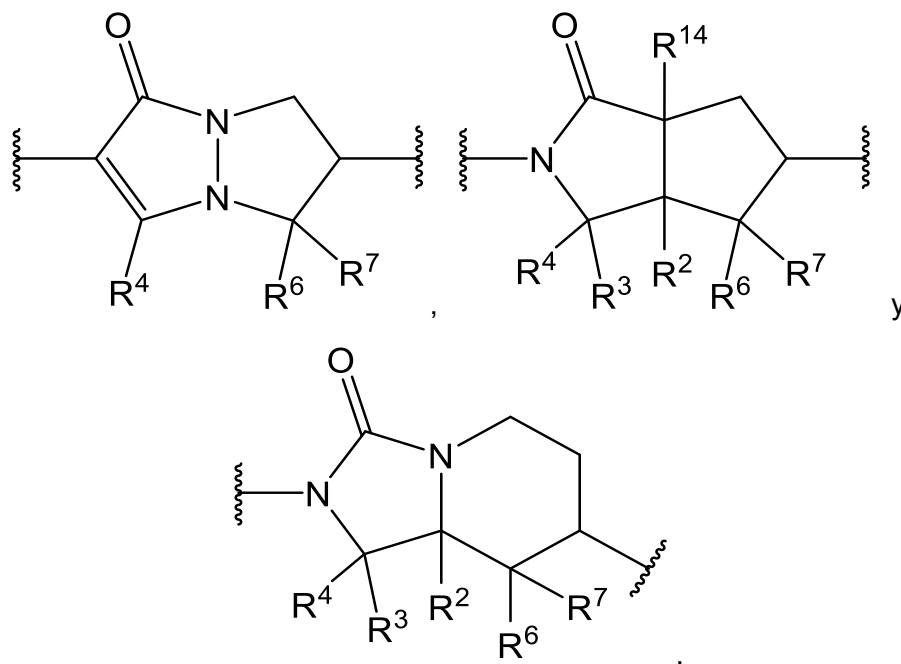
10 En algunos aspectos, la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en donde cada símbolo es como se definió anteriormente,

es una de las estructuras parciales representadas por las siguientes fórmulas:





en donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

En algunos aspectos del compuesto (I),

R^1 es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(ii) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi), y

(iii) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo),

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo), o

(3) un grupo mono o di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, dimetilamino);

R^2 y R^3 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), o

cuando r es 0, entonces R^2 y R^3 pueden tomarse juntos para formar un enlace, o

cuando X^{10} es CR^{15} , entonces R^3 se toma junto con R^{15} para formar un enlace;

R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, etoxi) o un grupo hidroxilo;

R^5 es fenilo, pirazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, piperidilo o ciclobutilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, etc.) sustituyentes que se seleccionan independientemente de un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), un grupo haloalquilo (C_{1-6}) (por ejemplo, trifluorometilo) y un grupo alcoxi

C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi);

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ se seleccionan para formar un sistema de anillos que es uno de:

- 5 (i) X¹ es NR⁸ y R⁸ está ausente, X² es O; X³ y X⁴ son ambos C, X⁵ es CR¹¹, X⁶ es CR¹² y X⁷ es CR¹³;
 - (ii) X¹ es NR⁸ y R⁸ está ausente, X² es O, X³ y X⁴ son ambos C, X⁵ es N, X⁶ es CR¹² y X⁷ es CR¹³;
 - (iii) X¹ es NR⁸ y R⁸ está ausente, X² es O, X³ y X⁴ son ambos C, X⁵ es CR¹¹, X⁶ es CR¹² y X⁷ es N;
 - (iv) X¹ es NR⁸ y R⁸ está ausente, X² es S, X³ y X⁴ son ambos C, X⁵ es N, X⁶ es CR¹² y X⁷ es CR¹³;
 - (v) X¹ es NR⁸ y R⁸ está ausente, X² es S; X³ y X⁴ son ambos C, X⁵ es CR¹¹, X⁶ es CR¹² y X⁷ es CR¹³;
 - 10 (vi) X¹ es NR⁸ y X² es NR¹⁰, y uno de R⁸ y R¹⁰ está ausente y el otro de R⁸ y R¹⁰ es un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), X³ y X⁴ son ambos C, X⁵ es CR¹¹, X⁶ es CR¹² y X⁷ es CR¹³;
 - (vii) X¹ es CR⁹, X² es NR¹⁰ y R¹⁰ está ausente, X³ es N, X⁴ es C, X⁵ es CR¹¹, X⁶ es CR¹² y X⁷ es CR¹³; y
 - (viii) X¹ es CR⁹, X² es NR¹⁰ y R¹⁰ está ausente, X³ es C, X⁴ es N, X⁵ es CR¹¹, X⁶ es CR¹² y X⁷ es CR¹³;
- X⁸, X⁹, X¹⁰, m, q y r se seleccionan para formar un sistema de anillos que es uno de:

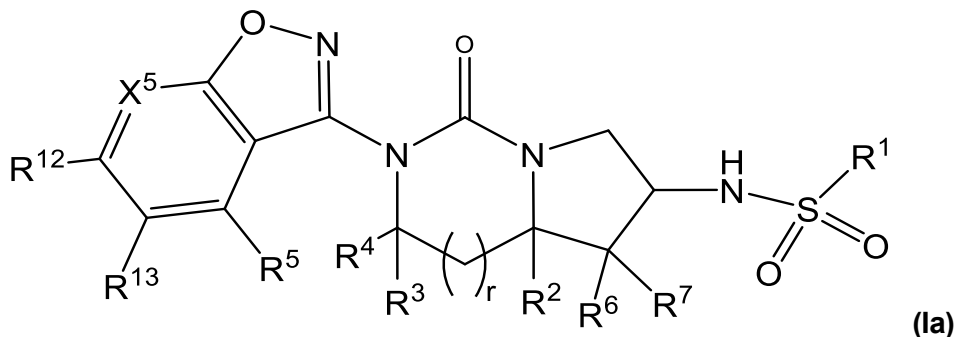
- 15 (i) X⁸ es N, X⁹ es CR², X¹⁰ es N, m es 0, q es 1 y r es 0;
- (ii) X⁸ es N, X⁹ es CR², X¹⁰ es N, m es 1, q es 1 y r es 0;
- (iii) X⁸ es N, X⁹ es CR², X¹⁰ es N, m es 0, q es 1 y r es 1;
- (iv) X⁸ es N, X⁹ es N, X¹⁰ es CR¹⁵, m es 0, q es 1 y r es 0;
- (v) X⁸ es CR¹⁴, X⁹ es CR², X¹⁰ es N, m es 0, q es 1 y r es 0; y
- 20 (vi) X⁸ es N, X⁹ es CR², X¹⁰ es N, m es 0, q es 2 y r es 0;

R⁹, R¹¹, R¹² y R¹³ son cada uno independientemente seleccionados de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo), un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo), un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo), un grupo cicloalquilo C₃₋₆ alcoxi (C₁₋₆) (por ejemplo, ciclopropilmetoxi), un grupo halo alquilo (C₁₋₆) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo), un grupo halo alcoxi (C₁₋₆) (por ejemplo, difluorometoxi, trifluorometoxi), un grupo alcoxi C₁₋₆ alquilo (C₁₋₆) (por ejemplo, metoximetilo), un grupo azetidino, un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi), un grupo hidroxilo y un grupo hidroxilo alquilo (C₁₋₆) (por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo); y

R¹⁴ es un átomo de hidrógeno; y

R¹⁵ se toma junto con R³ para formar un enlace.

- 30 En algunos aspectos, el compuesto (I) se representa por la fórmula (Ia):



en donde

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo), un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (preferentemente un grupo cicloalquilo C₃₋₆, por ejemplo, ciclopropilo) o un grupo mono-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino);
r es 0 o 1;

R² y R³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o
cuando r es 0, entonces R² y R³ pueden tomarse juntos para formar un enlace;

R⁴ es un átomo de hidrógeno;

R⁵ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (por ejemplo, 1, 2, 3, etc.) átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

X⁵ es CH o N; y

R¹² y R¹³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro);
o una sal de este (a veces denominado compuesto (Ia)).

En algunos aspectos del compuesto (Ia),

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo);

r es 0 o 1;

R² y R³ son cada uno un átomo de hidrógeno, o
cuando r es 0, entonces R² y R³ pueden tomarse juntos para formar un enlace;

R⁴ es un átomo de hidrógeno;

R⁵ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 (por ejemplo, 1, 2, 3, etc.) átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

R⁶ y R⁷ son cada uno un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

X⁵ es CH; y

R¹² y R¹³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).



10 R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo mono o dialquilamino C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R² y R³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o

R^2 y R^3 se toman juntos entre sí para formar un enlace;

15 R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo;

R⁵ es un grupo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

20 mes 0 o 1;

q es 1 o 2;

X^1 es NR^8 o CR^9 ;

 X^2 es O, NR^{10} o S;

X^3 y X^4 son ambos C, o uno de X^3 y X^4 es N y el otro es C;

25 X^5 es CR^{11} o N ;

 X^6 es CR^{12} ; X^7 es CR^{13} o N;

R⁹, R¹¹, R¹² y R¹³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo; y

R⁸ y R¹⁰ están cada uno independientemente ausentes, o se seleccionan de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

o una sal de este (a veces denominado compuesto (lb)).

En algunos aspectos del compuesto (Ib),

R¹ es

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de

5 (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(ii) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), y

(iii) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo),

(2) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo), o

(3) un grupo mono o di-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, dimetilamino);

10 R² y R³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), o R² y R³ se toman juntos entre sí para formar un enlace;

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, etoxi) o un grupo hidroxilo;

R⁵ es fenilo, pirazolilo, furilo, tienilo o tiazolilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con

15 uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), un grupo haloalquilo (C₁₋₆) (por ejemplo, trifluorometilo) y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi);

m es 0 o 1;

q es 1 o 2;

20 R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ se seleccionan para formar un sistema de anillos que es uno de:

(i) X¹ es NR⁸ y R⁸ está ausente, X² es O; X³ y X⁴ son ambos C, X⁵ es CR¹¹, X⁶ es CR¹² y X⁷ es CR¹³;

(ii) X¹ es NR⁸ y R⁸ está ausente, X² es O, X³ y X⁴ son ambos C, X⁵ es N, X⁶ es CR¹² y X⁷ es CR¹³;

25 (iii) X¹ es NR⁸ y R⁸ está ausente, X² es O, X³ y X⁴ son ambos C, X⁵ es CR¹¹, X⁶ es CR¹² y X⁷ es N;

(iv) X¹ es NR⁸ y R⁸ está ausente, X² es S, X³ y X⁴ son ambos C, X⁵ es N, X⁶ es CR¹² y X⁷ es CR¹³;

(v) X¹ es NR⁸ y R⁸ está ausente, X² es S; X³ y X⁴ son ambos C, X⁵ es CR¹¹, X⁶ es CR¹² y X⁷ es CR¹³;

(vi) X¹ es NR⁸ y X² es NR¹⁰, y uno de R⁸ y R¹⁰ está ausente y el otro de R⁸ y R¹⁰ es un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), X³ y X⁴ son ambos C, X⁵ es CR¹¹, X⁶ es CR¹² y X⁷ es CR¹³;

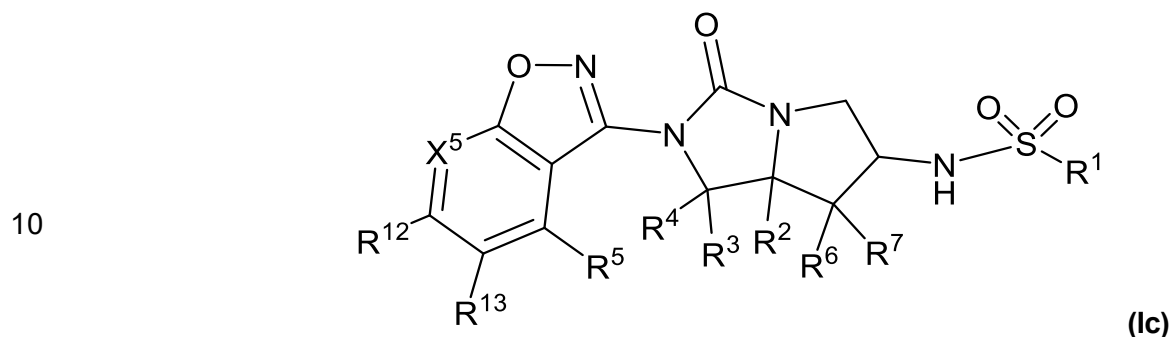
30 (vii) X¹ es CR⁹, X² es NR¹⁰ y R¹⁰ está ausente, X³ es N, X⁴ es C, X⁵ es CR¹¹, X⁶ es CR¹² y X⁷ es CR¹³; y

(viii) X¹ es CR⁹, X² es NR¹⁰ y R¹⁰ está ausente, X³ es C, X⁴ es N, X⁵ es CR¹¹, X⁶ es CR¹² y X⁷ es CR¹³; y

R⁹, R¹¹, R¹² y R¹³ son cada uno independientemente seleccionados de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo), un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo), un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo), un grupo cicloalquilo C₃₋₆

alcoxi (C₁₋₆) (por ejemplo, ciclopropilmetoxi), un grupo halo alquilo (C₁₋₆) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo), un grupo halo alcoxi (C₁₋₆) (por ejemplo, difluorometoxi, trifluorometoxi), un grupo alcoxi C₁₋₆ alquilo (C₁₋₆) (por ejemplo, metoximetilo), un grupo azetidino, un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi), un grupo hidroxilo y un grupo hidroxilo alquilo (C₁₋₆) (por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo).

5 En algunos aspectos, el compuesto (I) se representa por la fórmula (Ic):



en donde

15 R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) o un grupo mono-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino);

R² y R³ son cada uno un átomo de hidrógeno, o R² y R³ se toman juntos entre sí para formar un enlace;

R⁴ es un átomo de hidrógeno;

R⁵ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (por ejemplo, 1, 2, 3, etc.) átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

20 R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

X⁵ es CH o N; y

R¹² y R¹³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro);

25 o una sal de este (a veces denominado compuesto (Ic)).

En algunos aspectos del compuesto (Ic),

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo);

R² y R³ son cada uno un átomo de hidrógeno, o R² y R³ se toman juntos entre sí para formar un enlace;

R⁴ es un átomo de hidrógeno;

30 R⁵ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 (por ejemplo, 1, 2, 3, etc.) átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

R⁶ y R⁷ son cada uno un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

X⁵ es CH; y

R¹² y R¹³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo,

un átomo de flúor).

Los ejemplos ilustrativos del compuesto (I), que incluyen los compuestos (Ia), (Ib) y (Ic), incluyen los compuestos expuestos en los Ejemplos y la Tabla 1.

En algunos aspectos, la descripción proporciona un compuesto que se selecciona del grupo que consta de:

N-{(6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida;

N-{(6R)-7,7-difluoro-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida;

N-{(6R,7aR)-7,7-difluoro-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida;

N-{(6S,7aS)-2-[6-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida;

N-{(6R,7aR)-7,7-difluoro-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida;

N-{(6R)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida;

N-{(6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida;

N-{(4aR,6R)-5,5-difluoro-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrolol[1,2-c]pirimidin-6-il}etanosulfonamida;

N-{(4aR,6R)-2-[5,6-difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrolol[1,2-c]pirimidin-6-il}etanosulfonamida;

N-{(4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrolol[1,2-c]pirimidin-6-il}etanosulfonamida; y

N-{(6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida;

o una sal de este.

En algunos aspectos, la descripción proporciona un compuesto que es N-{(6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida o una sal de este.

En algunos aspectos, la descripción proporciona un compuesto que es N-{(6R)-7,7-difluoro-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida o una sal de este.

En algunos aspectos, la descripción proporciona un compuesto que es N-{(6R,7aR)-7,7-difluoro-3-oxo-2-

[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida o una sal de este.

En algunos aspectos, la descripción proporciona un compuesto que es N-{(6S,7aS)-2-[6-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida o una sal de este.

En algunos aspectos, la descripción proporciona un compuesto que es N-{(6R,7aR)-7,7-difluoro-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida o una sal de este.

En algunos aspectos, la descripción proporciona un compuesto que es N-{(6R)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida o una sal de este.

En algunos aspectos, la descripción proporciona un compuesto que es N-{(6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida o una sal de este.

En algunos aspectos, la descripción proporciona un compuesto que es N-{(4aR,6R)-5,5-difluoro-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}metanosulfonamida o una sal de este.

En algunos aspectos, la descripción proporciona un compuesto que es N-{(4aR,6R)-2-[5,6-difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}metanosulfonamida o una sal de este.

En algunos aspectos, la descripción proporciona un compuesto que es N-{(4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}metanosulfonamida o una sal de este.

En algunos aspectos, la descripción proporciona un compuesto que es N-{(6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida o una sal de este.

Como sal de un compuesto representado por la fórmula (I), se prefiere una sal farmacológicamente aceptable, y los ejemplos de dicha sal incluyen una sal con base inorgánica, una sal con base orgánica, una sal con ácido inorgánico, una sal con ácido orgánico, una sal con aminoácido básico o ácido y similares.

Los ejemplos de la sal con base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares, sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares, sal de aluminio, sal de amonio y similares.

Los ejemplos de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina[tris(hidroximetil)metilamina], terc-butilamina,

ciclohexilamina, bencilamina, dicitclohexilamina, *N,N*-dibenciletilendiamina y similares.

Los ejemplos de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

Los ejemplos de la sal con ácido orgánico incluyen 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 metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico y similares.

Los ejemplos de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares. Los ejemplos de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

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

El compuesto de materia prima y el reactivo utilizados y el compuesto obtenido en cada etapa en el siguiente método de producción pueden estar cada uno en forma de una sal, y los ejemplos de dicha sal incluyen aquellos similares a las sales del compuesto representado por la fórmula (I) y similares.

Cuando el compuesto obtenido en cada etapa es una forma libre, se puede convertir en la sal objetivo de acuerdo con un método conocido. Cuando el compuesto obtenido en cada etapa es una sal, se puede convertir en la forma libre objetivo o la otra sal de acuerdo con un método conocido.

El compuesto obtenido en cada etapa se puede utilizar directamente como la mezcla de reacción o como un producto bruto para la siguiente reacción. De manera alternativa, el compuesto obtenido en cada etapa se puede aislar y purificar a partir de una mezcla de reacción de acuerdo con un método conocido, por ejemplo, un medio de separación tal como concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción con solvente, destilación fraccionada, cromatografía en columna y similares.

Cuando el compuesto de materia prima y/o reactivo utilizado en cada etapa está disponible comercialmente, el producto disponible comercialmente también se puede usar directamente.

En la reacción en cada etapa, el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y solvente a utilizar. En general, el tiempo de reacción es de 1 min - 48 h, preferentemente de 10 min - 8 h, a menos que se especifique lo contrario.

En la reacción en cada etapa, la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y solvente a utilizar. En general, la temperatura de reacción es -78 °C - 300 °C, preferentemente -78 °C - 150 °C, a menos que se especifique lo contrario.

En la reacción en cada etapa, la presión varía dependiendo del tipo de reactivo y solvente a utilizar. En general, la presión es de 1 atm - 20 atm, preferentemente de 1 atm - 3 atm, a menos que se especifique lo contrario.

Un sintetizador de microondas, tal como Initiator+ fabricado por Biotage y similares, se puede utilizar para la reacción en cada etapa. Si bien la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y

solvente a usar, generalmente es temperatura ambiente - 300 °C, preferiblemente 50 °C - 250 °C, a menos que se especifique lo contrario. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y solvente a utilizar, generalmente es de 1 min - 48 h, preferentemente de 1 min - 8 h, a menos que se especifique lo contrario.

- 5 En la reacción en cada etapa, el reactivo se usa en una cantidad de 0,5 equivalentes – 20 equivalentes, preferentemente 0,8 equivalentes – 5 equivalentes, con respecto al sustrato, a menos que se especifique lo contrario. Cuando el reactivo se utiliza como un catalizador, el reactivo se utiliza en una cantidad de 0,001 equivalente – 1 equivalente, preferentemente 0,01 equivalente - 0,2 equivalente, con respecto al sustrato. Cuando el reactivo se utiliza como solvente de reacción, el reactivo se utiliza en una cantidad de
- 10 solvente.

A menos que se especifique lo contrario, la reacción en cada etapa se lleva a cabo sin solvente, o disolviendo o suspendiendo el compuesto de materia prima en un solvente adecuado. Los ejemplos del solvente incluyen los descritos en los Ejemplos y los siguientes solventes:

- alcoholes: metanol, etanol, alcohol *terc-butílico*, 2-metoxietanol y similares;
- 15 éteres: éter dietílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y similares;
- hidrocarburos aromáticos: clorobenceno, tolueno, xileno y similares;
- hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano y similares;
- amidas: *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona y similares;
- hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de carbono y similares;
- 20 nitrilos: acetonitrilo y similares;
- sulfóxidos: dimetilsulfóxido y similares;
- bases orgánicas aromáticas: piridina y similares;
- anhídridos: anhídrido acético y similares;
- ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares;
- 25 ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares;
- ésteres: acetato de etilo y similares;
- cetonas: acetona, metil etil cetona y similares; y
- agua.

- Los solventes mencionados anteriormente se pueden utilizar individualmente o en una mezcla de dos o
- 30 más tipos de estos en una proporción adecuada.

Cuando se utiliza una base para la reacción en cada etapa, los ejemplos de esta incluyen los descritos en los Ejemplos y las siguientes bases:

bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio 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 metálicos: etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares;

hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio y similares;

- 5 amidas metálicas: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares; y litio orgánico: n-butil-litio y similares.

Cuando se utiliza un ácido o un catalizador ácido para la reacción en cada etapa, los ejemplos de estos incluyen los descritos en los Ejemplos y los siguientes ácidos y catalizadores ácidos:

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

ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico y similares;

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

- 15 A menos que se especifique lo contrario, la reacción en cada etapa se lleva a cabo de acuerdo con un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Jikken Kagaku Kouza, 5^o Edición, vol.13-19 (Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol.14-15 (la Sociedad Química de Japón ed.); Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism and Essence, Revised Edition (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESIS
20 Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc.); Síntesis orgánica moderna en el laboratorio Una colección de procedimientos experimentales estándar (Jie Jack Li, UNIVERSIDAD DE OXFORD); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.1 -Vol.14 (Elsevier Japón); Aplicaciones estratégicas de reacciones nombradas en síntesis orgánica (traducido por Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, o similares, o un método descrito en los Ejemplos.

- 25 En cada etapa, la reacción de protección o desprotección de un grupo funcional se lleva a cabo de acuerdo con un método conocido, por ejemplo, un método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis, 4^o Ed", Wiley-Interscience, Inc., 2007 (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); "Protecting Groups 3^o Ed." Thieme, 2004 (P.J. Kocienski), o similares, o un método descrito en los Ejemplos.

- Los ejemplos del grupo protector para un grupo hidroxilo de un alcohol y similares y un grupo hidroxilo fenólico
30 incluyen, por ejemplo, grupos protectores de tipo éter tales como metoximetil éter, bencil éter, terc-butildimetilsilil éter, tetrahidropiranyl éter y similares; grupos protectores de tipo éster de carboxilato, tales como éster de acetato y similares; grupos protectores de tipo éster de sulfonato, tales como éster de metanosulfonato y similares; y grupos protectores de tipo éster de carbonato, tales como carbonato de terc-butilo y similares.

Los ejemplos del grupo protector para un grupo carbonilo de un aldehído incluyen, por ejemplo, grupos protectores de tipo acetal, tales como dimetilacetal y similares; y grupos protectores de tipo acetal cíclico, tales como 1,3-dioxano y similares.

5 Los ejemplos del grupo protector para un grupo carbonilo de una cetona incluyen, por ejemplo, grupos protectores de tipo cetel, tales como dimetilcetel y similares; grupos protectores de tipo cetel cíclico, tales como 1,3-dioxano y similares; grupos protectores de tipo oxima, tales como O-metiloxima y similares; y grupos protectores de tipo hidrazona, tales como N,N-dimetilhidrazona y similares.

10 Los ejemplos del grupo protector para un grupo carboxilo incluyen, por ejemplo, grupos protectores de tipo éster, tales como éster metílico y similares; y grupos protectores de tipo amida, tales como N,N-dimetilamida y similares.

Los ejemplos del grupo protector para un tiol incluyen, por ejemplo, grupos protectores de tipo éter, tales como tioéter de bencilo y similares; y grupos protectores de tipo éster, tales como éster de tioacetato, tiocarbonato, tiocarbamato y similares.

15 Los ejemplos del grupo protector para un grupo amino y un heterociclo aromático, tal como imidazol, pirrol, indol y similares, incluyen, por ejemplo, grupos protectores de tipo carbamato, tales como carbamato de bencilo y similares; grupos protectores de tipo amida, tales como acetamida y similares; grupos protectores de tipo alquilamina, tales como N-trifenilmetilamina y similares; y grupos protectores de tipo sulfonamida, tales como metanosulfonamida y similares.

20 Los grupos protectores se pueden eliminar de acuerdo con un método conocido, por ejemplo, mediante el empleo de un método que utiliza ácido, base, rayos ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialkilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo) y similares, un método de reducción y similares.

25 Cuando se lleva a cabo una reacción de reducción en cada etapa, los ejemplos del agente reductor a usar incluyen hidruros metálicos, tales como hidruro de litio y aluminio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio y similares; boranos, tales como complejo de borano-tetrahidrofurano y similares; Níquel Raney; Cobalto Raney; hidrógeno; ácido fórmico; trietilsilano y similares.

Cuando se reduce un enlace doble o triple enlace carbono-carbono, se puede emplear un método que usa un catalizador, tal como paladio-carbono, catalizador de Lindlar y similares.

30 Cuando se lleva a cabo una reacción de oxidación en cada etapa, los ejemplos del agente oxidante que se utilizará incluyen, por ejemplo, peróxidos, tales como ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de terc-butilo y similares; percloratos, tales como perclorato de tetrabutilamonio y similares; cloratos, tales como clorato de sodio y similares; cloritos, tales como clorito de sodio y similares; peryodatos, tales como peryodato de sodio y similares; reactivos de yodo hipervalente, tales como

yodosilbenceno y similares; reactivos que contienen manganeso, tales como dióxido de manganeso, permanganato de potasio y similares; cables, tales como tetraacetato de plomo y similares; reactivos que contienen cromo, tales como clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), reactivo de Jones y similares; compuestos de halógeno, tales como *N*-bromosuccinimida (NBS) y similares; oxígeno; ozono; complejo de trióxido de azufre-piridina; tetróxido 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 radicales en cada etapa, los ejemplos del iniciador de radicales a utilizar incluyen un compuesto azoico, tal como azobisisobutironitrilo (AIBN) y similares; un iniciador de radicales soluble en agua, tal como ácido 4-4'-azobis-4-cianopentanoico (ACPA) y similares; trietilboro en presencia de aire u oxígeno; peróxido de benzoilo y similares. Los ejemplos del reactivo de radicales que se utilizará incluyen tributilestannano, tris(trimetilsilil)silano, 1,1,2,2-tetrafenildisilano, difenilsilano, yoduro de samario y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de Wittig en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Wittig que se utilizará incluyen alquilideno fosforanos y similares. Los fosforanos de alquilideno se pueden preparar de acuerdo con un método conocido, por ejemplo, haciendo reaccionar una sal de fosfonio con una base fuerte.

Cuando se lleva a cabo una reacción de Horner-Emmons en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se utilizará incluyen fosfonoacetatos, tales como dimetilfosfonoacetato de metilo, dietilfosfonoacetato de etilo y similares; y bases, tales como hidruros de metales alcalinos, litio orgánico y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de Friedel-Crafts en cada etapa, se usa una combinación de un ácido de Lewis y un cloruro de ácido o una combinación de un ácido de Lewis y un agente alquilante (por ejemplo, un haluro de alquilo, un alcohol, una olefina, etc.) como reactivo. De manera alternativa, también se puede usar un ácido orgánico o un ácido inorgánico, como se describe en la presente, en lugar de un ácido de Lewis, y también se puede usar un anhídrido, tal como anhídrido acético y similares en lugar de un cloruro de ácido.

Cuando se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleófila aromática en cada etapa, se utilizan un nucleófilo (por ejemplo, una amina, imidazol, etc.) y una base (por ejemplo, una base orgánica, etc.) como reactivo.

Cuando se lleva a cabo una reacción de adición nucleófila mediante un anión carbo, una reacción de adición 1,4 nucleófila (reacción de adición de Michael) mediante un anión carbo o una reacción de sustitución nucleófila mediante un anión carbo en cada etapa, los ejemplos de la base que se utilizará para la generación del anión carbo incluyen litio orgánico, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas, bases orgánicas y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de Grignard en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Grignard a

utilizar incluyen 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 de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, haciendo reaccionar un haluro de alquilo o un haluro de arilo con un magnesio metálico en un éter o tetrahidrofurano como solvente.

- 5 Cuando se lleva a cabo una reacción de condensación de Knoevenagel en cada etapa, se utilizan como reactivo un compuesto que tiene un grupo metileno activado con dos grupos aceptores de electrones (por ejemplo, ácido malónico, malonato de dietilo, malononitrilo, etc.) y una base (por ejemplo, una base orgánica, un alcóxido metálico, una base inorgánica, cada uno como se describe en la presente).

- 10 Cuando se lleva a cabo una reacción de Vilsmeier-Haack en cada etapa, se utilizan cloruro de fosforilo y un derivado de amida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, etc.) como reactivo.

- 15 Cuando se lleva a cabo una reacción de azidación de un alcohol, un haluro de alquilo o un sulfonato en cada etapa, los ejemplos del agente de azidación que se utilizará incluyen difenilfosforilazida (DPPA), trimetilsililazida, azida de sodio y similares. Por ejemplo, para la reacción de azidación de un alcohol, se emplea un método que usa difenilfosforilazida y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), un método que usa trimetilsililazida y un ácido de Lewis, y similares.

- 20 Cuando se lleva a cabo una reacción de aminación reductora en cada etapa, los ejemplos del agente reductor que se utilizará incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidrógeno, ácido fórmico y similares. Cuando el sustrato es un compuesto de amina, los ejemplos del compuesto de carbonilo que se utilizará incluyen paraformaldehído, aldehídos, tales como acetaldehído y similares, y cetonas, tales como ciclohexanona y similares. Cuando el sustrato es un compuesto carbonilo, los ejemplos de la amina a usar incluyen amoniaco, aminas primarias, tales como metilamina y similares; aminas secundarias tales como dimetilamina y similares, y similares.

- 25 Cuando se lleva a cabo una reacción de Mitsunobu en cada etapa, se utilizan un azodicarboxilato (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), etc.) y trifenilfosfina como reactivo.

- 30 Cuando se lleva a cabo una reacción de esterificación, reacción de amidación o reacción de formación de urea en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se utilizará incluyen haluros de acilo, tales como cloruros de ácido, bromuros de ácido y similares; ácidos carboxílicos activados tales como anhídridos de ácido, ésteres activados, sulfatos y similares. Los ejemplos del agente de activación del ácido carboxílico incluyen agentes de condensación de carbodiimida, tales como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD) y similares; agentes de condensación de triazina, tales como cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidratado (DMT-MM) y similares; agentes de condensación de carbonato, tales como 1,1-carbonildiimidazol (CDI) y similares; difenilfosforil azida (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio (reactivo BOP); yoduro de 2-cloro-1-metil-

piridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformatos de alquilo inferior tales como cloroformiato de etilo y similares; Hexafluorofosforato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico; combinaciones de estos y similares. Cuando se usa un agente de condensación de carbodiimida, se puede agregar un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP) y similares al sistema de reacción.

Cuando se lleva a cabo una reacción de acoplamiento en cada etapa, los ejemplos del catalizador metálico que se utilizará incluyen compuestos de paladio, tales como acetato de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), diclorobis(trietilfosfina)paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno 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(III) y similares; compuestos de cobalto; compuestos de cobre, tales como óxido de cobre, yoduro de cobre(I) y similares; y compuestos de platino y similares. Además, se puede agregar una base al sistema de reacción, y los ejemplos de esta incluyen bases inorgánicas, como se describe en la presente, y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de tiocarbonilación en cada etapa, el pentasulfuro de fósforo se utiliza típicamente como el agente de tiocarbonilación. De manera alternativa, también se puede usar un reactivo que tenga una estructura de 1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (por ejemplo, 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson), etc.) en lugar de pentasulfuro de fósforo.

Cuando se lleva a cabo una reacción de Wohl-Ziegler en cada etapa, los ejemplos del agente de halogenación que se utilizará incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo, cloruro de sulfurilo y similares. Además, la reacción se puede acelerar sometiendo un iniciador de radicales, tal como calor, luz, peróxido de benzoilo, azobisisobutironitrilo y similares, a la reacción del sistema de reacción.

Cuando se lleva a cabo una reacción de halogenación de un grupo hidroxilo en cada etapa, los ejemplos del agente de halogenación que se utilizará incluyen ácidos halohídricos y haluros de ácido de ácidos inorgánicos, específicamente, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo y similares para la cloración, ácido bromhídrico al 48% y similares para la bromación. Además, se puede emplear un método para producir un haluro de alquilo haciendo reaccionar un alcohol con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono o similares. Alternativamente, también se puede emplear un método para producir un haluro de alquilo a través de dos etapas que comprenden convertir un alcohol en el sulfonato correspondiente y luego hacer reaccionar el sulfonato con bromuro de litio, cloruro de litio o yoduro de sodio.

Cuando se lleva a cabo una reacción de Arbuzov en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se utilizará incluyen haluros de alquilo, tales como bromoacetato de etilo y similares; y fosfitos, tales como fosfito de

trietilo, fosfito de tri(isopropilo) y similares.

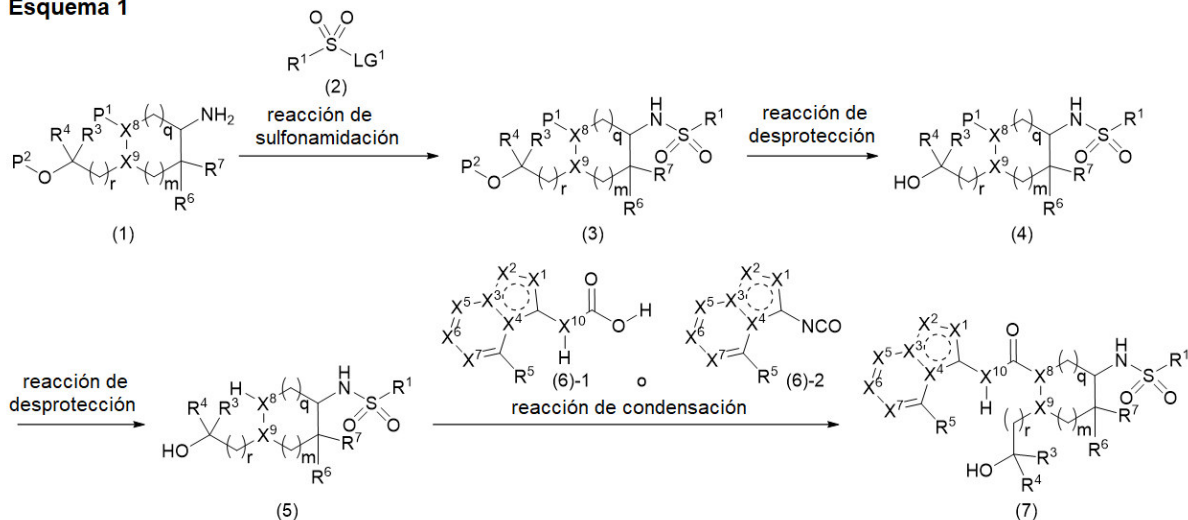
Cuando se lleva a cabo una reacción de esterificación de sulfonato en cada etapa, los ejemplos del agente de sulfonación que se utilizará incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico y similares.

5 Cuando se lleva a cabo una reacción de hidrólisis en cada etapa, se utiliza un ácido o una base como reactivo. Para la reacción de hidrólisis ácida del éster de *tert*-butilo, se puede agregar ácido fórmico, trietilsilano y similares para atrapar de forma reductora el catión de *tert*-butilo que se subproduce.

Cuando se lleva a cabo una reacción de deshidratación en cada etapa, los ejemplos del agente deshidratante a utilizar incluyen ácido sulfúrico, pentóxido de difósforo, oxiclورو de fósforo, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido polifosfórico y similares.

10 El compuesto (7) utilizado en el Esquema 2 mencionado a continuación se puede producir a partir del compuesto (1) de acuerdo con el método mostrado en el siguiente Esquema 1. En las fórmulas, P¹ y P² son cada uno un grupo protector o un átomo de hidrógeno, LG¹ es un grupo saliente, R¹⁶ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, y los otros símbolos son como se definió anteriormente.

Esquema 1



Los ejemplos del «grupo protector» para P¹ incluyen los ejemplificados como el «grupo protector para un grupo amino y un heterociclo aromático mencionados anteriormente, tales como imidazol, pirrol, indol y similares».

Los ejemplos del «grupo protector» para P² incluyen los ejemplificados como el «grupo protector para un grupo hidroxilo de un alcohol y similares» mencionado anteriormente.

Los ejemplos del «grupo saliente» para LG¹ incluyen átomos de halógeno, alquilsulfoniloxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi),

arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, bencenosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi) y similares.

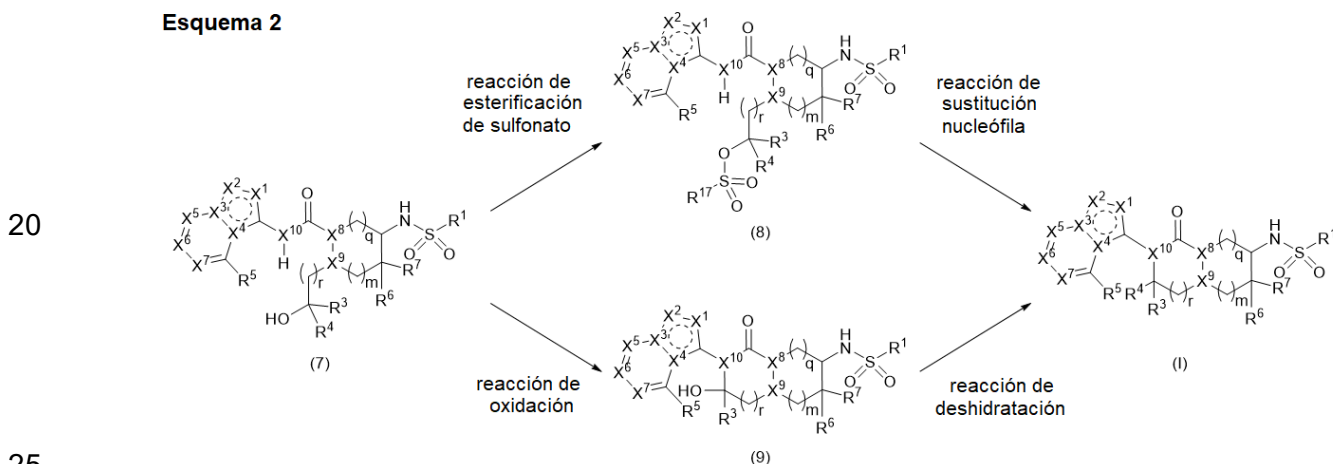
El compuesto (1) puede estar comercialmente disponible fácilmente o se puede producir de acuerdo con un método conocido per se.

- 5 El compuesto (3) se puede producir sometiendo el compuesto (1) a una reacción de sulfonamidación con el compuesto (2). Los ejemplos del compuesto (2) que se utilizarán incluyen cloruro de sulfonilo, cloruro de sulfamoilo y similares. El compuesto (2) puede estar comercialmente disponible fácilmente o se puede producir de acuerdo con un método conocido per se.

10 El compuesto (7) se puede producir, por ejemplo, sometiendo el compuesto (5) en donde X⁸ es un átomo de nitrógeno a una reacción de condensación con el compuesto (6)-1 o el compuesto (6)-2. El compuesto (6)-1 y el compuesto (6)-2 pueden estar fácilmente disponibles en el mercado o se pueden producir de acuerdo con un método conocido per se.

El compuesto (I) se puede producir a partir del compuesto (7) de acuerdo con el método que se muestra en el siguiente Esquema 2. En las fórmulas, R¹⁷ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

Esquema 2



El compuesto (8) se puede producir sometiendo el compuesto (7) a una reacción de esterificación de sulfonato. Los ejemplos del agente de sulfonación que se utilizará incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico, anhídrido trifluorometanosulfónico y similares.

- 30 El compuesto (9) se puede producir, por ejemplo, sometiendo el compuesto (7) en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno a una reacción de oxidación.

El compuesto (I) se puede producir, por ejemplo, sometiendo el compuesto (8) a una reacción de sustitución nucleófila en presencia de una base. Los ejemplos de la base que se utilizará incluyen bases inorgánicas, bases orgánicas, hidruros de metales alcalinos y similares.

El compuesto (I) en donde X^9 es CR^2 , r es 0, y R^2 y R^3 se toman juntos para formar un enlace se puede producir, por ejemplo, sometiendo el compuesto (9) a una reacción de deshidratación.

El compuesto (I) en donde X^{10} es CR^{15} y R^3 y R^{15} se toman juntos para formar un enlace se puede producir, por ejemplo, sometiendo el compuesto (9) a una reacción de deshidratación.

- 5 En el compuesto (I), un grupo funcional intramolecular también se puede convertir en un grupo funcional objetivo mediante una combinación de reacciones químicas conocidas. Los ejemplos de la reacción química incluyen una reacción de oxidación, reacción de reducción, reacción de alquilación, reacción de acilación, reacción de ureación, reacción de hidrólisis, reacción de aminación, reacción de esterificación, reacción de acoplamiento de arilo, reacción de desprotección y similares.
- 10 En el método de producción, cuando un compuesto de partida tiene un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo o un grupo mercapto como sustituyente, se puede introducir un grupo protector generalmente utilizado en la química de péptidos en estos grupos, y el compuesto objetivo se puede obtener eliminando el grupo protector según sea necesario después de la reacción.
El compuesto (I) se puede aislar y purificar mediante un método conocido, tal como extracción con solvente, conversión líquida, transferencia de fase, cristalización, recristalización, cromatografía y similares.
- 15 Cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, estereoisómero, regioisómero o rotámero, estos compuestos también se incluyen en el compuesto (I), y cada uno se puede obtener como un único producto mediante un método de síntesis o un método de separación. Por ejemplo, cuando existe un isómero óptico en el compuesto (I), un isómero óptico resuelto a partir del compuesto también se incluye en el compuesto (I).
- 20 Un isómero óptico se puede producir mediante un método conocido.
El Compuesto (I) puede ser un cristal.
Un cristal del compuesto (I) (en lo sucesivo, a veces abreviado como el cristal de la presente invención) se puede producir cristalizando el compuesto (I), aplicando un método conocido de cristalización.
- 25 En la presente memoria descriptiva, el punto de fusión significa un punto de fusión medido, por ejemplo, mediante un aparato de punto de fusión micro (Yanako, MP-500D o Buchi, B-545), un aparato DSC (análisis de calorimetría de barrido diferencial) (METTLER TOLEDO, DSC1) y similares.
En general, el punto de fusión puede variar dependiendo del dispositivo de medición, las condiciones de medición y similares. El cristal en la presente memoria descriptiva puede ser un cristal con un punto de fusión diferente de los valores descritos en la presente memoria descriptiva siempre que la diferencia esté dentro de un intervalo de error general.
- 30

El cristal de la presente invención es superior en las propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, punto de fusión, solubilidad, estabilidad) y propiedades biológicas (por ejemplo, farmacocinética (capacidad de absorción, distribución, metabolismo, excreción), expresión de eficacia), y puede ser extremadamente útil

como medicamento.

El compuesto (I) se puede utilizar como un profármaco. Un profármaco del compuesto (I) significa un compuesto que se convierte en el compuesto (I) de la presente invención con una reacción debida a una enzima, un ácido gástrico, etc. en la condición fisiológica en el cuerpo vivo. Por ejemplo, un profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto que se convierte en el compuesto (I) de la presente invención por oxidación, reducción, hidrólisis, etc. en presencia de una enzima o un compuesto que se convierte en el compuesto (I) de la presente invención por hidrólisis, etc. debido al ácido gástrico, etc.

Un profármaco del compuesto (I) puede ser:

un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación y terc-butilación, etc.); un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, dimetilaminometilcarbonilación, etc.); o

un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter 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 etoxycarboniloetilo, esterificación de ftalidilo, esterificación de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación y metilamidación de ciclohexiloxicarbonileto, etc.).

Cualquiera de estos compuestos se puede producir a partir del compuesto (I) mediante un método conocido.

Un profármaco para el compuesto (I) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I) en una condición fisiológica, tal como las descritas en *IYAKUJIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)*, Vol.7, Design of Molecules, p.163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

En la presente memoria descriptiva, un profármaco puede formar una sal y, como tal sal, se pueden mencionar los ejemplificados como una sal del compuesto representado por la fórmula (I) mencionada anteriormente.

El compuesto (I) se puede marcar con un isótopo (por ejemplo, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) y similares.

El compuesto (I) marcado con o sustituido por un isótopo se puede utilizar, por ejemplo, como un trazador utilizado para tomografía de emisión de positrones (PET) (trazador de PET), y es útil en el campo del diagnóstico médico y similares.

Además, el compuesto (I) puede ser un hidrato o un no hidrato, o un no solvato (por ejemplo, anhídrido), o un solvato (por ejemplo, hidrato).

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

Además, el compuesto (I) puede ser un cocrystal o sal de cocrystal farmacéuticamente aceptable. El cocrystal o sal de cocrystal significa una sustancia cristalina constituida por dos o más sólidos especiales a temperatura ambiente, cada uno con diferentes propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad y estabilidad). El cocrystal o sal de cocrystal se puede producir mediante un método conocido de cocrystalización.

El compuesto (I) o un profármaco de este (en lo sucesivo, a veces abreviado simplemente como el compuesto de la presente invención) se puede utilizar tal cual o en forma de una composición farmacéutica (también denominada medicamento) mediante la mezcla con un portador farmacológicamente aceptable, etc., para mamíferos (por ejemplo, humanos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, bovinos, caballos, cerdos, monos) como agente para la profilaxis o el tratamiento de diversas enfermedades mencionadas a continuación.

Como portadores farmacológicamente aceptables, se pueden utilizar diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas utilizadas convencionalmente como materiales de preparación. Estos se incorporan como excipiente, lubricante, aglutinante y desintegrante para preparaciones sólidas; o solvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, amortiguador y agente calmante para preparaciones líquidas; y similares; y se pueden agregar aditivos de preparación tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes y similares según sea necesario.

Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón gelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábica, pululano, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético y aluminio metasilicato de magnesio.

Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.

Los ejemplos del aglutinante incluyen almidón gelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Los ejemplos del desintegrante incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio, ácido silícico anhidro ligero e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

Los ejemplos del solvente incluyen agua para inyección, salmuera fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de semilla de algodón.

Los ejemplos del agente solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio y acetato de sodio.

5 Los ejemplos del agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como esteariltrietanolamina, lauril sulfato de sodio, aminopropionato de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerol y similares; polímeros hidrófilos tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares, polisorbatos; y aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado.

Los ejemplos del agente de isotonicidad incluyen cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.

10 Los ejemplos del amortiguador incluyen amortiguadores de fosfato, acetato, carbonato, citrato, etc.

Los ejemplos del agente calmante incluyen alcohol bencílico.

Los ejemplos del conservante incluyen ésteres de p-oxibenzoato, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetilo, ácido dehidroacético y ácido sórbico.

Los ejemplos del antioxidante incluyen sales de sulfito y sales de ascorbato.

15 Los ejemplos del colorante incluyen colorantes de alquitrán de alimentos acuosos (por ejemplo, colorantes de alimentos tales como colorante de alimentos rojo n.º 2 y 3, colorante de alimentos amarillo n.º 4 y 5, colorante de alimentos azul n.º 1 y 2 y colorantes de alimentos similares), colorantes de laca insolubles en agua (por ejemplo, sal de aluminio del colorante de alquitrán de alimentos acuoso mencionado anteriormente), colorantes naturales (por ejemplo, β -caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo) y similares.

20 Los ejemplos del agente edulcorante incluyen sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartamo y estevia.

Los ejemplos de la forma de dosificación de la composición farmacéutica mencionada anteriormente incluyen preparaciones orales tales como comprimidos (incluidos comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos sublinguales, comprimidos de desintegración oral, comprimidos bucales), cápsulas (incluidas cápsulas blandas, microcápsulas), píldoras, gránulos, polvos, trociscos, jarabes, líquidos, emulsiones, suspensiones, aerosoles, películas (por ejemplo, películas de desintegración oral, películas adhesivas a la mucosa oral) y similares; y agentes parenterales tales como inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, infusión por goteo), preparación externa (por ejemplo, preparación de tipo absorción transdérmica, pomada, loción, preparación adhesiva), supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), sedimento, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalante), colirio y similares. El compuesto y el medicamento de la presente invención se pueden administrar respectivamente de forma segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, administración intrarrectal, intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intravaginal,

25

30

intraperitoneal, intratumoral, tumoral proximal y administración a la lesión).

Estas preparaciones pueden ser una preparación de control de liberación (por ejemplo, microcápsula de liberación sostenida), tal como una preparación de liberación inmediata, una preparación de liberación sostenida y similares.

- 5 La composición farmacéutica se puede producir de acuerdo con un método usado convencionalmente en el campo de la formulación farmacéutica, por ejemplo, un método descrito en la Farmacopea Japonesa y similares.

Si bien el contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosificación, la dosis del compuesto de la presente invención y similares, es, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a 100% en peso.

- 10 y similares, es, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a 100% en peso.

Cuando se produce una preparación oral, se puede aplicar un recubrimiento cuando sea necesario con el fin de enmascarar el sabor, la solubilidad entérica y/o la sostenibilidad.

Los ejemplos de una base de recubrimiento utilizada para el recubrimiento incluyen una base de recubrimiento de azúcar, una base de recubrimiento de película soluble en agua, una base de recubrimiento de película entérica y una base de recubrimiento de película de liberación sostenida.

- 15 de película entérica y una base de recubrimiento de película de liberación sostenida.

Como base de recubrimiento de azúcar, se puede usar sacarosa y uno o más tipos que se seleccionan de talco y el carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábica, pululano, cera de carnauba y similares se pueden usar adicionalmente en combinación.

Los ejemplos de la base de recubrimiento de película soluble en agua incluyen polímeros de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y similares; polímeros sintéticos, tales como dietilaminoacetato de polivinilacetato, copolímero de aminoalquilmetacrilato E [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona y similares; y polisacáridos, tales como pululano y similares.

- 20 como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y similares; polímeros sintéticos, tales como dietilaminoacetato de polivinilacetato, copolímero de aminoalquilmetacrilato E [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona y similares; y polisacáridos, tales como pululano y similares.

Los ejemplos de la base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa, tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa y similares; polímeros de ácido acrílico, tales como copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L-30D-55 (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial)] y similares; y sustancias naturales, como la goma laca y similares.

- 25 ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa y similares; polímeros de ácido acrílico, tales como copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L-30D-55 (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial)] y similares; y sustancias naturales, como la goma laca y similares.

Los ejemplos de la base de recubrimiento de película de liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa, tales como etilcelulosa y similares; y polímeros de ácido acrílico, tales como copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS [Eudragit RS (nombre comercial)], suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)] y similares.

- 30 Los ejemplos de la base de recubrimiento de película de liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa, tales como etilcelulosa y similares; y polímeros de ácido acrílico, tales como copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS [Eudragit RS (nombre comercial)], suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)] y similares.

Dos o más tipos de las bases de recubrimiento mencionadas anteriormente se pueden utilizar en una

mezcla en una proporción adecuada. Además, por ejemplo, también se pueden usar agentes de protección contra la luz tales como óxido de titanio, óxido férrico rojo y similares durante el recubrimiento.

Dado que el compuesto de la presente invención muestra baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, carcinogenicidad) y menos efectos secundarios, se puede usar como un agente profiláctico o terapéutico, o agente de diagnóstico para diversas enfermedades en mamíferos (por ejemplo, humano, bovino, caballo, perro, gato, mono, ratón, rata).

El compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad agonista del receptor de orexina tipo 2 y puede tratar, prevenir o mejorar el riesgo de diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas asociadas con un receptor de orexina tipo 2. El compuesto de la presente invención es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de diversas enfermedades, tales como narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia, síndrome de apnea del sueño, síndrome de narcolepsia acompañado de síntomas similares a la narcolepsia, síndrome de hipersomnia acompañado de hipersomnia diurna (por ejemplo, síndrome de Kleine Levin, depresión mayor con hipersomnia, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Moebius, síndrome de hipoventilación, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, contusión cerebral, infarto cerebral, tumor cerebral, distrofia muscular, esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada aguda, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Rasmussen, encefalitis de Wernicke, encefalitis límbica, encefalopatía de Hashimoto), coma, pérdida de conciencia, obesidad (por ejemplo, mastocitosis maligna, obesidad exógena, obesidad hiperinsulinar, obesidad hiperplasmática, adiposidad hipofisaria, obesidad hipoplasmática, obesidad hipotiroidea, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad en la parte superior del cuerpo, obesidad alimentaria, obesidad hipogonadal, mastocitosis sistémica, obesidad simple, obesidad central), síndrome de resistencia a la insulina, enfermedad de Alzheimer, alteración de la conciencia como coma y similares, efectos secundarios y complicaciones debido a la anestesia, alteración del sueño, problema de sueño, insomnio, Sueño intermitente, mioclono nocturno, interrupción del sueño REM, desfase horario, síndrome de desfase horario, trastorno del sueño del trabajador alterno, trastorno del sueño, terror nocturno, depresión, depresión mayor, enfermedad del sonambulismo, enuresis, trastorno del sueño, el crepúsculo del Alzheimer, enfermedades asociadas con el ritmo circadiano, fibromialgia, afección que surge de la disminución de la calidad del sueño, comer en exceso, trastorno obsesivo compulsivo de la alimentación, enfermedad relacionada con la obesidad, hipertensión, diabetes, concentración plasmática elevada de insulina y resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hiperlipemia, cáncer endometrial, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer, osteoartritis, apnea obstructiva del sueño, coleditiasis, cálculos biliares, enfermedad cardíaca, latidos cardíacos anormales, arritmia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, enfermedad

coronaria, trastorno cardiovascular, muerte súbita, enfermedad poliquísticoovárica, craneofaringioma, síndrome de Froelich, deficiencia de la hormona del crecimiento, estatura corta mutante normal, síndrome de Turner, niños que padecen leucemia linfoblástica aguda, síndrome X, anomalía de la hormona reproductiva, disminución de la fertilidad, infertilidad, disminución de la función gonadal masculina, disfunción sexual y reproductiva como el hirsutismo masculino femenino, defectos fetales asociados con la obesidad de las mujeres embarazadas, trastornos de la motilidad gastrointestinal como el reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, síndrome de hipoventilación por obesidad (síndrome de Pickwick), enfermedades respiratorias como la disnea, inflamación como la inflamación sistémica del sistema vascular, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dolor lumbar, enfermedad de la vesícula biliar, gota, cáncer de riñón, riesgo de resultados secundarios de la obesidad como la reducción del riesgo de hipertrofia ventricular izquierda, migraña, dolor de cabeza, dolor neuropático, enfermedad de Parkinson, psicosis, esquizofrenia, enrojecimiento facial, sudores nocturnos, enfermedades del sistema genital/urinario, enfermedades relacionadas con la función sexual o la fertilidad, trastorno distímico, trastorno bipolar, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno de estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo, ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, trastorno de ansiedad, trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos, como la cirugía de bypass cardíaco y el déficit cerebral postrasplante, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, lesión nerviosa hipoglucémica, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, daño ocular, retinopatía, deterioro cognitivo, espasmo muscular, temblor, epilepsia, trastornos asociados con la espasticidad muscular, delirio, trastorno amnésico, deterioro cognitivo relacionado con la edad, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, adicción a las drogas, discinesia, síndrome de fatiga crónica, fatiga, síndrome de parkinsonismo inducido por medicamentos, síndrome de Jill-do La Tourette, corea, mioclonos, tic, síndrome de piernas inquietas, distonía, discinesia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastorno de conducta, incontinencia urinaria, síntomas de abstinencia, neuralgia del trigémino, pérdida auditiva, tinnitus, daño a los nervios, retinopatía, degeneración macular, vómitos, edema cerebral, dolor, dolor óseo, artralgia, dolor de muelas, cataplejía, y lesión cerebral traumática.

En particular, el compuesto de la presente invención es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de la narcolepsia, la hipersomnia idiopática, la hipersomnia, el síndrome de apnea del sueño, el síndrome de narcolepsia acompañado de síntomas similares a la narcolepsia, el síndrome de hipersomnia acompañado de hipersomnia diurna (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, síndrome de Guillain-Barré y síndrome de Kleine Levin), la enfermedad de Alzheimer, la obesidad, el síndrome de resistencia a la insulina, la insuficiencia cardíaca, las enfermedades relacionadas con la pérdida ósea, la sepsis, la

alteración de la conciencia, como el coma y similares, los efectos secundarios y las complicaciones debido a la anestesia, y similares, o como un antagonista anestésico.

En algunos aspectos, el compuesto de la presente invención es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de la narcolepsia, la hipersomnia idiopática, la hipersomnia, el síndrome de apnea del sueño, el síndrome de narcolepsia acompañado de síntomas similares a la narcolepsia, el síndrome de hipersomnia acompañado de hipersomnia diurna, la enfermedad de Alzheimer, la obesidad, el síndrome de resistencia a la insulina, la insuficiencia cardíaca, las enfermedades relacionadas con la pérdida ósea, la sepsis, la alteración de la conciencia, los efectos secundarios y las complicaciones debidas a la anestesia.

En algunos aspectos, el compuesto de la presente invención es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de la narcolepsia, la hipersomnia idiopática, la hipersomnia o el síndrome de apnea del sueño. En algunos aspectos, el compuesto de la presente invención es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de la narcolepsia.

Los trastornos centrales de hipersomnolencia (CDH) se caracterizan por una somnolencia diurna excesiva en ausencia de otros trastornos del sueño, pero con el establecimiento de hábitos de sueño adecuados y regulares. Los trastornos centrales de la hipersomnolencia (CDH) incluyen narcolepsia tipo 1, narcolepsia tipo 2 e hipersomnia idiopática. El síndrome de Kleine-Levin, así como el síndrome de sueño insuficiente y la hipersomnia causada por una afección médica, medicamento o sustancia, o una afección psiquiátrica también se consideran órdenes centrales de hipersomnolencia. La evaluación de los trastornos centrales de hipersomnolencia (CDH) incluye pruebas de sueño en el laboratorio del sueño (polisomnografía, PSG) seguidas de una prueba de latencia múltiple del sueño (MSLT).

Los síntomas asociados con la narcolepsia implican intrusiones anormales de las características del sueño REM en la vigilia: por ejemplo, alucinaciones relacionadas con el sueño, parálisis del sueño o sueños vívidos y confusión de la realidad onírica. Estos síntomas también pueden ocurrir en personas sin un trastorno del sueño. Algunos pacientes con narcolepsia también experimentan cataplejía (narcolepsia, tipo 1), que es la pérdida de tono muscular provocada por la emoción, generalmente la risa o la anticipación. La cataplejía puede ser generalizada o parcial y no está asociada con ninguna pérdida de conciencia. Esta debilidad muscular generalmente mejora en cuestión de segundos a minutos.

Los pacientes con hipersomnia idiopática (IDH) a menudo describen somnolencia diurna excesiva, duración prolongada del sueño (más de 10-11 horas de sueño cada noche) y dificultad grave para despertarse por la mañana (inercia del sueño). A diferencia de la narcolepsia, los pacientes con IDH a menudo describen siestas diurnas largas y poco refrescantes. Otro síntoma común de la IDH es la "niebla cerebral", una sensación de nubosidad cognitiva durante el día. El síndrome de Klein-Levin es un trastorno raro de hipersomnia cíclica.

Un aspecto de la descripción es un método para tratar a un sujeto que tiene uno o más trastornos centrales de

hipersomnolencia (CDH), el método comprende administrarle al sujeto un compuesto de la presente invención. Otro aspecto de la descripción es el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un agente para tratar uno o más trastornos centrales de hipersomnolencia (CDH) en un sujeto.

Otro aspecto de la descripción es un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de uno o más trastornos centrales de hipersomnolencia (CDH) en un sujeto.

Otro aspecto es un método o uso de los aspectos anteriores, en donde el sujeto es narcoléptico. En un aspecto, el sujeto ha sido diagnosticado con narcolepsia tipo 1. En otro aspecto, el sujeto ha sido diagnosticado con narcolepsia tipo 2. En otro aspecto más, el sujeto ha sido diagnosticado con hipersomnia idiopática.

Otro aspecto es un método o uso de los aspectos anteriores, donde la administración del compuesto de la invención reduce la somnolencia diurna, reduce los casos de pérdida de control muscular y/o reduce los casos de sueño interrumpido en el sujeto.

Otro aspecto es un método o uso en donde un compuesto de la presente invención se administra en una cantidad eficaz para reducir la somnolencia diurna excesiva en adultos con narcolepsia.

Otro aspecto es un método o uso en donde un compuesto de la presente invención se administra en una cantidad eficaz para aumentar la latencia media del sueño.

Otro aspecto es un método o uso en donde un compuesto de la presente invención se administra en una cantidad eficaz para reducir los eventos de cataplejía.

Otro aspecto es un método o uso en donde un compuesto de la presente invención se administra en una cantidad eficaz para disminuir la interrupción del sueño nocturno en el sujeto.

Si bien la dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad objetivo, síntoma y similares, por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención se administra por vía oral o parenteral a un paciente adulto, su dosis es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal por dosis, preferentemente de 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal por dosis y más preferentemente de 0,5 a 20 mg/kg de peso corporal por dosis. Esta cantidad se administra deseablemente en una a 3 porciones diarias.

El compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con otros fármacos (en lo sucesivo, se abreviará como un fármaco concomitante).

Al combinar el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, se puede lograr un efecto superior, por ejemplo,

(1) la dosis se puede reducir en comparación con la administración única del compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante,

(2) el fármaco a combinar con el compuesto de la presente invención se puede seleccionar de acuerdo con la condición de los pacientes (caso leve, caso grave y similares),

(3) el período de tratamiento se puede establecer más largo seleccionando un fármaco concomitante que

tenga una acción y un mecanismo diferentes del compuesto de la presente invención,

(4) se puede diseñar un efecto de tratamiento sostenido seleccionando un fármaco concomitante que tenga una acción y un mecanismo diferentes del compuesto de la presente invención,

5 (5) se puede proporcionar un efecto sinérgico mediante un uso combinado del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, y similares.

En la presente memoria descriptiva, el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante utilizado en combinación se denominan "agente de combinación de la presente invención".

Cuando se usa el agente de combinación de la presente invención, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está restringido, y el compuesto de la
10 presente invención o una composición farmacéutica de este, o el fármaco concomitante o una composición farmacéutica de este se puede administrar a un sujeto de administración simultáneamente, o se puede administrar en diferentes momentos. La dosificación del fármaco concomitante se puede determinar de acuerdo con la dosis utilizada clínicamente y se puede seleccionar adecuadamente dependiendo de un sujeto de administración, vía de administración, enfermedad, combinación y similares.

15 El modo de administración del agente de combinación de la presente invención y el fármaco concomitante no está particularmente limitado, y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante solo necesitan combinarse en la administración. Los ejemplos de dicho modo de administración incluyen los siguientes:

(1) administración de una única preparación obtenida procesando simultáneamente el compuesto de la
20 presente invención y el fármaco concomitante,

(2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por la misma vía de administración,

(3) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco
25 concomitante, que se han producido por separado, por la misma vía de administración de manera escalonada,

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

(5) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco
30 concomitante, que se han producido por separado, por diferentes vías de administración de manera escalonada (por ejemplo, administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, o en el orden inverso) y similares.

La dosis del fármaco concomitante se puede determinar adecuadamente en función de la dosis empleada en situaciones clínicas. La relación de mezcla del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se puede determinar adecuadamente dependiendo del sujeto de administración, la vía de

administración, la enfermedad objetivo, el síntoma, la combinación y similares.

Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de una preparación, y típicamente es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100% en peso, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20% en peso, basado en toda la preparación.

El contenido del fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de una preparación, y típicamente es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100% en peso, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20% en peso, basado en la preparación completa.

El contenido de aditivos, tales como un portador y similares, en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de una preparación, y típicamente es de aproximadamente 1 a aproximadamente 99,99% en peso, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 90% en peso, basado en la preparación.

Se pueden usar contenidos similares incluso cuando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se formulan por separado en preparaciones.

Los ejemplos del fármaco concomitante incluyen los siguientes: un fármaco terapéutico para la narcolepsia (por ejemplo, metilfenidato, anfetamina, pemolina, fenelzina, protriptilina, oxibato de sodio, modafinilo, cafeína), fármaco antiobesidad (anfetamina, benzfetamina, bromocriptina, bupropión, dietilpropión, exenatida, fenfluramina, liotironina, liraglutida, mazindol, metanfetamina, octreotida, orlistat, fendimetrazina, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, Qnexa (marca registrada), fenilpropanolamina, pramlintida, propilhexedrina, leptina recombinante, sibutramina, topiramato, zimelidina, zonisamida, lorcaserina, metformina), inhibidor de la acetilcolina esterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina, galantamina, zanapezilo, idebenona, tacrina), agente antidemencia (por ejemplo, memantina), inhibidor de la producción, secreción, acumulación, agregación y/o deposición de β proteína amiloide, β inhibidor de la secretasa (por ejemplo, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-(N,N-dimetilamino)metiltetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-(N,N-dipropilamino)metiltetralina, 2-(N,N-dimetilamino)metil-6-(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2-(N,N-dietilamino)etil]tetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-(4'-metilbifenil-4-il)metoxitetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(3',4'-dimetoxibifenil-4-il)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, una forma ópticamente activa de este, una sal de este y un hidrato de este, OM99-2 (WO01/00663)), inhibidor de γ secretasa, β inhibidor de

agregación de proteína amiloide (por ejemplo, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (Publicación Nacional de la Solicitud de Patente Internacional No. 11-514333), PPI-558 (Publicación Nacional de la Solicitud de Patente Internacional No. 2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), β vacuna amiloide, β enzima degradante de amiloide y similares, potenciador de la función cerebral (por ejemplo, aniracetam, nicergolina), fármaco terapéutico para la enfermedad de Parkinson [(por ejemplo, agonista del receptor de dopamina (por ejemplo, L-DOPA, bromocriptina, pergolida, talipexol, pramipexol, cabergolina, amantadina), inhibidor de la enzima monoaminooxidasa (MAO) (por ejemplo, deprenilo, selegilina, remacemida, riluzol), agente anticolinérgico (por ejemplo, trihexifenidilo, biperideno), inhibidor de COMT (por ejemplo, entacapona)], fármaco terapéutico para la esclerosis lateral amiotrófica (por ejemplo, riluzol, etc., factor neurotrófico), fármaco terapéutico para el comportamiento anormal que acompaña al progreso de la demencia, la deambulación y similares (por ejemplo, sedante, fármaco anti-ansiedad), inhibidor de la apoptosis (por ejemplo, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347), promotor de la diferenciación neuronal-enerato (por ejemplo, leteprina, xiprodenol; SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, prosaptida, 5,6-dimetoxi-2-[2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina, 5,6-dimetoxi-2-[3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina, 6-[3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-6,7-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol y una forma, sal o hidrato ópticamente activo de este), agentes antiinflamatorios no esteroideos (meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, etc.), fármaco esteroide (dexametasona, hexestrol, acetato de cortisona, etc.), fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD), fármaco anticitoquina (por ejemplo, inhibidor de TNF, inhibidor de MAP quinasa), agente terapéutico para la incontinencia, micción frecuente (por ejemplo, clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina), inhibidor de fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil(citrato)), agonista de dopamina (por ejemplo, apomorfina), fármacos antiarrítmicos (por ejemplo, mexiletina), hormona sexual o un derivado de la misma (por ejemplo, progesterona, estradiol, benzoato de estradiol), agente terapéutico para la osteoporosis (por ejemplo, alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, pamidronato disódico, hidrato de alendronato sódico, incadronato disódico), hormona paratiroidea (PTH), antagonistas del receptor de calcio, fármaco terapéutico para el insomnio (por ejemplo, medicamento de benzodiazepinas, medicamento no benzodiazepinas, agonista de melatonina, antagonistas del receptor de orexina), fármaco terapéutico para la esquizofrenia (por ejemplo, agentes antipsicóticos típicos tales como haloperidol y similares; agentes antipsicóticos atípicos tales como clozapina, olanzapina, risperidona, aripiprazol y similares; medicamento que actúa sobre el receptor metabotrópico de glutamato o el receptor de glutamato de tipo conjugado con canal iónico; inhibidor de la fosfodiesterasa), medicamento de benzodiazepinas (clordiazepóxido, diazepam, clorazepato de potasio, lorazepam, clonazepam, alprazolam, etc.), inhibidor de los canales de calcio de tipo L (pregabalina, etc.),

antidepresivo tricíclico o tetracíclico (clorhidrato de imipramina, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de desipramina, clorhidrato de clomipramina, etc.), inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (maleato de fluvoxamina, clorhidrato de fluoxetina, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de sertralina, clorhidrato de paroxetina, oxalato de escitalopram, etc.), inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina (clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de duloxetina, clorhidrato de desvenlafaxina, etc.), inhibidor de la recaptación de noradrenalina (mesilato de reboxetina, etc.), mirtazapina, clorhidrato de trazodona, clorhidrato de nefazodona, clorhidrato de bupropión, maleato de setiptilina, agonista de 5-HT_{1A}, (clorhidrato de buspirona, citrato de tandospirona, clorhidrato de osemozotán, etc.), antagonista de 5-HT_{2A}, agonista inverso de 5-HT_{2A}, antagonista de 5-HT₃ (ciamazina, etc.), β inhibidor no selectivo del corazón (clorhidrato de oxenol, clorhidrato de oxenol), etc.), antagonista de histamina H₁ (hidroxizina hidrocloreuro, etc.), antagonista de CRF, otro fármaco ansiolítico (meprobamato, etc.), antagonista de taquiquinina (MK-869, saredutant, etc.), medicamento que actúa sobre el receptor metabotrópico de glutamato, antagonista de CCK, antagonista de adrenalina β_3 (clorhidrato de amibegrón, etc.), inhibidor de GAT-1 (clorhidrato de tiagabina, etc.), inhibidor de los canales de calcio de tipo N, inhibidor de la anhidrasa carbónica II, agonista del resto de glicina NMDA, antagonista de NMDA (memantina, etc.), agonista del receptor de benzodiazepina periférico, antagonista de vasopresina, antagonista de vasopresina V1b, antagonista de vasopresina V1a, inhibidor de fosfodiesterasa, antagonista opioide, agonista opioide, uridina, agonista del receptor de ácido nicotínico, hormona tiroidea (T3, T4), TSH, TRH, inhibidor de MAO (sulfato de fenelzina, sulfato de tranilcipromina, moclobemida, etc.), fármaco terapéutico para el trastorno bipolar (carbonato de litio, valproato de sodio, lamotrigina, riluzol, felbamato, etc.), antagonista cannabinoide CB1 (rimonabant, etc.), inhibidor de FAAH, inhibidor de canales de sodio, fármaco anti-ADHD (clorhidrato de metilfenidato, clorhidrato de metanfetamina, etc.), fármaco terapéutico para el alcoholismo, fármaco terapéutico para el autismo, fármaco terapéutico para el síndrome de fatiga crónica, fármaco terapéutico para el espasmo, fármaco terapéutico para el síndrome de fibromialgia, fármaco terapéutico para el dolor de cabeza, fármaco terapéutico para dejar de fumar, fármaco terapéutico para la miastenia grave, fármaco terapéutico para el infarto cerebral, fármaco terapéutico para la manía, fármaco terapéutico para la hipersomnia, fármaco terapéutico para el dolor, fármaco terapéutico para la distimia, fármaco terapéutico para la ataxia autónoma, fármaco terapéutico para la disfunción sexual masculina y femenina, fármaco terapéutico para la migraña, fármaco terapéutico para el jugador patológico, fármaco terapéutico para el síndrome de piernas inquietas, fármaco terapéutico para la adicción a sustancias, fármaco terapéutico para el síndrome relacionado con el alcohol, fármaco terapéutico para el síndrome del intestino irritable, fármaco terapéutico para la anomalía lipídica como el fármaco reductor del colesterol (serie de estatinas (pravastatina sódica, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, etc.), fibrato (clofibrato, etc.), inhibidor de la escualeno sintetasa), fármaco terapéutico para el comportamiento anormal o supresor de la dromomanía debido a demencia (sedantes,

fármaco ansiolítico, etc.), fármaco terapéutico para la diabetes, agente terapéutico para complicaciones diabéticas, fármaco terapéutico para la hipertensión, fármaco terapéutico para la hipotensión, diurético, agente quimioterapéutico, agente inmunoterapéutico, agente antitrombótico, agente anticancerígeno y similares.

- 5 Dos o más tipos del fármaco concomitante mencionado anteriormente se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

Cuando el compuesto de la presente invención se utiliza para tratar las enfermedades mencionadas anteriormente, también se puede utilizar en combinación con productos biológicos (por ejemplo, fármaco de anticuerpo, ácido nucleico o derivado de ácido nucleico, fármaco de aptámero, preparación de vacuna),
 10 o se puede utilizar en combinación con un método de terapia génica y similares, o también se puede utilizar en combinación con un tratamiento en el campo psiquiátrico sin utilizar fármacos.

- Los ejemplos del fármaco de anticuerpo y la preparación de la vacuna incluyen la preparación de la vacuna contra la angiotensina II, la preparación de la vacuna contra la CETP, el anticuerpo contra la CETP, el anticuerpo contra el anticuerpo TNF α y otras citocinas, la preparación de la vacuna β amiloide, la vacuna
 15 contra la diabetes tipo 1 (por ejemplo, DIAPEP-277 de Peptor), el anticuerpo anti-VIH y la preparación de la vacuna contra el VIH, así como anticuerpos o preparaciones de vacuna contra citocinas, enzimas de tipo renina-angiotensina y productos de estas, anticuerpos o preparaciones de vacuna contra enzimas o proteínas involucradas en el metabolismo lipídico sanguíneo, anticuerpos o vacunas relacionadas con enzimas y proteínas involucradas en el sistema de coagulación o fibrinólisis sanguínea, anticuerpos o
 20 preparaciones de vacuna contra proteínas involucradas en el metabolismo del azúcar y la resistencia a la insulina, y similares. Además, se puede utilizar en combinación con productos biológicos relacionados con factores de crecimiento tales como GH, IGF y similares.

- Los ejemplos del método de terapia génica incluyen un método de tratamiento que utiliza un gen relacionado con citocina, enzima de tipo renina-angiotensina y producto de esta, proteína G, receptor
 25 conjugado con proteína G y enzima fosforilante de este, un método de tratamiento que utiliza un señuelo de ADN tal como señuelo NF κ B y similares, un método de tratamiento que utiliza antisentido, un método de tratamiento que utiliza un gen relacionado con una enzima o proteína involucrada en el metabolismo de lípidos en sangre (por ejemplo, un gen relacionado con el metabolismo, excreción y absorción de colesterol o triglicéridos o colesterol HDL o fosfolípidos en sangre), un método de tratamiento que utiliza un gen
 30 relacionado con una enzima o proteína involucrada en la terapia de angiogénesis para la obstrucción vascular periférica y similares (por ejemplo, factores de crecimiento tales como HGF, VEGF, etc.), un método de tratamiento que utiliza un gen relacionado con una proteína involucrada en el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina, antisentido contra citocinas tales como TNF, etc., y similares.

Los ejemplos del método de tratamiento en el campo psiquiátrico sin usar fármacos incluyen terapia

electroconvulsiva modificada, terapia de estimulación cerebral profunda, terapia de estimulación magnética transcraneal repetitiva, psicoterapia que incluye terapia cognitiva conductual y similares.

El compuesto de la presente invención también se puede utilizar en combinación con diversos métodos de regeneración de órganos, tales como regeneración cardíaca, regeneración renal, regeneración pancreática, revascularización y similares, terapia de trasplante celular que utiliza células de médula ósea (célula mononuclear derivada de médula ósea, célula madre mielogénica) u órgano artificial que utiliza ingeniería tisular (por ejemplo, vaso sanguíneo artificial, lámina de cardiomiocitos).

[Ejemplos]

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

La «temperatura ambiente» en los siguientes ejemplos es generalmente de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. La relación para el solvente mixto es, a menos que se especifique lo contrario, una relación de mezcla en volumen y % significa % en peso a menos que se especifique lo contrario.

La elución por cromatografía en columna en los Ejemplos se realizó bajo observación por TLC (cromatografía de capa fina) a menos que se especifique lo contrario. En la observación por TLC, 60 F₂₅₄ fabricado por Merck se utilizó una placa de LC saturada, el solvente utilizado como solvente de elución en la cromatografía en columna se utilizó como eluyente y el detector UV se utilizó para la detección. En la cromatografía en columna de gel de sílice, la indicación de NH significa el uso de gel de sílice unido a aminopropilsilano y la indicación de DIOL significa el uso de gel de sílice unido a 3-(2,3-dihidroxipropoxi)propilsilano. La HPLC preparativa (cromatografía líquida de alto rendimiento) se realizó en las siguientes condiciones; columna: Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), Xtimate C18 (100 mm x 30 mm, 3 µm), Gemini NX C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), YMC Triart C18 (250 mm x 50 mm, 7 µm), Exsil plus C18 (150 mm x 50 mm, 5 µm) o Water Xbridge C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), fase móvil: amoniaco acuoso/MeCN, agua/MeCN (ambos contienen 0,1% de TFA), agua que contiene hidróxido de amoniaco/MeCN. La indicación de C18 significa el uso de gel de sílice unido a octadecilo. La relación para el solvente de elución es, a menos que se especifique lo contrario, una relación de mezcla en volumen.

Para el análisis de ¹H NMR, se utilizó el software ACD/SpecManager (nombre comercial) y similares. Los picos de un grupo hidroxilo, un grupo amino y similares, que tienen un pico de protones muy leve, a veces no se describen.

La MS se midió mediante LC/MS. Como método de ionización, se utilizó el método ESI o el método APCI. Los datos indican el valor medido real (encontrado). Si bien generalmente se observa un pico de ion molecular, a veces se observa un ion de fragmento. En el caso de una sal, generalmente se observa un pico de ion molecular o pico de ion de fragmento de forma libre.

En los siguientes ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas.

MS: espectro de masas

M: concentración molar

N: normalidad

5 CDCl₃: deuterocloroformo

DMSO-d₆: sulfóxido de deuterodimetilo

¹H NMR: resonancia magnética nuclear de protones

LC/MS: espectrómetro de masas de cromatografía líquida

ESI: ionización por electropulverización

10 APCI: ionización química a presión atmosférica

Boc: terc-butoxicarbonilo

CPME: ciclopentil metil éter

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

Periodinano de Dess Martin: triacetato de 3-oxo-1H-benzo[d][1,2]yodaoxol-1,1,1(3H)-triilo

15 DMA: N,N-dimetilacetamida

DME: 1,2-dimetoxietano

DMF: N,N-dimetilformamida

EtOAc: acetato de etilo

EtOH: etanol

20 IPE: éter diisopropílico

MeCN: acetonitrilo

MeOH: metanol

TEA: trietilamina

TFA: ácido trifluoroacético

25 THF: tetrahidrofurano

Pd₂(dba)₃: Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)

Ejemplo 1

N-{(6S,7aS)-2-[4-(2,6-Difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida

30 A) 4-(2,6-Difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-amina

A una mezcla de 4-bromo-1,2-benzoxazol-3-amina (7,20 g), éster de pinacol del ácido (2,6-difluorofenil)borónico (24,3 g) y fluoruro de potasio (5,94 g) en DMA (60 mL) y agua (15 mL) se le agregaron tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0,986 g) y Pd₂(dba)₃ (1,55 g). La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h bajo atmósfera de argón. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con THF/EtOAc.

El extracto se lavó con agua y salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se trituró con IPE frío y el precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (5,01 g).

5 MS: $[M+H]^+$ 247,0.

B) [4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

A una mezcla de 4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-amina (6,92 g) en THF (130 mL) se le agregó una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (60 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla se le agregó cloruro de 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (6,60 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a 10 0 °C durante 30 min. A la mezcla se le agregaron solución acuosa de cloruro de amonio y EtOAc. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (8,34 g).

15 MS: $[M+H]^+$ 420,9.

C) (2S,4S)-4-[(etanosulfonil)amino]pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-metilo

Se agregó cloruro de etanosulfonilo (7,54 mL) gota a gota a una mezcla de clorhidrato de (2S,4S)-4-aminopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) 2-metilo (15,9 g) y TEA (39,6 mL) en DME (189 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se filtró para eliminar el material 20 insoluble. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 M y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (18,4 g).

MS: $[M+H-Boc]^+$ 237,1.

25 D) (2S,4S)-4-[(etanosulfonil)amino]-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,36 g) en THF (30 mL) se le agregó por goteo una solución de (2S,4S)-4-[(etanosulfonil)amino]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1-terc-butilo (2,65 g) en THF (30,0 mL) a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0 °C en atmósfera de argón durante 2 h. Se agregó una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio a la mezcla a 0 °C. La mezcla se diluyó 30 con EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,18 g).

MS: $[M+H-Boc]^+$ 209,1.

E) Clorhidrato de N-[(3S,5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]etanosulfonamida

Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno EtOAc 4 M (5 mL) a una solución de (2S,4S)-4-[(etanosulfonil)amino]-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,18 g) en EtOAc (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se formó un sólido blanco y se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (1,40 g).

5 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,58-1,71 (1H, m), 2,23-2,36 (1H, m), 2,88-3.17 (3H, m), 3.29-3.45 (1H, m), 3.51-3.71 (3H, m), 3.91-4,06 (1H, m), 5,39 (1H, br s), 7,56 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,98 (1H, br s), 9,51 (1H, br s)

F) (2S,4S)-N-[4-(2,6-Difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-4-[(etanosulfonil)amino]-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida

10 Una mezcla de [4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,7 g), clorhidrato de N-[(3S,5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]etanosulfonamida (0,406 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,568 mL) en THF (8,30 mL) se agitó a 70 °C durante 44 h. Después de enfriarse, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0,39 g).

15 MS: [M+H]⁺ 481,1.

G) N-[(6S,7aS)-2-[4-(2,6-Difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida

A una mezcla de (2S,4S)-N-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-4-[(etanosulfonil)amino]-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida (260 mg), TEA (0,302 mL) y THF (2,0 mL) se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,084 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (2,0 mL). A la mezcla se agregó hidruro de sodio al 60% (23,8 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). El sólido se cristalizó en EtOAc-heptano para proporcionar el compuesto del título (82 mg).

30 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45-1,53 (1H, m), 2,37-2,52 (1H, m), 2,95-3.13 (3H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 3.77-3.94 (2H, m), 4,04-4,23 (3H, m), 6,95-7,08 (2H, m), 7,30-7,44 (2H, m), 7,58-7,70 (2H, m).

Ejemplo 16

N-[(6R)-7,7-Difluoro-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida

A) 4-(2,4,6-Trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-amina

Se calentó una mezcla de 4-bromo-1,2-benzoxazol-3-amina (10,0 g), ácido (2,4,6-trifluorofenil)borónico (33,0 g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,15 g), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (1,36 g) y fluoruro de potasio (8,18 g) en DME (150 mL) y agua (30,0 mL) en atmósfera de argón a 80 °C durante 16 h. El sólido se retiró por
 5 filtración y el filtrado se concentró a presión reducida hasta la mitad del volumen original. Se agregó agua a la mezcla. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (YMC-Actus Triant C18, fase móvil: agua (que contenía bicarbonato de amonio 10 mM)/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (3,23 g).

10 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265,0.

B) [4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

A una mezcla de 4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-amina (5,0 g) en THF (95 mL) se agregó una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio THF (47,3 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min. A la
 15 mezcla se agregó cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (2,79 mL). La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). El residuo se recristalizó en IPE-hexano para proporcionar el compuesto del título (5,72 g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,9.

20 C) 1-(Benciloxi)-3,3-difluoropent-4-en-2-ol

A una solución de ((2,2-dietoxietoxi)metil)benceno (31,4 g) en THF (240 mL) y agua (120 mL) se le agregó una solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 M (120 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a
 25 70 °C durante 2 h. A la mezcla se le agregaron EtOAc y agua a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. A una mezcla del residuo, 3-bromo-3,3-difluoroprop-1-eno (20,0 g) y DMF (240 mL) se le agregó polvo de indio (16,1 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante la noche. A la mezcla se le agregaron EtOAc y agua a 0 °C. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de
 30 sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (27,2 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,62 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 3.56-3.75 (2H, m), 3.96-4,10 (1H, m), 4,58 (2H, s), 5,50-5,57 (1H, m), 5,68-5,77 (1H, m), 5,91-6,09 (1H, m), 7,28-7,40 (5H, m).

D) [1-(benciloxi)-3,3-difluoropent-4-en-2-il]carbamato de terc-butilo

A una mezcla de 1-(benciloxi)-3,3-difluoropent-4-en-2-ol (27,1 g) y piridina (77 mL) en MeCN (400 mL) se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (28 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó en atmósfera de argón a 0 °C durante 30 min. A la mezcla se agregaron EtOAc y agua a 0 °C. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se diluyó con MeCN (400 mL). A la mezcla se agregó azida de tetra-n-butilamonio (66,9 g) a 0 °C. La mezcla se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le agregaron EtOAc-tolueno y agua. La capa acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 M, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró a presión reducida. A este residuo se le agregó agua (40 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla se le agregó lentamente una mezcla de trifenilfosfina (34,3 g) y tolueno (40 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h. Después de enfriar, a la mezcla se agregaron dicarbonato de di-terc-butilo (41,0 mL) e hidrogenocarbonato de sodio (11,0 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le agregó agua a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (37,3 g).

MS: [M+1-Boc]⁺ 228,1

E) 1-O-bencil-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,3-didesoxi-3,3-difluoropentitol

A una mezcla de [1-(benciloxi)-3,3-difluoropent-4-en-2-il]carbamato de terc-butilo (37,3 g) y 4-óxido de 4-metilmorfolina (26,7 g), acetona (360 mL) y agua (36 mL) se le agregó óxido de osmio (VIII) al 4% en agua (40 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo atmósfera de argón durante la noche. A la mezcla se le agregaron EtOAc y una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% a 0 °C. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de cloruro de hidrógeno 0,1 M y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, luego se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (42,1 g).

MS: [M+1-Boc]⁺ 262,1

F) (2R,4S)-2-[(benciloxi)metil]-3,3-difluoro-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de rac-terc-butilo

A una mezcla de 1-O-bencil-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,3-didesoxi-3,3-difluoropentitol (42,0 g), 2,8-dimetil-10H-dibenzo[b,e][1,4]oxaborin-10-ol (1,30 g) y N,N-diisopropiletilamina (30 mL) en MeCN (300 mL) se le agregó una solución de cloruro de toluenosulfonilo (24,4 g) en MeCN (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 1 h. A la mezcla se le agregaron EtOAc, tolueno y agua a 0 °C. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa de

ácido cítrico al 10% y salmuera, y se concentró a presión reducida. A este residuo se agregó tolueno (300 mL) y TFA (300 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH (400 mL). A la mezcla se le agregó carbonato de sodio (49,3 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se agregó una solución acuosa de ácido acético al 10% (300 mL) a 0 °C. La mezcla se concentró a presión reducida, luego se diluyó con tolueno y EtOAc. La capa orgánica se separó y se extrajo con solución acuosa de ácido acético al 20%. Las capas acuosas combinadas se inactivaron con carbonato de potasio a 0 °C ajustando a pH 10. La capa acuosa se extrajo con THF-EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Al residuo se le agregaron tolueno (300 mL), agua (300 mL), carbonato de sodio (24,6 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (32,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La capa acuosa se separó y se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (11,9 g).

15 MS: [M+1-Boc]⁺ 244,0

G) (2R,4R)-4-azido-2-[(benciloxi)metil]-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de rac-terc-butilo

A una mezcla de (2R,4S)-2-[(benciloxi)metil]-3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de rac-terc-butilo (11,9 g) y piridina (22,3 mL) en MeCN (120 mL) se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (11,7 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. A la mezcla se agregaron EtOAc y agua a 0 °C. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10%, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMF (120 mL). A la mezcla se agregó azida de tetra-n-butilamonio (21,6 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 30 min, luego a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le agregaron EtOAc y agua a 0 °C. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (5,65 g).

25 MS: [M+1-Boc]⁺ 269,1

H) (2R,4R)-4-amino-2-[(benciloxi)metil]-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de rac-terc-butilo

30 A una mezcla de (2R,4R)-4-azido-2-[(benciloxi)metil]-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de rac-terc-butilo (5,65 g) y THF (50 mL) se le agregó lentamente una solución de trifenilfosfina (4,83 g) en THF (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se le agregó agua (30 mL), luego la mezcla se calentó a 50 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. A la mezcla se le agregaron EtOAc y salmuera a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y se extrajo con

EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (4,98 g).

MS: $[M+1-Boc]^+$ 243,1

- 5 I) (2R,4R)-4-amino-2-[(benciloxi)metil]-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo
(2R,4R)-4-amino-2-[(benciloxi)metil]-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de rac-terc-butilo (16,0 g) se resolvió mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AY, 250 mmx50 mm, 10 μ m, fase móvil: CO₂/hidróxido de amonio al 0,1% que contiene EtOH = 75/25 v/v) para dar el compuesto del título (7,12 g) que tiene un tiempo de retención más largo.

10 MS: $[M+1]^+$ 343,2

J) (2R,4R)-2-[(benciloxi)metil]-3,3-difluoro-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- A una solución de (2R,4R)-4-amino-2-[(benciloxi)metil]-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,37 g) y TEA (10,9 mL) en DME (52,3 mL) se le agregó cloruro de metanosulfonilo (1,86 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, luego a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le agregaron EtOAc y agua a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (5,84 g).

20 MS: $[M-H]^+$ 419,0.

K) (2R,4R)-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo
Una mezcla de (2R,4R)-2-[(benciloxi)metil]-3,3-difluoro-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,84 g) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (1,18 g) en MeOH (120 mL) se hidrogenó a presión de balón a 20 °C durante 15 h. El catalizador se retiró por filtración y la solución se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,45 g).

25 MS: $[M-H]^+$ 329,0.

L) Clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida

- A una mezcla de (2R,4R)-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,45 g) y EtOAc (16 mL) se agregó una solución de CPME de cloruro de hidrógeno 4 M (56 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,40 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.01 (3H, s), 3.04-3.13 (1H, m), 3.68-3.88 (3H, m), 3.96-4,12 (1H, m), 4,49-4,64 (1H, m), 5,44-5,62 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,50-10.23 (2H, m).

M) (2R,4R)-3,3-Difluoro-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]-N-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-

benzoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxamida

Se agitó una mezcla de clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (2,50 g), [4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (5,60 g), TEA (3,93 mL) y THF (75 mL) a temperatura ambiente durante 2 h, luego se calentó a 60 °C en atmósfera de argón durante la noche. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,47 g).

MS: [M+H]⁺ 521,1.

N) N-[(6R,7aR)-7,7-Difluoro-1-hidroxi-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida

Una mezcla de (2R,4R)-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]-N-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxamida (387 mg), hidrogenocarbonato de sodio (312 mg) en MeCN (7,5 mL) y agua (7,50 mL) se agitó a 0 °C durante 5 min. A la mezcla se le agregaron bromuro de tetra-n-butilamonio (47,9 mg), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (23,2 mg) y yodosobenceno I,I-diacetato (263 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 5 min, luego a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla se le agregaron EtOAc y agua a 0 °C. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (279 mg).

MS: [M+H]⁺ 519,1.

O) N-[(6R)-7,7-Difluoro-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida

Se agregó anhídrido trifluoroacético (0,152 mL) a una solución de N-[(6R,7aR)-7,7-difluoro-1-hidroxi-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida (279 mg) en TFA (7,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h y luego a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se concentró a presión reducida, luego el residuo se diluyó con EtOAc. A la mezcla se le agregó solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La solución se extrajo con EtOAc/THF. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en EtOAc y se recuperaron dos cultivos puros del precipitado. El aceite residual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). Las fracciones puras se combinaron con el precipitado ya obtenido. El material se recrystalizó en EtOH/heptano para proporcionar el compuesto del título (165 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.15 (3H, s), 3.22 (1H, dd, J = 11,1, 8,6 Hz), 4.13 (1H, dd, J = 11,0, 8,7 Hz), 4.63-4.76 (1H, m), 4.95-5.02 (1H, m), 6.64-6.84 (3H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.71-7.80 (2H, m).

Ejemplo 24

N-{(6R,7aR)-7,7-Difluoro-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida

A) (2R,4R)-2-[(benciloxi)metil]-4-[(etanosulfonil)amino]-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de (2R,4R)-4-amino-2-[(benciloxi)metil]-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g) y TEA (4,05 mL) en DME (19,5 mL) se le agregó cloruro de etanosulfonilo (0,773 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le agregaron EtOAc y agua a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,56 g).

MS: [M+H-Boc]⁺ 335,1.

B) Clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]etanosulfonamida

Una mezcla de (2R,4R)-2-[(benciloxi)metil]-4-[(etanosulfonil)amino]-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,56 g) e hidróxido de paladio sobre carbono al 20% (663 mg) en MeOH (29,5 mL) se hidrogenó a presión de balón a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. A una mezcla del residuo y EtOAc (4 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno EtOAc 4 M (20 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc y el sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (1,50 g).

MS: [M+H]⁺ 245,1.

C) (2R,4R)-4-[(Etanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-N-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxamida

A una mezcla de clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]etanosulfonamida (1,78 g) y TEA (1,93 g) en THF (50 mL) se agregó [4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (3,34 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,14 g).

MS: [M+H]⁺ 535,1.

D) N-{(6R,7aR)-7,7-Difluoro-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida

A una mezcla de (2R,4R)-4-[(etanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-N-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxamida (3,14 g) y cloruro de metanosulfonilo (1,35 g) en diclorometano (30 mL) se agregó DBU (2,68 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se agregó DBU (1,34 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h.

5 La mezcla se concentró a presión reducida. A la mezcla se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano), seguido de cromatografía en columna de NH-gel de sílice (EtOAc/hexano). El residuo se recrystalizó en EtOAc-heptano
10 para proporcionar el compuesto del título (1,58 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,96-3.14 (3H, m), 3.40-3.53 (1H, m), 3.97-4,10 (1H, m), 4,15-4,26 (1H, m), 4,37-4,71 (2H, m), 7,18-7,28 (1H, m), 7,29-7,38 (1H, m), 7,40-7,48 (1H, m), 7,78-7,86 (1H, m), 7,88-7,94 (1H, m), 7,99 (1H, br s).

Ejemplo 33

15 N-[(6R,7aR)-2-[4-(2,6-Difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida

A) (2R,4R)-N-[4-(2,6-Difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-4-[(etanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida

A una mezcla de 4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-amina (200 mg) en THF (4 mL) se le agregaron una
20 solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tolueno (1,63 mL) y cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (0,120 mL) a 0 °C. Después de agitarse durante 1 h, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (4 mL). A la mezcla se agregaron clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]etanosulfonamida (228 mg) y DBU (371
25 mg) a 60 °C. Después de agitarse durante 16 h, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (YMC-Actus Triant C18, fase móvil: agua (que contenía bicarbonato de amonio 10 mM)/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (252 mg).

MS: [M+H]⁺ 517,1.

B) N-[(6R,7aR)-2-[4-(2,6-Difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-
30 pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida

A una mezcla de (2R,4R)-N-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-4-[(etanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida (252 mg) en diclorometano (2,0 mL) se le agregaron DBU (0,22 mL) y cloruro de metanosulfonilo (0,057 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se agregó DBU (0,22 mL). La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de

cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). El residuo se cristalizó en EtOH/hexano para proporcionar el compuesto del título (72,2 mg).

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3.02-3.15 (3H, m), 3.66-3.79 (1H, m), 4,04-4,21 (2H, m), 4,30-4,42 (2H, m), 4,50 (1H, br d, J = 9,3 Hz), 6,95-7,05 (2H, m), 7,30-7,41 (2H, m), 7,61-7,70 (2H, m).
Ejemplo 34

N-{(6*R*,7*aR*)-2-[4-(2,6-Difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-
c]imidazol-6-il}metanosulfonamida

- 10 A) (2*R*,4*R*)-*N*-[4-(2,6-Difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-4-
[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxamida

- Se calentó una mezcla de clorhidrato de *N*-[(3*R*,5*R*)-4,4-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (300 mg), [4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (484 mg), DBU (0,504 mL) y THF (10 mL) a 70 °C durante 2 h bajo irradiación de microondas. A la mezcla
15 se le agregaron EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (408 mg).

MS: [M+H]⁺ 503,1.

- 20 B) *N*-{(6*R*,7*aR*)-2-[4-(2,6-Difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-
pirrol[1,2-*c*]imidazol-6-il}metanosulfonamida

- A una mezcla de (2*R*,4*R*)-*N*-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-4-
[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxamida (122 mg) y cloruro de metanosulfonilo (0,038 mL) en diclorometano (1,0 mL) se le agregó DBU (0,109 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a
25 temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se le agregó DBU (54 µL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). El residuo se cristalizó en EtOAc-hexano para proporcionar el compuesto del título (43,6 mg).

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.04-3.11 (4H, m), 3.58 (1H, dd, J = 12,2, 8,9 Hz), 4,06-4,24 (2H, m), 4,30-
30 4,48 (2H, m), 4,51-4,60 (1H, m), 6,99 (2H, br d, J = 4,4 Hz), 7,32-7,36 (2H, m), 7,61-7,71 (2H, m)

Ejemplo 47

N-{(6*R*,7*aR*)-7,7-Difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-
pirrol[1,2-*c*]imidazol-6-il}metanosulfonamida

A) 2-Bromo-3,6-difluorobenzaldehído

A una mezcla de 1-bromo-2,5-difluorobenceno (50,0 g) y THF (250 mL) se agregó gota a gota una solución 2 M de diisopropilamida de litio THF (155 mL) a -70 °C. Después de que la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 45 min, se agregó DMF (38,4 g). La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (46,0 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,16-7,20 (1H, m), 7,24-7,40 (1H, m), 10.33 (1H, s).

10 B) 2-Bromo-3,6-difluorobenzonitrilo

Una mezcla de 2-bromo-3,6-difluorobenzaldehído (46,0 g), diacetato de yodobenceno (100 g), acetato de amonio (80,2 g) y dodecil sulfato de sodio (12,0 g) en agua (200 mL) se agitó a 70 °C durante 0,5 h. Se agregó una solución acuosa de tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (36,6 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12-7,26 (1H, m), 7,26-7,45 (1H, m).

C) 4-bromo-5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-amina

20 A una solución de ácido acetohidroxámico (18,6 g) en DMF (300 mL) y agua (60 mL) se le agregó carbonato de potasio (34,2 g). Después de que la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, se agregó una solución de 2-bromo-3,6-difluorobenzonitrilo (18,0 g) en DMF (60 mL) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua a 0 °C, luego el precipitado se recogió para proporcionar el compuesto del título (14,1 g).

25 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,12 (2H, s), 7,45-7,62 (2H, m).

D) 5-Fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-amina

30 A una solución de 4-bromo-5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-amina (12,5 g) en DME (200 mL) y agua (20 mL) se le agregó ácido 2,4,6-trifluorofenilborónico (47,6 g), fluoruro de potasio (9,43 g), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (3,14 g) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4,95 g). La mezcla se agitó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (9,1 g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283,0.

E) [5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

A una solución de 5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-amina (2,85 g) en THF (33,7 mL) se agregó gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio THF 1 M (22,2 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. A la mezcla se agregó gota a gota cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (1,53 mL) manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se trituroó con EtOAc al 10% en hexano. El sólido se retiró mediante filtración y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,64 g).

MS: $[M+H]^+$ 456,9.

F) (2R,4R)-3,3-Difluoro-N-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxamida

A una mezcla de clorhidrato de 2,2,2-tricloroetil [5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato (6,50 g), N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (3,79 g) en THF (142 mL) se le agregó TEA (5,91 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante toda la noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc, el material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (6,78 g).

MS: $[M+H]^+$ 539,1.

G) N-[(6R,7aR)-7,7-Difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida

A una solución de (2R,4R)-3,3-difluoro-N-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxamida (60 mg) en diclorometano (1,0 mL) se le agregaron DBU (0,05 mL) y cloruro de metanosulfonilo (0,013 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (YMC-Actus Triant C18, fase móvil: agua/MeCN (ambos conteniendo 0,1% de TFA)) para proporcionar el compuesto del título (27,2 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.07 (3H, s), 3.09-3.14 (1H, m), 3.64 (1H, dd, $J = 12,2, 9,0$ Hz), 4,10-4,22 (2H, m), 4,34-4,54 (2H, m), 4,61 (1H, br d, $J = 9,4$ Hz), 6,71-6,84 (2H, m), 7,38-7,49 (1H, m), 7,63 (1H, dd, $J = 9,2, 3,7$ Hz).

Ejemplo 50

N-[(6S,7aS)-2-[6-Cloro-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-

6-il}etanosulfonamida

A) 4-Cloro-2-fluoro-6-yodobenzonitrilo

Una mezcla de 4-cloro-2-fluorobenzonitrilo (10 g), N-yodosuccinimida (15,9 g), ácido 4-metilbencenosulfónico monohidrato (6,11 g) y acetato de paladio(II) (1,44 g) en DMF (150 mL) se agitó a 70 °C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de tiosulfato de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (7,78 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82-7,88 (1H, m), 8,08 (1H, s).

B) 6-Cloro-4-yodo-1,2-benzoxazol-3-amina

A una mezcla de 2-propanona oxima (1,94 g) y DMF (58,5 mL) se le agregó terc-butóxido de potasio (2,98 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 20 min. La mezcla se agregó a una mezcla de 4-cloro-2-fluoro-6-yodobenzonitrilo (7,13 g) y DMF (19,5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 5 min. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOH (175 mL) y una solución acuosa de cloruro de hidrógeno 6 M (60,8 mL). La mezcla se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 M y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C. El precipitado se recogió por filtración y el sólido se lavó con agua e IPE para proporcionar el compuesto del título (4,70 g).

MS: [M+H]⁺ 294,9.

C) 6-Cloro-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-amina

A una mezcla de 6-cloro-4-yodo-1,2-benzoxazol-3-amina (5,0 g), ácido (2,6-difluorofenil)borónico, éster de pinacol (12,2 g) y carbonato de potasio (2,96 g) en DMA (34,0 mL) y agua (8,50 mL) se le agregó tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0,493 g) y Pd₂(dba)₃ (0,777 g). La mezcla se agitó a 90 °C en atmósfera de argón durante 30 min. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con IPE y el sólido se recuperó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (1,70 g).

MS: [M+H]⁺ 281,0.

D) [6-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Se agregó una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio THF 1 M (36,2 mL) a una solución de 6-cloro-4-

(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-amina (3,91 g) en THF (69,7 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C en atmósfera de argón durante 30 min. Se agregó cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (3,16 mL) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C en atmósfera de argón durante 1 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,80 g).

MS: [M+H]⁺ 454,9.

E) (2S,4S)-N-[6-Cloro-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-4-[(etanosulfonil)amino]-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida

Una mezcla de [6-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (2,66 g), clorhidrato de N-[(3S,5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]etanosulfonamida (1,43 g), diisopropiletilamina (2,14 mL) y THF (34,3 mL) se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,73 g).

MS: [M+H]⁺ 515,0.

F) N-[(6S,7aS)-2-[6-Cloro-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida

Una mezcla de (2S,4S)-N-[6-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-4-[(etanosulfonil)amino]-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida (2,73 g), TEA (2,96 mL) y cloruro de metanosulfonilo (0,821 mL) en THF (64 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (64 mL). A la mezcla se agregó hidruro de sodio al 60% (0,254 g) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, luego se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). El residuo se cristalizó en EtOH/heptano para proporcionar el compuesto del título (0,968 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46-1,57 (1H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 2,95-3,11 (3H, m), 3,18-3,26 (1H, m), 3,81-3,94 (2H, m), 4,04-4,20 (3H, m), 7,02 (2H, q, J = 9,1 Hz), 7,33 (1H, s), 7,35-7,43 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 1,6 Hz).

Ejemplo 71

N-[(6R,7aR)-7,7-Difluoro-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrol[1,2-

c]imidazol-6-il}metanosulfonamida

A una mezcla de (2R,4R)-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]-N-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxamida (2,71 g), cloruro de metanosulfonilo (0,806 mL) en diclorometano (30 mL) se agregó DBU (2,33 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se agregó DBU (1,18 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) seguido de cromatografía en columna de gel de sílice NH (EtOAc/hexano). El residuo se cristalizó en EtOH-heptano para proporcionar el compuesto del título (1,21 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.07 (3H, s), 3.13 (1H, dd, J = 12,0, 8,3 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 11,9, 9,0 Hz), 4,11-4,22 (2H, m), 4,36-4,53 (2H, m), 4,69 (1H, br d, J = 8,9 Hz), 6,72-6,82 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,58-7,71 (2H, m).

Ejemplo 72

N-[(6R,7aR)-2-[4-(2,6-Difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida

A) 2,4-Difluoro-6-yodobenzonitrilo

Se calentó una mezcla de 2,4-difluorobenzonitrilo (3 g), N-yodosuccinimida (5,34 g), hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (2,05 g) y acetato de paladio(II) (0,242 g) en DMF (45 mL) hasta 70 °C durante 6 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,62 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63-7,80 (1H, m), 7,91-7,98 (1H, m).

B) 6-Fluoro-4-yodo-1,2-benzoxazol-3-amina

Se agregó una solución de terc-butoxido de potasio THF 1 M (2,66 mL) a 2-propanona oxima (195 mg) en DMF (26 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Luego, esta mezcla se agregó gota a gota a una solución de 2,4-difluoro-6-yodobenzonitrilo (706 mg) en DMF (8,67 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C bajo nitrógeno durante 5 min. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOH (28,9 mL) y solución acuosa de cloruro de hidrógeno 6 M (14,4 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 8 h. La mezcla se

concentró a presión reducida y luego se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (286 mg).

MS: $[M+H]^+$ 278,9.

C) 4-(2,6-Difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-amina

A una mezcla de 6-fluoro-4-yodo-1,2-benzoxazol-3-amina (286 mg), 2-(2,6-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (741 mg), fluoruro de potasio (179 mg), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (29,8 mg) en agua (0,560 mL) y DME (2,8 mL) se le agregó $Pd_2(dba)_3$ (47,1 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 120 °C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se concentró a presión reducida. Luego, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice NH eluyendo con EtOAc. Después de concentrarse a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (240 mg).

MS: $[M+H]^+$ 265,0.

D) [4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Se agregó una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio THF 1 M (3,47 mL) a una solución de 4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-amina (417 mg) en THF (7,89 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C en atmósfera de argón durante 30 min. A la mezcla se agregó cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (282 μ l) a 0 °C. La mezcla se agitó en atmósfera de argón durante 1 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (460 mg).

MS: $[M+H]^+$ 438,9.

E) (2R,4R)-N-[4-(2,6-Difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxamida

A una solución de clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (50,0 mg) y [4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (82,0 mg) en THF (1,25 mL) se le agregó DBU (0,084 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para

proporcionar el compuesto del título (73,6 mg).

MS: $[M+H]^+$ 521,1.

F) N-((6R,7aR)-2-[4-(2,6-Difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida

5 A una solución de (2R,4R)-N-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxamida (73 mg) en diclorometano (1,3 mL) se le agregaron DBU (0,126 mL) y cloruro de metanosulfonilo (0,022 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y luego se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) seguido de cromatografía en columna de gel de sílice NH (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (18,7 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,98-3,14 (4H, m), 3,58 (1H, dd, $J = 12,2, 9,0$ Hz), 4,08-4,49 (4H, m), 4,61 (1H, br d, $J = 9,2$ Hz), 7,01 (2H, q, $J = 8,2$ Hz), 7,14 (1H, dd, $J = 9,4, 1,5$ Hz), 7,31-7,44 (2H, m).

15 Ejemplo 75

N-((6R)-2-[4-(2,6-Difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida

A) 3,6-Difluoro-2-yodobenzamida

20 Una mezcla de 2,5-difluorobenzonitrilo (20 g), N-yodosuccinimida (35,6 g), acetato de paladio(II) (1,61 g) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (13,7 g) en DMF (500 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con IPE. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (YMC-Actus Triant C18, fase móvil: agua (que contenía bicarbonato de amonio 10 mM)/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (8,76 g).

25 MS: $[M+H]^+$ 283,9.

B) 3,6-Difluoro-2-yodobenzonitrilo

30 Una mezcla de 3,6-difluoro-2-yodobenzamida (8,9 g) y anhídrido trifluoroacético (13,3 mL) en piridina (100 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 M a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (7,83 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,17-7,34 (2H, m)

C) 2',3,6,6'-Tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo

Se agitó una mezcla de 3,6-difluoro-2-yodobenzonitrilo (500 mg), 2-(2,6-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolano (4,53 g), fluoruro de potasio (329 mg), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (54,7 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (86 mg) y DME (0,5 mL) a 120 °C durante 1 h en atmósfera de argón en un reactor de microondas. La misma reacción se repitió 4 veces más, produciendo cinco lotes de material bruto que posteriormente se combinaron. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). El residuo se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título (1,98 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,04-7,16 (2H, m), 7,27-7,35 (1H, m), 7,40-7,56 (2H, m).

D) 4-(2,6-Difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-amina

Una mezcla de 2',3,6,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (1,98 g), 2-propanona oxima (1,73 g) y 2-metilpropan-2-olato de potasio (1,77 g) en DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Una mezcla de este producto bruto y solución acuosa de cloruro de hidrógeno 6 M (2 mL) en EtOH (20 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,56 g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265,0.

E) (2R,4R)-N-[4-(2,6-Difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxamida

A una mezcla de 4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-amina (300 mg) en THF (2 mL) se agregaron una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio THF 1 M (2,27 mL) y cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (0,167 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo (500 mg). Una mezcla del residuo (250 mg), clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (151 mg) y DBU (0,257 mL) en THF (2 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (YMC-Actus Triant C18, fase móvil: agua/MeCN (ambos contienen TFA al 0,1%)) para proporcionar el compuesto del título (160 mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 521,1.

F) N-[(6R)-2-[4-(2,6-Difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida

Se agitó una mezcla de (2R,4R)-N-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-3,3-difluoro-2-

(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxamida (50 mg), hidrogenocarbonato de sodio (40,4 mg) y periodinano de Dess-Martin (48,9 mg) en MeCN (1,0 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido, TFA (0,5 mL) y anhídrido trifluoroacético (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (YMC-Actus Triant C18, fase móvil: agua/MeCN (ambos contienen TFA al 0,1%)) para proporcionar el compuesto del título (12,9 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.13-3.19 (4H, m), 3.97 (1H, dd, J = 11,3, 8,4 Hz), 4,52-4,68 (1H, m), 4,95-5,05 (1H, m), 6,78 (1H, dd, J = 4,8, 1,8 Hz), 6,95 (2H, tt, J = 8,5, 1,2 Hz), 7,37-7,46 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,71 (1H, dd, J = 9,2, 3.5 Hz).

Ejemplo 77

N-[(6R)-7,7-Difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida

A) N-[(6R)-7,7-Difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-hidroxi-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida

Se agregaron bromuro de tetra-n-butilamonio (0,812 g), yodosobenceno I,I-diacetato (4,46 g) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (0,394 g) a una mezcla de (2R,4R)-3,3-difluoro-N-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidina-1-carboxamida (6,78 g) e hidrogenocarbonato de sodio (5,29 g) en MeCN (63 mL) y agua (63 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla se le agregaron EtOAc y agua a 0 °C. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (6,10 g).

MS: [M+Na]⁺ 559,1.

B) N-[(6R)-7,7-Difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida

Se agregó anhídrido trifluoroacético (3,21 mL) a una solución de N-(6R)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-hidroxi-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-

il]metanosulfonamida (6,10 g) en TFA (0,876 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). El

residuo se cristalizó en EtOAc-heptano para proporcionar el compuesto del título (3,36 g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.04 (3H, s), 3.22-3.29 (1H, m), 4.08-4.19 (1H, m), 4.62-4.84 (1H, m), 7.18-7.38 (2H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.91 (1H, t, J = 9,6 Hz), 8.13-8.20 (1H, m), 8.36 (1H, d, J = 9,4 Hz).

Ejemplo 92

5 N-[(6R)-7,7-Difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida

A) (2R,4R)-4-[(Etanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-N-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida

A una mezcla de [5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (196 mg) en THF (2 mL) se le agregó DBU (0,194 mL) y clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]etanosulfonamida (121 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (YMC-Actus Triant C18, fase móvil: agua/MeCN (ambos conteniendo 0,1% de TFA)) para proporcionar el compuesto del título (111 mg).

15 MS: $[M+H]^+$ 553,1.

B) N-[(6R)-7,7-Difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida

Se agitó una mezcla de (2R,4R)-4-[(etanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-N-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida (55,2 mg), periodinano de Dess Martin (50,9 mg) y TFA (0,5 mL) en MeCN (1,0 mL) a 0 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Una mezcla de este producto bruto, TFA (0,5 mL) y anhídrido trifluoroacético (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (YMC-Actus Triant C18, fase móvil: agua/MeCN (ambos contienen TFA al 0,1%)) para proporcionar el compuesto del título (20,9 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3.15-3.27 (3H, m), 4.11 (1H, dd, J = 11,1, 8,3 Hz), 4.54-4.71 (1H, m), 4.91 (1H, br d, J = 10.0 Hz), 6.62-6.92 (3H, m), 7.53 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 9,2, 3.4 Hz).

30 Ejemplo 102

N-[(6R)-2-[4-(2,6-Difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida

A una mezcla de (2R,4R)-N-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxamida (278 mg), hidrogenocarbonato de sodio (232 mg) en

MeCN (3 mL) se le agregó peryodinano de Dess-Martin (305 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla se le agregaron EtOAc y agua a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). Al residuo se le agregaron diclorometano (4 mL) y anhídrido trifluoroacético (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le agregaron EtOAc y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (77 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.13 (3H, s), 3.17 (1H, dd, J = 11,2, 8,6 Hz), 3.97 (1H, dd, J = 11,2, 8,4 Hz), 4,55-4,67 (1H, m), 5,07-5,15 (1H, m), 6,76-6,80 (1H, m), 6,89-6,96 (2H, m), 7,32-7,43 (2H, m), 7,68-7,82 (2H, m).

Ejemplo 124

N-[(6R,7aR)-7,7-Difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida

A) 6-Fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-amina

Se calentó una mezcla de 6-fluoro-4-yodo-1,2-benzoxazol-3-amina (620 mg), ácido (2,4,6-trifluorofenil)borónico (1,57 g), Pd₂(dba)₃ (102 mg), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (64,7 mg), fluoruro de potasio (389 mg) en DME (4 mL) y agua (0,800 mL) a 120 °C durante 1 h en atmósfera de argón en un reactor de microondas.

La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa (YMC-Actus Triant C18, fase móvil: agua (que contenía bicarbonato de amonio 10 mM)/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (511 mg).

MS: [M+H]⁺ 283,0.

B) (2R,4R)-4-[(Etanosulfonyl)amino]-3,3-difluoro-N-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida

A una mezcla de 6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-amina (100 mg) en THF (2 mL) se agregó una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tolueno (0,886 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla se agregó cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (0,052 mL). La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Una mezcla de este producto bruto, clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]etanosulfonamida (99 mg) y DBU (162 mg) en THF (2 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (YMC-Actus Triant C18, fase móvil: agua (que contenía bicarbonato de amonio 10 mM)/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (85,1 mg).

MS: $[M+H]^+$ 553,1.

- 5 C) N-((6R,7aR)-7,7-Difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida

A una mezcla de (2R,4R)-4-[(etanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-N-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida (60 mg) en diclorometano (2,0 mL) se le agregaron DBU (0,049 mL) y cloruro de metanosulfonilo (0,013 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla se agregó DBU (0,049 mL). La mezcla se agitó durante 30 min y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (16,5 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,40 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,99-3,22 (3H, m), 3,57-3,78 (2H, m), 4,15-4,19 (1H, m), 4,35-4,53 (3H, m), 6,71-6,85 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,8 Hz).

- 15 Ejemplo 126

N-((6R,7aR)-2-[4-(2,6-Difluorofenil)-6-metil-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida

A) 4-Bromo-6-metil-1,2-benzoxazol-3-amina

A una solución de ácido etanohidroxámico (5,26 g) en DMF (60 mL) se le agregó terc-butóxido de potasio (7,86 g). La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. A la mezcla se agregó una solución de 2-bromo-6-fluoro-4-metilbenzonitrilo (5,00 g) en DMF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (4,08 g).

MS: $[M+H]^+$ 227,1.

B) 4-(2,6-Difluorofenil)-6-metil-1,2-benzoxazol-3-amina

Se calentó una mezcla de 4-bromo-6-metil-1,2-benzoxazol-3-amina (770 mg), 2-(2,6-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,63 g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (310 mg), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (197 mg) y fluoruro de potasio (591 mg) en DME (9 mL) y agua (3 mL) a 120 °C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (567 mg).

MS: $[M+H]^+$ 261,0.

C) [4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Se agregó una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio THF 1 M (12,8 mL) a una solución de 4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-1,2-benzoxazol-3-amina (1,67 g) en THF (39 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Se agregó cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (0,972 mL) a la mezcla. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. El solvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,86 g).

MS: $[M+H]^+$ 434,9.

D) (2R,4R)-N-[4-(2,6-Difluorofenil)-6-metil-1,2-benzoxazol-3-il]-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxamida

A una mezcla de clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (0,162 mL) en THF (2,0 mL) se le agregó [4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (187 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h, luego se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (190 mg).

MS: $[M+H]^+$ 517,1

E) N-[(6R,7aR)-2-[4-(2,6-Difluorofenil)-6-metil-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida

A una mezcla de (2R,4R)-N-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-1,2-benzoxazol-3-il]-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxamida (95 mg) en THF (1,84 mL) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,920 mL) se le agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (71,9 mg) a -3 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a -5 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (45,0 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,55 (3H, s), 3.01-3.12 (4H, m), 3.51-3.63 (1H, m), 4,02-4,22 (2H, m), 4,24-4,50 (2H, m), 4,54-4,65 (1H, m), 6,92-7,03 (2H, m), 7,14-7,18 (1H, m), 7,29-7,40 (1H, m), 7,41-7,44 (1H, m).

Ejemplo 144

Diamida N-[(6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-N'-metilsulfúrica

A) (2R,4R)-2-[(benciloxi)metil]-3,3-difluoro-4-[(metilsulfamoil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de (2R,4R)-4-amino-2-[(benciloxi)metil]-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (210 mg), TEA (0,255 mL), 4-dimetilaminopiridina (13,1 mg) y THF (2 mL) se le agregó una solución de cloruro de metilsulfamoilo (130 mg) en THF (1 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante la noche. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (168 mg).

MS: [M+H-Boc]⁺ 336,1.

B) [6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

A una mezcla de 6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-amina (8,18 g) en THF (120 ml) se le agregó una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (66,7 ml) a -22 °C. Después de agitarse a -22 °C durante 10 min, a la mezcla se le agregó una mezcla de cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (7,37 g) y THF (5,0 ml) a la misma temperatura. La mezcla se agitó en atmósfera de argón a -22 °C durante 15 min. A la mezcla se agregaron solución acuosa de cloruro de amonio y EtOAc a 0 °C. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (7,03 g).

MS: [M+H]⁺ 456,9.

C) (2R,4R)-3,3-Difluoro-N-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2-(hidroximetil)-4-[(metilsulfamoil)amino]pirrolidin-1-carboxamida

Una mezcla de (2R,4R)-2-[(benciloxi)metil]-3,3-difluoro-4-[(metilsulfamoil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (168 mg) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (27,2 mg) en MeOH (5 mL) se hidrogenó bajo presión de balón a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y el catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se agregó EtOAc (5 mL) y solución de CPME de cloruro de hidrógeno 4 M (3,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le agregaron THF (3 mL), TEA (0,160 mL) y [6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (177 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C en atmósfera de argón durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (178 mg).

MS: [M+H]⁺ 554,1.

D) Diamida N-[(6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrololo[1,2-c]imidazol-6-il]-N'-metilsulfúrica

A una mezcla de (2R,4R)-3,3-difluoro-N-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2-

(hidroximetil)-4-[(metilsulfamiloil)amino]pirrolidin-1-carboxamida (80,4 mg), solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,800 mL) y THF (1,6 mL) se agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (56,8 mg) a -20 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. A la mezcla se agregaron EtOAc y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) y luego cromatografía en columna de gel de sílice NH (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (28,5 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,72 (3H, d, J = 5,3 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 12,0, 8,0 Hz), 3.62 (1H, dd, J = 12,1, 8,7 Hz), 4,07-4,44 (5H, m), 4,65 (1H, br d, J = 8,0 Hz), 6,69-6,86 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J = 9,3, 1,4 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 7,9, 2,1 Hz).

Ejemplo 149

N-[(6R,7aR)-7,7-Difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida

A) (2R,4R)-3,3-Difluoro-N-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxamida

A una mezcla de clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (4,20 g), [6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (7,03 g) y THF (70 mL) se le agregó TEA (7,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (7,82 g).

MS: [M+H]⁺ 539,1.

B) N-[(6R,7aR)-7,7-Difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida

A una mezcla de (2R,4R)-3,3-difluoro-N-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxamida (7,82 g), solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (70 mL) y THF (140 mL) se le agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (5,76 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se le agregaron agua y EtOAc a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano), seguido de cromatografía en columna de NH-gel de sílice (EtOAc/hexano). El residuo se

recristalizó (EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título (4,37 g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,97 (3H, s), 2,99-3,09 (1H, m), 3,51 (1H, t, J = 10.2 Hz), 3,99-4,10 (1H, m), 4,19 (1H, dd, J = 10.2, 4,1 Hz), 4,37-4,75 (2H, m), 7,20-7,41 (2H, m), 7,44-7,53 (1H, m), 7,88-8,00 (2H, m).

5 Ejemplo 171

N-[(6R,7aR)-2-[5,6-Difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida

A) 2-Bromo-3,4,6-trifluorobenzaldehído

Una mezcla de 2,4,5-trifluorobenzaldehído (25,0 g), N-bromosuccinimida (33,4 g), acetato de paladio(II) (3,51 g) y 4-amino-3-clorobenzotrifluoruro (4,41 mL) en trifluorotolueno (650 mL) y TFA (130 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h. La misma reacción se llevó a cabo dos veces, produciendo dos lotes de material bruto que posteriormente se combinaron. La mezcla se inactivó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a 0 °C y se extrajo con IPE-hexano. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (32,5 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (1H, td, J = 9,7, 6,0 Hz), 10,27 (1H, s).

B) N-[(E)-(2-Bromo-3,4,6-trifluorofenil)metiliden]hidroxiamina

Una mezcla de 2-bromo-3,4,6-trifluorobenzaldehído (32,5 g) y una solución acuosa de hidroxiamina al 50% (18,0 g) en EtOH (600 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Al sólido resultante se añadió hexano y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (28,8 g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 253,9.

C) 2-Bromo-3,4,6-trifluoro-N'-hidroxibenceno-1-carboximidamida

A una mezcla de N-[(E)-(2-bromo-3,4,6-trifluorofenil)metiliden]hidroxiamina (26,8 g) en DMF (400 mL) se agregó N-clorosuccinimida (15,5 g) a 0 °C. La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla se agregó una solución acuosa de amoníaco al 27% (1,78 g). La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (15,9 g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268,9.

D) 4-Bromo-5,6-difluoro-1,2-benzoxazol-3-amina

Se calentó una mezcla de 2-bromo-3,4,6-trifluoro-N'-hidroxibenceno-1-carboximidamida (560 mg) y carbonato de cesio (678 mg) en 1-metil-2-pirrolidona (10 mL) a 150 °C durante 15 min en atmósfera de

argón en un reactor de microondas. Este proceso se repitió otras dos veces, produciendo tres lotes de material crudo que posteriormente se combinaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (571 mg).

MS: $[M+H]^+$ 248,9.

5 E) 5,6-Difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-amina

Se calentó una mezcla de 4-bromo-5,6-difluoro-1,2-benzoxazol-3-amina (500 mg), ácido (2,4,6-trifluorofenil)borónico (3,53 g), fluoruro de potasio (350 mg), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (117 mg) y $Pd_2(dba)_3$ (184 mg) en DME (10 mL) y agua (1,00 mL) hasta 100 °C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C. A la mezcla de reacción se le agregaron ácido (2,4,6-trifluorofenil)borónico (1,77 g), fluoruro de potasio (350 mg), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (117 mg) y $Pd_2(dba)_3$ (184 mg). La mezcla se agitó durante 16 h a 100 °C. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (379 mg).

15 MS: $[M+H]^+$ 301,0.

F) [5,6-difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

A una mezcla de 5,6-difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-amina (379 mg) en THF (5 mL) se le agregó una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio THF 1 M (2,78 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. A la mezcla de reacción se le agregó cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (0,191 mL). La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (378 mg).

MS: $[M+H]^+$ 474,9.

25 G) (2R,4R)-N-[5,6-Difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonyl)amino]pirrolidin-1-carboxamida

Una mezcla de [5,6-difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (185 mg), TEA (0,163 mL) y clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (104 mg) en THF (3 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (186 mg).

MS: $[M+H]^+$ 557,0.

H) N-[(6R,7aR)-2-[5,6-Difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrololo[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida

A una mezcla de (2R,4R)-N-[5,6-difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxamida (85,0 mg) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (58,2 mg) en THF (1 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,764 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) y luego se cristalizó en EtOAc-hexano para proporcionar el compuesto del título (25,9 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.07 (3H, s), 3.08-3.14 (1H, m), 3.64 (1H, dd, J = 12,0, 8,7 Hz), 4,11-4,24 (2H, m), 4,34-4,55 (2H, m), 4,59-4,80 (1H, m), 6,80 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,5, 5,8 Hz).

Ejemplo 174

N-[(6R)-7,7-Difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida

A) 2-Hidroxi-6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridina-3-carbonitrilo

Una solución de 2,4,6-trifluorobenzaldehído (20,0 g), 2-cianoacetato de etilo (14,1 g), acetona (9,18 mL) y acetato de amonio (125 g) en n-butanol (400 mL) se agitó a 130 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (11,1 g).

MS: [M+H]⁺ 265,1.

B) 2-Cloro-6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-3-carbonitrilo

Se agitó una mezcla de 2-hidroxi-6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-3-carbonitrilo (11,1 g) en cloruro de fosforilo (60 mL) a 110 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se agregó a agua gota a gota mientras se agitaba y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (3,85 g).

MS: [M+H]⁺ 283,1.

C) 6-Metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-amina

A una solución de 2-propanona oxima (597 mg) en THF (20 mL) se agregó terc-butóxido de potasio (785 mg) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se agregó 2-cloro-6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-3-carbonitrilo (2,10 g) en THF (10 mL) a la mezcla a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 14 h. A la mezcla se agregó agua y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOH (20 mL) y una solución acuosa de cloruro de hidrógeno 6 M (10 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno.

La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (1,20 g).

5 MS: $[M+H]^+$ 280,1.

D) [6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

A una solución de 6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-amina (1,28 g) en THF (20 mL) se le agregó una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (10,1 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h en atmósfera de nitrógeno. Se agregó cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (1,46 g) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (1,10 g).

15 MS: $[M+H]^+$ 454,0.

E) (2R,4R)-3,3-Difluoro-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]-N-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]pirrolidin-1-carboxamida

A una solución de clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (440 mg) y N,N-diisopropiletilamina (569 mg) en THF (10 mL) se le agregó [6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (500 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (310 mg).

25 MS: $[M+H]^+$ 536,1.

F) N-[(6R)-7,7-Difluoro-1-hidroxi-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1-yl]imidazol-6-il]metanosulfonamida

30 A una solución de (2R,4R)-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]-N-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]pirrolidin-1-carboxamida (310 mg) en MeCN (5 mL) y agua (5 mL) se le agregó diacetato de yodosobenceno (224 mg), bromuro de tetrabutilamonio (47 mg), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (23 mg) e hidrogenocarbonato de sodio (268 mg). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica

combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (191 mg).

MS: $[M+H]^+$ 534,1.

- 5 G) N-{(6R)-7,7-Difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)][1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida
- A una solución de N-{(6R)-7,7-difluoro-1-hidroxi-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)][1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida (190 mg) en THF (6 mL) se le agregó N-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo (594 mg), y luego la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. La
- 10 mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna: Boston Prime C18, fase móvil: agua que contiene hidróxido de amoníaco/MeCN) para dar el compuesto del título (78,5 mg).
- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,80 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.21-3.31 (1H, m), 4,04-4,14 (1H, m), 4,61-4,78 (1H, m), 5,46 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 6,67-6,82 (2H, m), 6,84-6,91 (1H, m), 7,29 (1H, s).
- 15

Ejemplo 213

N-{(4aR,6R)-5,5-Difluoro-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}metanosulfonamida

- A) (2R,4R)-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-4-{(metanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo
- 20 A una mezcla de (2R,4R)-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,00 g), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (5,13 mL) y DMF (101 mL) se le agregó carbonato de potasio (10,5 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C en atmósfera de argón durante la noche. A la mezcla se le agregaron EtOAc y agua a 0 °C. La capa acuosa se separó y se extrajo con
- 25 EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,85 g).

MS: $[M+H-\text{Boc}]^+$ 351,1.

- B) (2R,4R)-3,3-difluoro-4-{(metanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino}-2-[[{(metanosulfonil)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo
- 30

A una mezcla de (2R,4R)-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-4-{(metanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,77 g), N,N-diisopropiletilamina (2,15 mL) y MeCN (12 mL) se le agregó anhídrido metanosulfónico (1,61 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua mientras se agitaba. La capa orgánica se lavó con salmuera,

se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice NH eluyendo con EtOAc y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (3,11 g).

MS: $[M+Na]^+$ 551,2.

C) (2R,4R)-2-(cianometil)-3,3-difluoro-4-((metanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de (2R,4R)-3,3-difluoro-4-((metanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-2-[[[(metanosulfonil)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,94 g), cianato de sodio (1,78 g) y dimetilsulfóxido (36 mL) se agitó a 45-50 °C durante 4,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y solución acuosa de cloruro de amonio mientras se agitaba a 0 °C. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,91 g).

MS: $[M+Na]^+$ 482,2.

D) Clorhidrato de [(2R,4R)-3,3-difluoro-4-((metanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino}pirrolidin-2-il]acetato de metilo

A una mezcla de (2R,4R)-2-(cianometil)-3,3-difluoro-4-((metanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,99 g) y MeOH (60 mL) se agregó cloruro de trimetilsililo (16,6 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h. Después de la adición de cloruro de trimetilsililo (8,30 mL), la mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 h. Después de la adición adicional de cloruro de trimetilsililo (5,54 mL), la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se formó una suspensión blanca. Se agregó IPE (60 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Los precipitados se recogieron, se lavaron con IPE y se secaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,75 g).

MS: $[M+H]^+$ 393,1.

E) (2R,4R)-3,3-difluoro-4-((metanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-2-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla enfriada de clorhidrato de [(2R,4R)-3,3-difluoro-4-((metanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino}pirrolidin-2-il]acetato de metilo (1,64 g), hidrogenocarbonato de sodio (0,964 g), THF (30 mL) y agua (10 mL) se le agregó dicarbonato de di-terc-butilo (1,15 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le agregaron EtOAc y agua mientras se agitaba. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,75 g).

MS: $[M+Na]^+$ 512,2.

F) (2R,4R)-3,3-difluoro-4-[(metanosulfonil)amino]-2-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla enfriada de (2R,4R)-3,3-difluoro-4-[(metanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,71 g), MeCN (36 mL) y amortiguador de fosfato de pH 6,8 (24 mL) se agregó nitrato de cerio(IV) diamonio (6,28 g) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y luego a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se agregó una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% a 0 °C hasta que desapareció el color amarillo de la reacción y se agregó una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para la neutralización mientras se agitaba. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice NH y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,20 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 2,76-3.02 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.15-3.32 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4,02-4,56 (3H, m), 5,23 (1H, br d, $J = 9,6$ Hz).

G) (2R,4R)-3,3-difluoro-2-(2-hidroxietil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de (2R,4R)-3,3-difluoro-4-[(metanosulfonil)amino]-2-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,16 g) y THF (20 mL) se agregó solución de THF de borohidruro de litio 4 M (3,89 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 45-50 °C durante 4,5 h. Después de eso, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc y solución acuosa de cloruro de amonio mientras se agitaba a 0 °C durante 20 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,966 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 1.65-1.85 (1H, m), 1.94-2,13 (1H, m), 3.02-3.21 (4H, m), 3.36-3.87 (3H, m), 4,08-4,46 (3H, m), 4,91-5,24 (1H, m).

H) Clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida

Una mezcla de (2R,4R)-3,3-difluoro-2-(2-hidroxietil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (32,7 mg) y solución de cloruro de hidrógeno 2 M en MeOH (2 mL) se sometió a reflujo durante 0,5 h. Después de enfriar a 0 °C, se agregó IPE por goteo y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se trituró con EtOAc/heptano para formar un sólido blanco, que se recogió, se lavó con EtOAc y se secó a presión reducida a 50 °C para proporcionar

el compuesto del título (23,6 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.85-1.96 (2H, m), 2.99-3.13 (4H, m), 3.51-3.64 (2H, m), 3.68-3.84 (1H, m), 3.99-4.24 (1H, m), 4.52-4.76 (1H, m), 4.83-5.10 (1H, m), 8.12 (1H, d, J = 9.1 Hz), 9.73 (2H, br s).

I) (2R,4R)-3,3-Difluoro-2-(2-hidroxietil)-4-[(metanosulfonil)amino]-N-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-

5 benzoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxamida

A una mezcla de clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (170 mg), [4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (280 mg) y THF (3,0 mL) se le agregó TEA (0,252 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (318 mg).

MS: [M+H]⁺ 535,2.

J) N-[(4aR,6R)-5,5-Difluoro-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]metanosulfonamida

15 A una mezcla de (2R,4R)-3,3-difluoro-2-(2-hidroxietil)-4-[(metanosulfonil)amino]-N-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxamida (318 mg), trietilamina (0,412 mL) y MeCN (3,0 mL) se le agregó anhídrido metanosulfónico (187 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 10 min, luego la mezcla se diluyó con EtOAc y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). El sólido se cristalizó en EtOAc-heptano para proporcionar el compuesto del título (198 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.92-2.14 (1H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.54-2.79 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.35-4.15 (4H, m), 4.17-4.45 (1H, m), 4.56-4.83 (1H, m), 6.60-6.88 (2H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.60-7.68 (2H, m).

25 Ejemplo 242

N-[(4aR,6R)-5,5-Difluoro-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]ciclopropanosulfonamida

A) (2R,4R)-4-amino-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

30 Una mezcla de (2R,4R)-4-amino-2-[(benciloxi)metil]-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (10,2 g) e hidróxido de paladio al 10% sobre carbono (500 mg) en EtOH (200 mL) se hidrogenó a presión de balón a temperatura ambiente durante 16 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7,49 g).

MS: [M+H-Boc]⁺ 153,1.

B) (2R,4R)-4-amino-2-[(terc-butil(dimetil)silil)oxi]metil]-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-

butilo

Se agitó una mezcla de (2R,4R)-4-amino-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,52 g), 1H-imidazol (6,08 g) y cloruro de terc-butildimetilsililo (4,94 g) en DMF (50 mL) a temperatura ambiente durante 40 min en atmósfera de argón. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (11,4 g).

MS: [M+H-Boc]⁺ 267,2.

C) (2R,4R)-2-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4-[(ciclopropanosulfonil)amino]-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (2R,4R)-4-amino-2-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,10 g) y TEA (9,34 mL) en THF anhidro (50 mL) se le agregaron cloruro de ciclopropanosulfonilo (7,86 g) y 4-dimetilaminopiridina (1,37 g) a 20 °C y la mezcla se agitó a 70 °C durante 14 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (4,15 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,09-0,20 (6H, m), 0,92 (9H, s), 0,95-1,21 (4H, m), 1,47 (9H, s), 2,35-2,48 (1H, m), 3,36-3,54 (1H, m), 3,77-4,05 (3H, m), 4,09-4,27 (2H, m), 6,31-6,70 (1H, m).

D) (2R,4R)-2-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4-[(ciclopropanosulfonil)(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (2R,4R)-2-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4-[(ciclopropanosulfonil)amino]-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,15 g) y cloruro de 4-metoxibencilo (3,45 g) en DMF anhidra (60 mL) se le agregó carbonato de potasio (6,09 g) a 20 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 7 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (4,80 g).

MS: [M+H-Boc]⁺ 491,2.

E) (2R,4R)-4-[(ciclopropanosulfonil)(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (2R,4R)-2-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4-[(ciclopropanosulfonil)(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,80 g) en THF anhidro (50 mL) se le agregó una solución de THF de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (12,2 mL) a 20 °C y la mezcla se

agitó a 20 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4,10 g).

MS: $[M+Na]^+$ 499,3.

- 5 F) (2R,4R)-4-((ciclopropanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoro-2-
 {[(metanosulfonil)oxi]metil}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de (2R,4R)-4-((ciclopropanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,10 g) y TEA (4,52 mL) en diclorometano (40 mL) se agregó anhídrido metanosulfónico (2,83 g) a 20 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua mientras se agitaba. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (4,18 g).

MS: $[M+Na]^+$ 577,1.

- 15 G) (2R,4R)-2-(cianometil)-4-((ciclopropanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de (2R,4R)-4-((ciclopropanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoro-2-
 {[(metanosulfonil)oxi]metil}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,18 g) y sulfóxido de dimetilo (50 mL) se le agregó cianuro de sodio (1,58 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua mientras se agitaba. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (2,75 g).

MS: $[M+H-Boc]^+$ 386,2.

- 25 H) Clorhidrato de [(2R,4R)-4-((ciclopropanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoropirrolidin-2-il]acetato de metilo

A una mezcla de (2R,4R)-2-(cianometil)-4-((ciclopropanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,75 g) y MeOH (40 mL) se le agregó cloruro de trimetilsililo (9,23 g) a 25 °C y la mezcla se agitó a 65 °C durante 14 h en atmósfera de nitrógeno. Se agregó cloruro de trimetilsililo (4,62 g) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó cloruro de trimetilsililo (4,62 g) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,70 g).

MS: $[M+H]^+$ 419,0.

- I) (2R,4R)-4-((ciclopropanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoro-2-(2-metoxi-2-

oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de clorhidrato de [(2R,4R)-4-[(ciclopropanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino]-3,3-difluoropirrolidin-2-il]acetato de metilo (2,70 g), THF (30 mL) y agua (15 mL) se agregaron dicarbonato de di-terc-butilo (2,47 g) e hidrogenocarbonato de sodio (2,38 g) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (2,65 g).

MS: [M+Na]⁺ 541,1.

10 J) (2R,4R)-4-[(ciclopropanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-2-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de (2R,4R)-4-[(ciclopropanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino]-3,3-difluoro-2-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,65 g), MeCN (50 mL) y amortiguador de fosfato de pH 6,8 (30 mL) se agregó nitrato de cerio(IV) diamonio (8,40 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc y se agregó una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% hasta que desapareció el color amarillo de la reacción y se agregó una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para la neutralización mientras se agitaba. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (1,75 g).

MS: [M+H-Boc]⁺ 298,9.

K) (2R,4R)-4-[(ciclopropanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-2-(2-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de (2R,4R)-4-[(ciclopropanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-2-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,75 g) y THF (20 mL) se agregó gota a gota una solución de borohidruro de litio THF 2 M (13,2 mL) a 20 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó lentamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,60 g).

30 MS: [M+H-Boc]⁺ 270,9.

L) Clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]ciclopropanosulfonamida

Una solución de (2R,4R)-4-[(ciclopropanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-2-(2-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,60 g) en solución de cloruro de hidrógeno EtOAc 4 M (25 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y la torta filtrada se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto

del título (1,15 g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89-1,06 (4H, m), 1,83-2,22 (2H, m), 2,53-2,65 (1H, m), 3,09-3,23 (1H, m), 3,50-3,73 (3H, m), 4,06-4,20 (1H, m), 4,50-4,70 (1H, m), 8,08-8,20 (1H, m), 10,28 (2H, m).

M) (2R,4R)-4-[(Ciclopropanosulfonyl)amino]-3,3-difluoro-2-(2-hidroxietil)-N-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxamida

A una mezcla de clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]ciclopropanosulfonamida (50,0 mg) y TEA (91,0 μL) en THF (4 mL) se le agregó [4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (107 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 14 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (45 mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 561,0.

N) N-[(4aR,6R)-5,5-Difluoro-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]ciclopropanosulfonamida

A una mezcla de (2R,4R)-4-[(ciclopropanosulfonyl)amino]-3,3-difluoro-2-(2-hidroxietil)-N-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxamida (45,0 mg) y MeCN (2 mL) se agregaron TEA (65,0 mg) y anhídrido metanosulfónico (42,0 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna: Boston Prime C18, fase móvil: agua que contiene hidróxido de amoníaco/MeCN) seguido de liofilización para dar el compuesto del título (7,2 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,02-1,13 (2H, m), 1,14-1,32 (2H, m), 1,97-2,29 (2H, m), 2,46-2,57 (1H, m), 2,58-2,80 (1H, m), 3,40-4,42 (5H, m), 4,46-4,64 (1H, m), 6,61-6,92 (2H, m), 7,27-7,31 (1H, m, overlapped with CDCl_3 's signal), 7,60-7,67 (2H, m).

Ejemplo 243

N-[(4aR,6R)-2-[5,6-Difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]metanosulfonamida

A) (2R,4R)-N-[5,6-Difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3,3-difluoro-2-(2-hidroxietil)-4-[(metanosulfonyl)amino]pirrolidin-1-carboxamida

A una mezcla de clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (39,5 mg), [5,6-difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (67,0 mg) y THF (1,0 mL) se le agregó TEA (0,059 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se concentró a presión reducida. El residuo

se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (66 mg).

MS: $[M+H]^+$ 571,2.

B) N-{(4aR,6R)-2-[5,6-Difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-

5 oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}metanosulfonamida

A una mezcla de (2R,4R)-N-[5,6-difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3,3-difluoro-2-(2-hidroxietil)-4-[(metanosulfonyl)amino]pirrolidin-1-carboxamida (66,0 mg), TEA (0,080 mL) y MeCN (1,0 mL) se le agregó anhídrido metanosulfónico (36,3 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 10 min, luego la mezcla se diluyó con EtOAc y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). El sólido se cristalizó en EtOAc-heptano para proporcionar el compuesto del título (53,0 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.92-2,10 (1H, m), 2,16-2,28 (1H, m), 2,49-2,81 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.18-4,18 (4H, m), 4,22-4,43 (1H, m), 4,50-4,67 (1H, m), 6,66-6,93 (2H, m), 7,43-7,55 (1H, m).

15 Ejemplo 260

N-{(4aR,6R)-5,5-Difluoro-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}etanosulfonamida

A) (2R,4R)-2-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(etanosulfonyl)amino]-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 A una solución de (2R,4R)-4-amino-2-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,90 g) y TEA (7,37 g) en diclorometano (100 mL) se le agregó cloruro de etanosulfonylo (4,68 g) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (10,7 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,08-0,21 (6H, m), 0,90-0,96 (9H, m), 1.37 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1.47 (9H, s), 2,92-3.16 (2H, m), 3.36-3.55 (1H, m), 3.74-4,12 (4H, m), 4,14-4,30 (1H, m), 6,30-6,69 (1H, m).

B) (2R,4R)-2-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(etanosulfonyl)[(4-metoxifenil)metil]amino]-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 A una mezcla de (2R,4R)-2-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(etanosulfonyl)amino]-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,7 g) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (9,11 g) en DMF (150 mL) se le agregó carbonato de potasio (16,1 g). La mezcla se agitó a 60 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo)

para proporcionar el compuesto del título (10,8 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,01-0,07 (6H, m), 0,87 (9H, s), 1,36 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,43 (9H, s), 2,82-3,37 (3H, m), 3,74-4,03 (7H, m), 4,38-4,87 (3H, m), 6,79-6,91 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m).

C) (2R,4R)-4-((etanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino}-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (2R,4R)-2-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil-4-((etanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,8 g) en THF (200 mL) se le agregó solución de THF de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (28,0 mL) a 20 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (8,05 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,43 (9H, s), 2,75-3,08 (2H, m), 3,22-3,41 (1H, m), 3,60-3,74 (1H, m), 3,76-3,85 (4H, m), 3,94-4,08 (2H, m), 4,34-4,54 (2H, m), 4,60-4,77 (2H, m), 6,84-6,92 (2H, m), 7,27-7,36 (2H, m).

D) (2R,4R)-4-((etanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoro-2-[[metanosulfonil]oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de (2R,4R)-4-((etanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg) y TEA (349 mg) en diclorometano (10 mL) se agregó anhídrido metanosulfónico (300 mg) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua mientras se agitaba. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (480 mg).

MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 565,2.

E) (2R,4R)-2-(cianometil)-4-((etanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de (2R,4R)-4-((etanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoro-2-[[metanosulfonil]oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,42 g) y dimetilsulfóxido (120 mL) se agregó cianuro de sodio (3,19 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua mientras se agitaba. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (5,18 g).

MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 496,2.

F) Clorhidrato de [(2R,4R)-4-((etanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoropirrolidin-2-il]acetato de metilo

A una mezcla de (2R,4R)-2-(cianometil)-4-((etanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,18 g) y MeOH (100 mL) se le agregó cloruro de trimetilsililo (17,8 g) a 25 °C y la mezcla se agitó a 65 °C durante 14 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,84 g).

MS: $[M+H]^+$ 407,1.

G) (2R,4R)-4-((etanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoro-2-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de clorhidrato de [(2R,4R)-4-((etanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoropirrolidin-2-il]acetato de metilo (4,84 g), THF (80 mL) y agua (40 mL) se le agregaron dicarbonato de di-terc-butilo (4,77 g) e hidrogenocarbonato de sodio (4,59 g) a 20 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (4,53 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1.41 (9H, s), 2,63-3.10 (4H, m), 3.12-3.43 (1H, m), 3.67-3.84 (7H, m), 4,34-4,52 (2H, m), 4,60-4,83 (2H, m), 6,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,26-7,37 (2H, m).

H) (2R,4R)-4-[(etanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-2-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de (2R,4R)-4-((etanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-3,3-difluoro-2-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg), MeCN (8 mL) y amortiguador de fosfato de pH 6,8 (4 mL) se agregó nitrato de cerio(IV) diamonio (545 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Se agregó nitrato de diamonio de cerio(IV) (545 mg) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se agregó una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% hasta que desapareció el color amarillo de la reacción y se agregó una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para la neutralización mientras se agitaba. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (110 mg).

MS: $[M+H-\text{Boc}]^+$ 286,9.

I) (2R,4R)-4-[(etanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-2-(2-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de (2R,4R)-4-[(etanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-2-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (162 mg) y THF (5 mL) se agregó gota a gota una solución de borohidruro de litio THF 4 M

(0,53 mL) a 25 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (146 mg).

5 MS: $[M+H-Boc]^+$ 258,9.

J) Clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]etanosulfonamida

A una mezcla de (2R,4R)-4-[(etanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-2-(2-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (146 mg) y EtOAc (2 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno dioxano 4 M (2 mL) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se coevaporó con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (120 mg).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1.84-1.97 (2H, m), 2,99-3.17 (3H, m), 3.51-3.58 (2H, m, superpuesto con la señal de dioxano), 3.63-3.77 (1H, m), 4,06-4,16 (1H, m), 4,49-4,69 (1H, m), 6,53 (1H, brs), 8,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 10,11 (2H, brs).

K) (2R,4R)-4-[(Etanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-2-(2-hidroxietil)-N-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxamida

A una mezcla de clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]etanosulfonamida (20 mg) y TEA (28 mg) en THF (2 mL) se le agregó [4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (45 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 14 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (22 mg).

MS: $[M+H]^+$ 549,1.

L) N-{(4aR,6R)-5,5-Difluoro-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrololo[1,2-c]pirimidin-6-il}etanosulfonamida

A una mezcla de (2R,4R)-4-[(etanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-2-(2-hidroxietil)-N-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxamida (22 mg) y MeCN (2 mL) se agregaron TEA (16 mg) y anhídrido metanosulfónico (21 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 14 h a 25 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna: Boston Prime C18, fase móvil: agua que contiene hidróxido de amoníaco/MeCN) seguido de liofilización para dar el compuesto del título (6,2 mg).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1.99-2,30 (2H, m), 2,47-2,90 (1H, m), 3.17 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3.38-4,45 (5H, m), 4,48-4,84 (1H, m), 6,60-6,97 (2H, m), 7,27-7,36 (1H, m), 7,61-7,70 (2H, m).

Ejemplo 265

N-{(4aR,6R)-5,5-Difluoro-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}etanosulfonamida

A) [4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

- 5 Se agregó por goteo una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M (37,9 mL) a una solución de 4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-amina (4,00 g) en THF (40 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 0,5 h. Se agregó cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (4,81 g). La mezcla se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión
- 10 reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (4,5 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,40-4,57 (2H, m), 6,85 (1H, brs), 7,04-7,12 (2H, m), 7,42-7,53 (2H, m), 7,61-7,68 (1H, m).

- B) (2R,4R)-N-[4-(2,6-Difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-3,3-difluoro-2-(2-hidroxietil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxamida
- 15

- A una solución de [4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (500 mg) y clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]etanosulfonamida (335 mg) en THF (8 mL) se le agregó TEA (288 mg), luego la mezcla se agitó a 60 °C durante 14 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada
- 20 se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (551 mg).

MS: [M+H]⁺ 534,9.

- C) N-{(4aR,6R)-5,5-Difluoro-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}etanosulfonamida
- 25

- A una mezcla de (2R,4R)-N-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-3,3-difluoro-2-(2-hidroxietil)-4-[(metanosulfonil)amino]pirrolidin-1-carboxamida (80 mg) y MeCN (3 mL) se agregaron TEA (121 mg) y metanosulfonato de metilsulfonilo (71 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó a 28 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se
- 30 secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna: Boston Prime C18, fase móvil: agua que contiene hidróxido de amoníaco/MeCN) seguido de liofilización para dar el compuesto del título (48 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.94-2,25 (2H, m), 2,29-3.05 (1H, m), 3.08 (3H, s), 3.13-4,40 (5H, m), 4,71-4,98 (1H, m), 6,86-7,18 (2H, m), 7,37-7,52 (2H, m), 7,57-7,65 (1H, m).

Ejemplo 282

N-{(6R)-2-[4-(2,6-Difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida

A) (2R,4R)-N-[4-(2,6-Difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-4-[(etanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida

A una solución de [4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (195 mg) y clorhidrato de N-[(3R,5R)-4,4-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]etanosulfonamida (137 mg) en THF (7 mL) se le agregó TEA (112 mg), luego la mezcla se agitó a 60 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (234 mg).

MS: [M+H]⁺ 535,0.

B) N-{(6R)-2-[4-(2,6-Difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-1-hidroxi-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida

Se agitó una mezcla de (2R,4R)-N-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-4-[(etanosulfonil)amino]-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida (234 mg) e hidrogenocarbonato de sodio (184 mg) en MeCN (4 mL) y agua (2 mL) a 0 °C. Luego, a la mezcla se le agregaron diacetato de yodosobenceno (170 mg), bromuro de tetra-N-butilamonio (28 mg) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (14 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (197 mg).

MS: [M+H]⁺ 533,0.

C) N-{(6R)-2-[4-(2,6-Difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida

A una solución de N-{(6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-1-hidroxi-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida (242 mg) y THF (8 mL) se le agregó N-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo (542 mg). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18, fase móvil: agua que contiene hidróxido de amoniaco/MeCN) seguido de liofilización para dar el compuesto del título (132 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3.03-3.22 (3H, m), 3.88-4,05 (1H, m), 4,41-4,65 (1H, m), 5,38-5,59 (1H, m), 6,72-6,78 (1H, m), 6,88-6,96 (2H, m), 7,16-7,23 (1H, m), 7,32-7,45 (2H, m).

Los compuestos de los Ejemplos se muestran en las siguientes tablas. MS en las tablas significa el valor medido real. Los compuestos de los Ejemplos 2-15, 17-23, 25-32, 35-46, 48, 49, 51-70, 73, 74, 76, 78-91, 93-101, 103-123, 125, 127-143, 145-148, 150-170, 172, 173, 175-212, 214-241, 244-259, 261-264, 266-281 y 283-340 en las siguientes tablas se produjeron de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos mencionados anteriormente, o métodos análogos a estos.

Tabla 1-1

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
1	N-((6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		463,1
2	N-((6S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		460,2
3	N-((6S,7aS)-2-[4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		445,1
4	rel-N-((6R,7S,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7-fluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		481,1

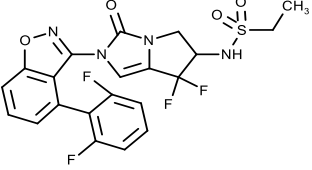
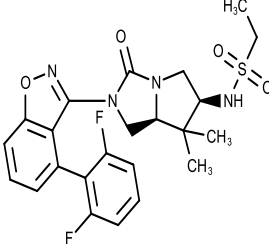
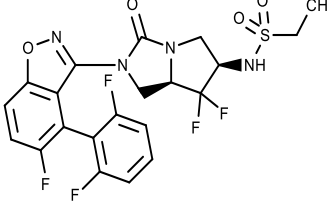
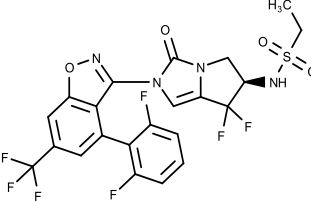
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	N-((6R*)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		497,0
6	N-((6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-dimetil-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		491,1

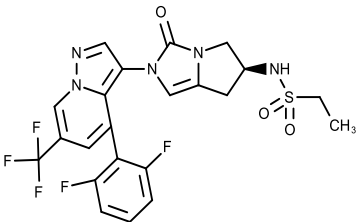
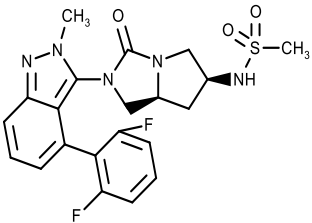
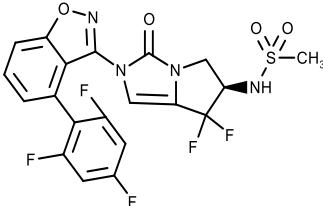
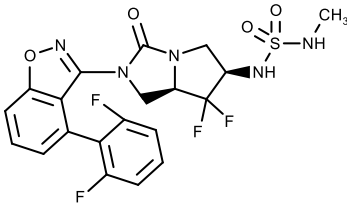
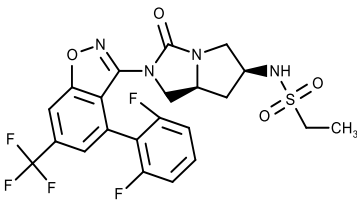
Tabla 1-2

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
7	N-((6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		517,1
8	N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-(trifluorometil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		565,0

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	9	N-[(6R,7aR)-2-[6-cloro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	551,0
10	10	N-[(6S,7aS)-2-[4-(furan-3-il)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	417,1
15	11	N-[(6S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	461,1
20	12	N-[(6S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-metil-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	475,1

Tabla 1-3

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
30	13	N-[(6S,7aS)-2-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	479,1

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5 14	N-[(6S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida		528,1
10 15	N-[(6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida		462,2
20 16	N-[(6R)-7,7-difluoro-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida		501,1
25 17	Diamida N-[(6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-N'-metilsulfúrica		500,1
30 18	N-[(6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-(trifluorometil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida		531,0

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
	il}etanosulfonamida		

Tabla 1-4

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
19	N-[(6S,7aS)-2-[6-(azetidin-1-il)-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1-il]imidazol-6-il}etanosulfonamida		518,1
20	N-[(6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1-il]imidazol-6-il}-1-metoximetanosulfonamida		479,0
21	N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-[4-(2,3,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrol-1-il]imidazol-6-il}etanosulfonamida		481,2
22	rel-N-[(6R,8aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxooctahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il]metanosulfonamida		499,0
23	rel-N-[(7R,8aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxooctahidroimidazo[1,5-a]piridin-7-il]metanosulfonamida		463,1

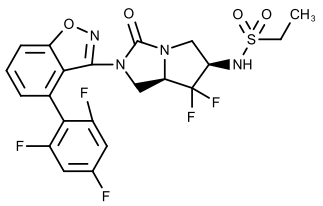
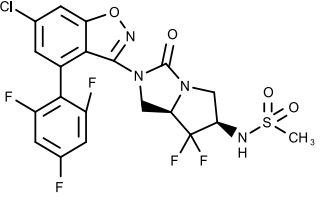
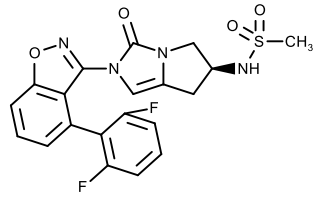
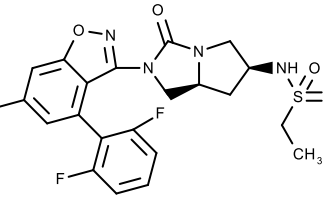
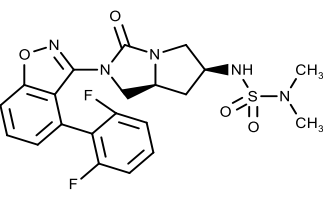
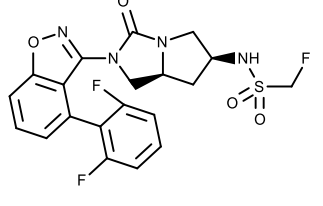
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
24	N-((6R,7aR)-7,7-difluoro-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		517,1

Tabla 1-5

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
25	N-((6R,7aR)-2-[6-cloro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		537,0
26	N-((6S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		447,1
27	N-((6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		481,1
28	Diamida N'-((6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)-N,N-dimetilsulfúrica		478,1
29	N-((6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)-1-		467,0

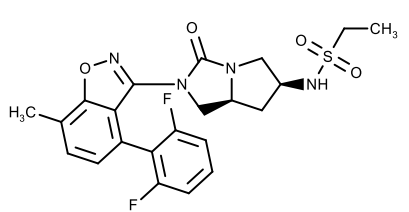
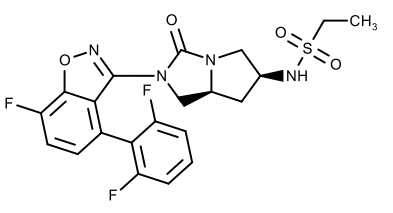
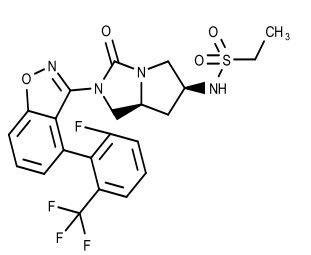
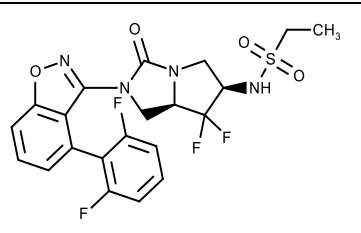
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	fluorometanosulfonamida		
10	30 N-((6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-7-metil-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida		477,1

Tabla 1-6

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
15	31 N-((6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida		481,0
20	32 N-[(6S,7aS)-2-{4-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-1,2-benzoxazol-3-il}-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida		513,1
25	33 N-((6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida		499,2
30			

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	34	N-((6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida	485,1
10	35	N-((6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-(metoximetil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida	507,3
15	36	N-((6S,7aS)-2-[5-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida	497,1

Tabla 1-7

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
20	37	N-((6S)-2-[5-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida	460,1
25	38	N-((6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida	503,1

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5 39	N-[(6R)-2-[6-cloro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida		549,0
10 40	N-[(6R,7aR)-2-[6-cloro-5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida		554,9
15 41	N-[(6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida		493,0
20 42	1-ciclopropil-N-[(6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida		489,1

Tabla 1-8

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
25 30 43	N-[(6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]-1,1-difluorometanosulfonamida		485,1

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	44	rel-N-((6R,8aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxooctahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il}metanosulfonamida	463,1
10	45	N-((6S)-2-[6-cloro-4-(2,6-difluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida	494,0
15	46	N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida	501,0
20	47	N-((6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida	521,1
25	48	N-((6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida	449,1
30			

Tabla 1-9

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	49	N-((6S,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida	463,1
10	50	N-((6S,7aS)-2-[6-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida	497,0
15	51	N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-fenil-1,2-benzoxazol-3-il)hexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	427,2
20	52	N-((6S,7aS)-2-[4-(2-fluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida	445,1
25	53	N-((6S,7aS)-3-oxo-2-[4-(tiofen-3-il)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida	433,1
30	54	N-((6S,7aS)-2-[6-bromo-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida	526,9

Tabla 1-10

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	55	N-((6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzotiazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	479,1
10	56	N-((6S,7aS)-2-[6-ciclopropil-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	503,1
15	57	N-((6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7a-metil-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	477,1
20	58	N-((6S,7aS)-2-[7-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	497,0
25	59	N-((6S,7aS)-2-[4-(2,6-dimetilfenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	455,2
30	60	N-((6S,7aS)-2-[4-(3-metoxitiofen-2-il)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	463,1

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
	il}etanosulfonamida		

Tabla 1-11

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
61	N-((6S,7aS)-3-oxo-2-[4-(tiofen-2-il)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida		433,1
62	N-((6S,7aS)-3-oxo-2-[4-(1,3-tiazol-5-il)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida		434,1
63	rel-N-((6R,8aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxooctahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il}metanosulfonamida		463,1
64	N-((6S,7aS)-2-[6-(ciclopropilmetoxi)-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida		533,1

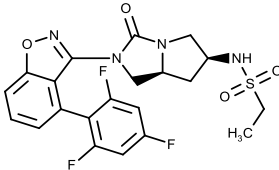
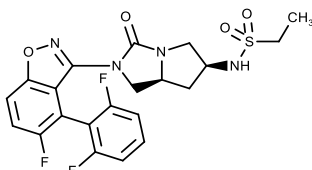
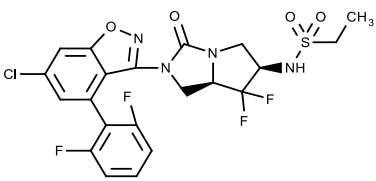
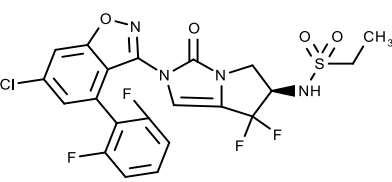
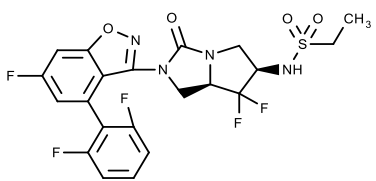
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5 65	N-((6S,7aS)-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		481,1
10 66	N-((6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		481,2

Tabla 1-12

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
15 20 67	N-((6R,7aR)-2-[6-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		533,1
25 68	N-((6R)-2-[6-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		531,1
30 69	N-((6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		517,1

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	70	N-[(6S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-dimetil-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	489,2
10	71	N-[(6R,7aR)-7,7-difluoro-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	503,1
15	72	N-[(6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	503,1

Tabla 1-13

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
20	73	N-[(6R)-2-[6-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	517,1
25	74	N-[(6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-(trifluorometil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	551,0

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	75	N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	501,1
10	76	N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	515,1
15	77	N-((6R)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	519,1
20	78	N-((6R)-2-[6-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	549,0

Tabla 1-14

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
25 30	79	N-((6R,7aR)-2-[6-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	551,0

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	80	N-((6S,7aS)-2-[6-bromo-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida	540,9
10	81	N-((6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida	463,1
15	82	N-((6S,7aS)-2-[4-(furan-2-il)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida	417,2
20	83	N-((6S,7aS)-2-[4-(3-metiltiofen-2-il)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida	447,1
25	84	N-((6S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-(trifluorometil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida	529,0

Tabla 1-15

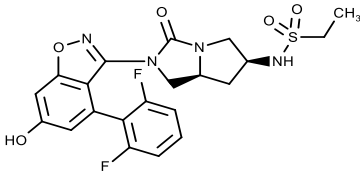
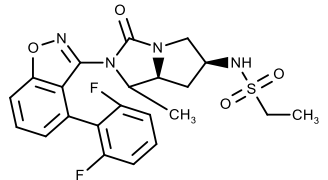
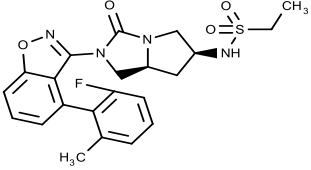
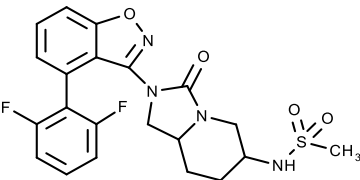
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	85	N-((6S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida	474,2
10	86	N-((6S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-(trifluorometil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-metil-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida	543,1
15	87	N-((6R,7aR)-2-[6-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida	519,1
20	88	N-((6S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida	460,1
25	89	N-((6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)ciclopropanosulfonamida	511,1
30	90	N-((6R)-2-[6-cloro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida	535,0

Tabla 1-16

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	91	N-[(6R)-7,7-difluoro-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	515,2
10	92	N-[(6R)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	533,0
15	93	N-[(6R,7aR)-2-[6-cloro-5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	569,0
20	94	N-[(6R)-2-[6-cloro-5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	566,9
25	95	N-[(6R)-2-[6-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	535,0
30	96	N-[(6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]ciclopropilmetanosulfonamida	475,1

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	il)ciclopropanosulfonamida		

Tabla 1-17

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
10 15	97 N-((6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-hidroxi-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol-6-il)etanosulfonamida		479,1
20	98 N-((1R*,6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-metil-3-oxohexahidro-1H-pirrol-6-il)etanosulfonamida		477,1
25	99 N-((6S,7aS)-2-[4-(2-fluoro-6-metilfenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol-6-il)etanosulfonamida		459,2
30	100 rel-N-((6R,8aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxooctahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)metanosulfonamida		463,1

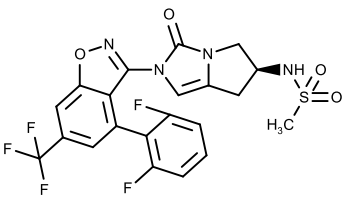
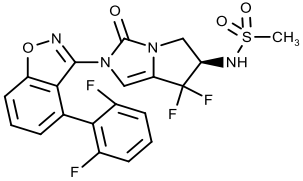
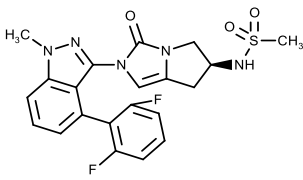
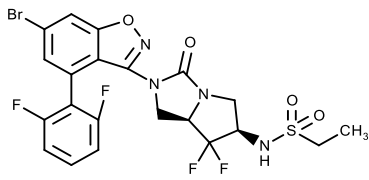
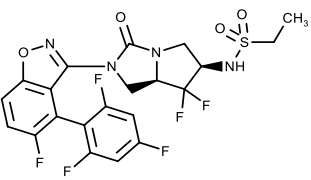
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5 101	N-[(6S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-(trifluorometil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida		515,0
10 102	N-[(6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida		483,1

Tabla 1-18

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
20 103	N-[(6S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1H-indazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida		460,1
25 104	N-[(6R,7aR)-2-[6-bromo-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida		577,0
30 105	N-[(6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida		535,1

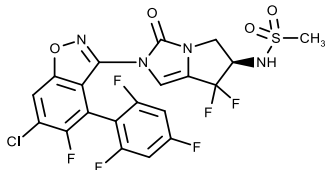
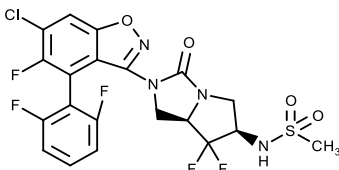
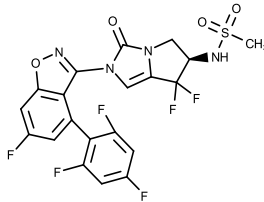
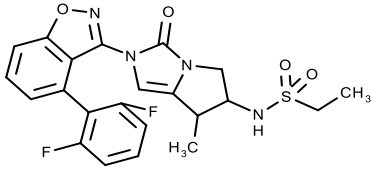
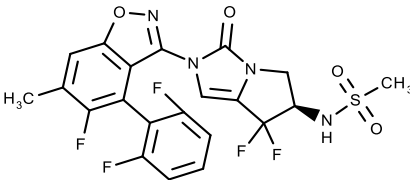
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5 106	N-((6R)-2-[6-cloro-5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		553,0
10 107	N-((6R,7aR)-2-[6-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		537,0
15 108	N-((6R)-7,7-difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		519,1

Tabla 1-19

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
25 109	rel-N-((6R,7S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7-metil-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		475,3
30 110	N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-6-metil-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		515,2

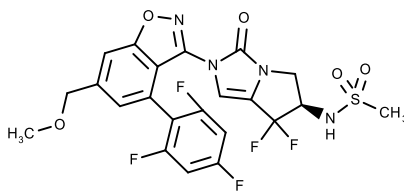
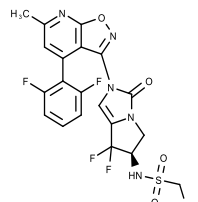
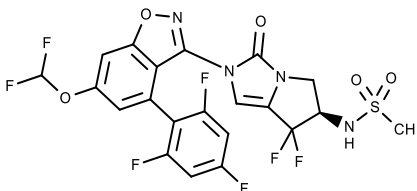
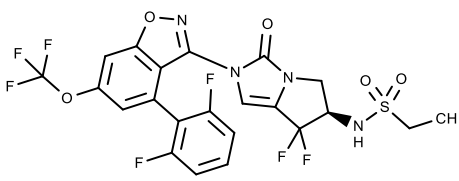
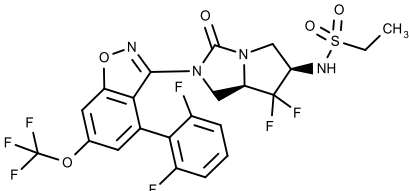
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
111	N-((6R)-7,7-difluoro-2-[6-(metoximetil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida		545,1
112	N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metil[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida		512,1
113	N-((6R)-2-[6-(difluorometoxi)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida		567,2
114	N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida		581,1

Tabla 1-20

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
115	N-((6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		583,1

30

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	116	N-[(6R)-7,7-difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	533,2
10	117	N-[(6R*)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il]metanosulfonamida	497,3
15	118	N-[(6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metil[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	498,2 498,2
20	119	N-[(6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	535,2
25	120	N-[(6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-6-metil-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	531,2

Tabla 1-21

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	121	N-[(6R)-2-[5,6-difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	551,1
10	122	N-[(6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	567,2
15	123	N-[(6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-etoxi-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	541,2
20	124	N-[(6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	535,2
25	125	N-[(1R*,6R,7aR)-7,7-difluoro-1-hidroxi-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	519,1
30	126	N-[(6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	499,1

Tabla 1-22

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	127	N-((6R)-7,7-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida	515,2
10	128	N-((6R)-7,7-difluoro-2-[6-(hidroximetil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida	530,9
15	129	rel-N-((6R,7R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7-fluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida	479,2
20	130	N-((6R)-7,7-difluoro-3-oxo-2-[6-(trifluorometil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida	569,1 569,1
25	131	rel-N-((6R,7R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7-metil-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida	475,3
30	132	N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-(metoximetil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida	527,2

Tabla 1-23

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	133	N-((6R,7aR)-2-[6-(difluorometoxi)-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	551,1
10	134	N-((6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[6-(metoximetil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	561,1
15	135	N-((6R)-2-[5,6-difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	537,1 537,1
20	136	N-((6R)-2-[6-(difluorometil)-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	533,1
25	137	N-((6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5,6-difluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	521,1
30	138	N-((6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	518,1

Tabla 1-24

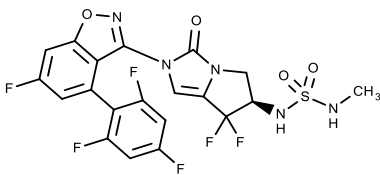
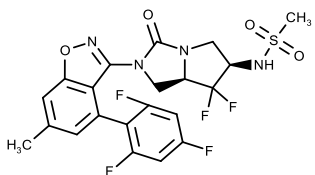
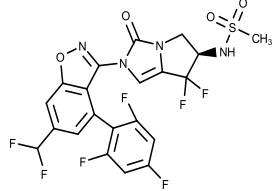
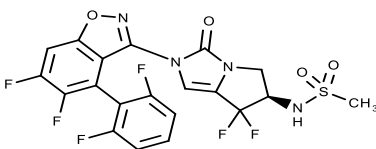
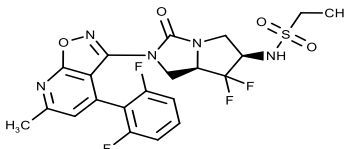
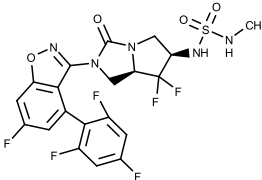
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	139 Diamida N-((6R)-7,7-difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)-N'-metilsulfúrica		534,2
10	140 N-((6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		517,1
15	141 N-((6R)-2-[6-(difluorometil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		551,1
20	142 N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5,6-difluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		519,2 519,2
25	143 N-((6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metil[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		514,2
30	144 Diamida N-((6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)-N'-metilsulfúrica		536,2

Tabla 1-25

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	145	N-[(6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-etoxi-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol-6-il]imidazol-6-il]metanosulfonamida	529,2
10	146	N-[(6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-etoxi-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol-6-il]metanosulfonamida	543,2
15	147	N-[(6R,7aR)-2-[6-(difluorometoxi)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol-6-il]metanosulfonamida	583,0
20	148	N-[(1R,6S,7aS)-1-etoxi-3-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrol-6-il]imidazol-6-il]metanosulfonamida	509,2
25	149	N-[(6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol-6-il]imidazol-6-il]metanosulfonamida	521,1 521,2 521,2 521,1
30	150	N-[(6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-1,2]tiazolo[5,4-b]piridin-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol-6-il]metanosulfonamida	494,2

Tabla 1-26

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	151	N-[(6S,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	448,3
10	152	N-[(6S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metil[1,2]tiazolo[5,4-b]piridin-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	492,2
15	153	N-[(6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	531,2
20	154	N-[(6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	513,2
25	155	N-[(6R)-7,7-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	529,1
30	156	N-[(6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	511,2

Tabla 1-27

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	157	N-((6R)-7,7-difluoro-3-oxo-2-[6-(trifluorometil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida	583,0
10	158	N-((6R*,7R*,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7-metil-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida	477,3
15	159	N-((6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-(metoximetil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida	529,2
20	160	N-((6R,7aR)-2-[6-etoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida	547,1 547,1
25	161	N-((6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[6-(metoximetil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il}metanosulfonamida	547,1
30	162	N-((6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida	549,1

Tabla 1-28

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
163	N-((6R)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		547,1
164	N-((6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metil[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		500,2
165	N-((6R)-2-[6-(difluorometil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		565,1
166	N-((6R)-7,7-difluoro-2-[6-(metoximetil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		559,1 559,1
167	N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-(metoximetil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		541,2
168	N-((6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5,6-difluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		535,1

Tabla 1-29

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	169	N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-6-metil-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida	529,1
10	170	N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5,6-difluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida	533,1
15	171	N-((6R,7aR)-2-[5,6-difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida	539,1
20	172	N-((6R,7aR)-2-[5,6-difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida	553,1
25	173	N-((6R)-2-[6-etoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida	559,1
30	174	N-((6R)-7,7-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida	516,1

Tabla 1-30

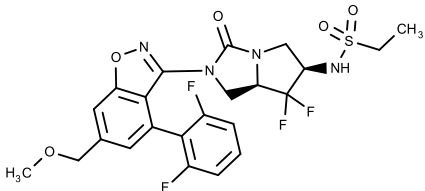
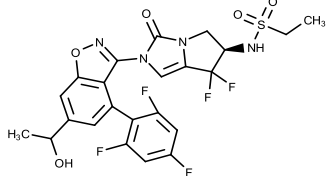
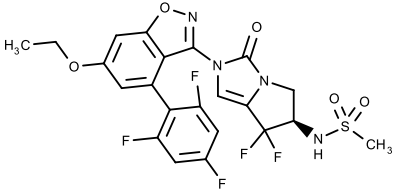
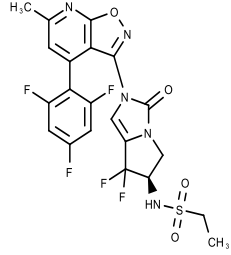
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5 175	N-[(6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida		532,1
10 176	N-[(6R)-7,7-difluoro-3-oxo-2-[6-(trifluorometoxi)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida		585,2
15 177	N-[(6R,7aR)-7,7-difluoro-3-oxo-2-[6-(trifluorometoxi)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida		601,1
20 178	N-[(6R)-7,7-difluoro-3-oxo-2-[6-(trifluorometoxi)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida		599,0
25 179	N-[(6R)-2-[6-(difluorometoxi)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida		581,1
30 180	N-[(6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida		497,2

Tabla 1-31

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	181	N-[(6R*)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il]etanosulfonamida	511,2
10	182	N-[(6S,7aS)-2-[5-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	462,2
15	183	N-[(6R*,7S*,7aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7-metil-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida	477,2
20	184	N-[(6R)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	533,1
25	185	N-[(6R)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-6-(hidroximetil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	549,1
30	186	N-[(6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-6-metil-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida	517,2

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	c]imidazol-6-il}metanosulfonamida		

Tabla 1-32

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
10 187	N-[(6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-(metoximetil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida		543,1
15 188	N-[(6R)-7,7-difluoro-2-{6-[(1RS)-1-hidroxietil]-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il}-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida		559,2
20 189	N-[(6R)-2-[6-etoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida		545,1
25 190	N-[(6R)-7,7-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]metanosulfonamida		530,2

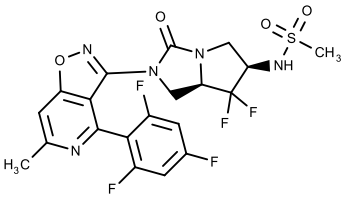
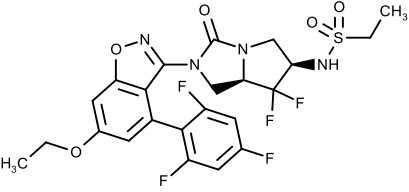
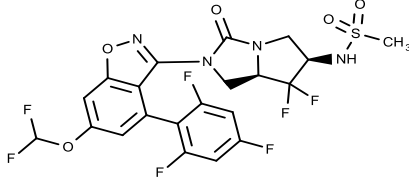
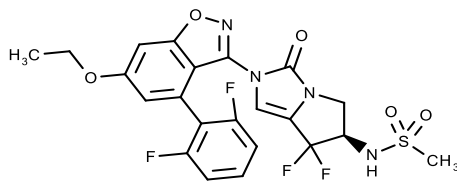
Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
5	il}etanosulfonamida		
10	191 N-((6R,7aR)-7,7-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[4,5-c]piridin-3-il]-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1-il)-6-imidazol-6-il}metanosulfonamida		518,2
15	192 N-((6R,7aR)-2-[6-etoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1-il)-6-imidazol-6-il}etanosulfonamida		561,1

Tabla 1-33

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
25	193 N-((6R,7aR)-2-[6-(difluorometoxi)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol-1-il)-6-imidazol-6-il}metanosulfonamida		569,2
30	194 N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-etoxi-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol-1-il)-6-imidazol-6-il}metanosulfonamida		527,2

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	MS
	c]imidazol-6-il}metanosulfonamida		

Tabla 1-34

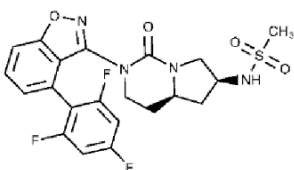
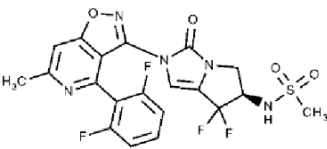
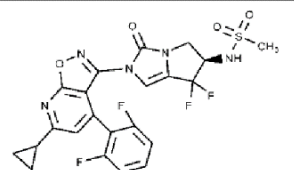
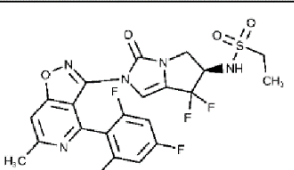
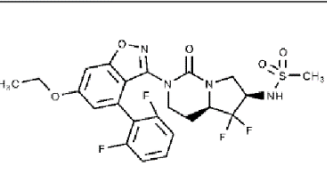
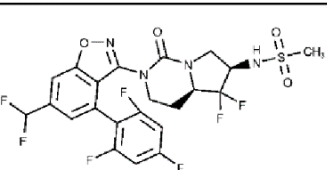
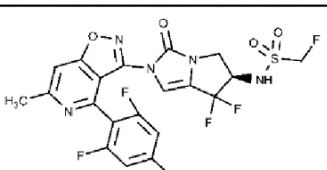
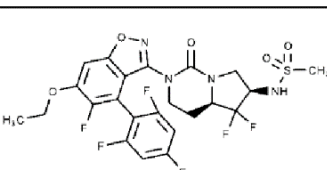
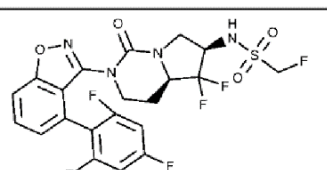
5	195	N-((4aR,6S)-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		480,8
10	196	N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metil[1,2]oxazol[4,5-c]piridin-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		498,0
15	197	N-((6R)-2-[6-ciclopropil-4-(2,6-difluorofenil)[1,2]oxazol[5,4-b]piridin-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		524,2
20	198	N-((6R)-7,7-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazol[4,5-c]piridin-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		530,1
25	199	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-etoxi-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		542,9
30	200	N-((4aR,6R)-2-[6-(difluorometil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		566,9
	201	N-((6R)-7,7-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazol[4,5-c]piridin-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)-1-fluorometanosulfonamida		533,8
	202	N-((4aR,6R)-2-[6-etoxi-5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		578,9
	203	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)-1-fluorometanosulfonamida		534,9

Tabla 1-35

5	204	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		548,9
	205	N-((4aR,6S)-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		495,0
10	206	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		498,9
15	207	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)-1-fluorometanosulfonamida		552,9
	208	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		535,1
20	209	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		513,2
25	210	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[6-(metoximetil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		561,2
30	211	N-((6R)-2-[6-ciclopropil-4-(2,6-difluorofenil) [1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		538,2
	212	N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-6-(metoximetil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)etanosulfonamida		559,1

Tabla 1-36

5	213	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		517,2
	214	N-((6R*)-7,7-difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)metanosulfonamida		533,1
10	215	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-(metoximetil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		543,1
15	216	rel-N-((6R,8aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxooctahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)metanosulfonamida		499,0
	217	N-((4aR,6R)-2-[6-etoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		560,8
20	218	diamida N'-((6R)-7,7-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[4,5-c]piridin-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)-N,N-dimetilsulfúrica		544,8
25	219	N-((6R)-7,7-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[4,5-c]piridin-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)ciclopropanosulfonamida		541,9
	220	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[4,5-c]piridin-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		546,0
30	221	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-6-(metoximetil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		574,9

Tabla 1-37

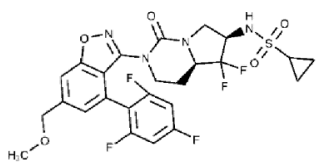
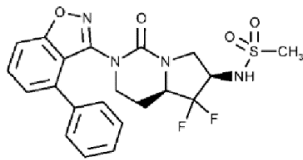
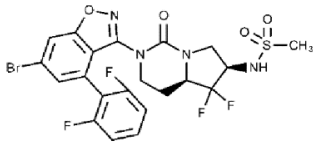
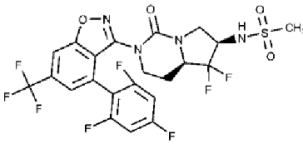
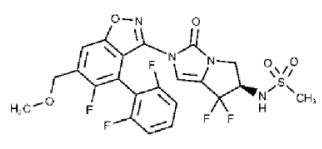
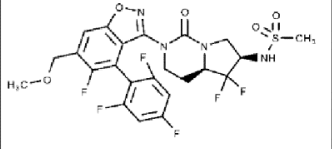
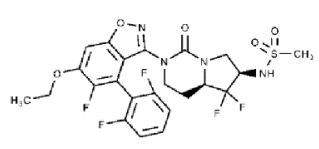
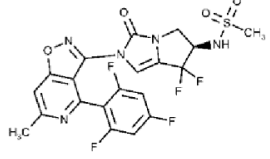
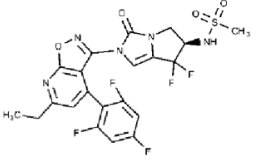
222	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[6-(metoximetil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)ciclopropanosulfonamida		587,0
223	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-1-oxo-2-(4-fenil-1,2-benzoxazol-3-il)octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		462,9
224	N-((4aR,6R)-2-[6-bromo-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		576,7
225	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-1-oxo-2-[6-(trifluorometil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		584,8
226	N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-6-(metoximetil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		545,1
227	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[5-fluoro-6-(metoximetil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		579,1
228	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-etoxi-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		561,2
229	N-((6R)-7,7-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazol[4,5-c]piridin-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		516,2
230	N-((6R)-2-[6-etil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazol[5,4-b]piridin-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		530,2

Tabla 1-38

231	N-{{(6R*)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il}metanosulfonamida		533,0
232	N-{{(4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[6-(metoximetil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}etanosulfonamida		574,8
233	N-{{(4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[4,5-c]piridin-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}ciclopropanosulfonamida		557,8
234	N-{{(4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}ciclopropanosulfonamida		560,9
235	N-{{(4aR,6R)-5,5-difluoro-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}etanosulfonamida		531,9
236	N-{{(4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]-1-fluorometanosulfonamida		552,7
237	N-{{(4aR,6R)-5,5-difluoro-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}metanosulfonamida		517,9
238	N-{{(4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-6-(metoximetil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}metanosulfonamida		560,8
239	N-{{(6R)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-6-(metoximetil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidropirrol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida		577,1

Tabla 1-39

5	240	N-((6R*)-7,7-difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanosulfonamida		547,1
	241	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		535,1
10	242	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)ciclopropanosulfonamida		542,9
15	243	N-((4aR,6R)-2-[5,6-difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		553,0
	244	N-((6R)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-6-(metoximetil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		563,1
20	245	N-((6R*)-7,7-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)metanosulfonamida		529,9
25	246	N-((6R*)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanosulfonamida		547,0
	247	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		530,9
30	248	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[4,5-c]piridin-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		532,2

Tabla 1-40

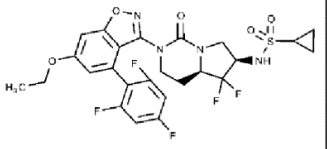
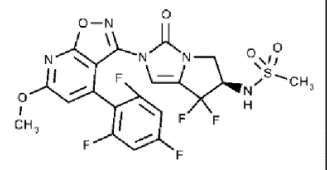
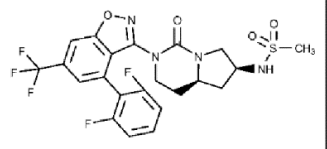
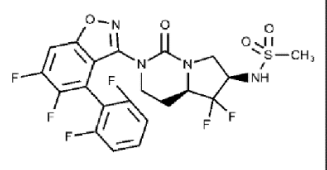
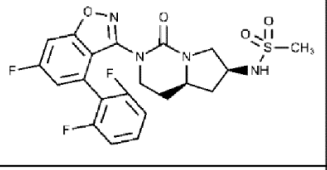
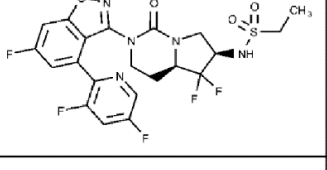
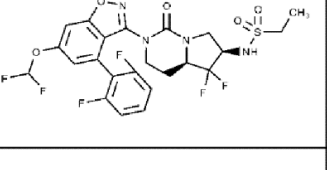
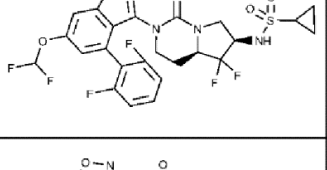
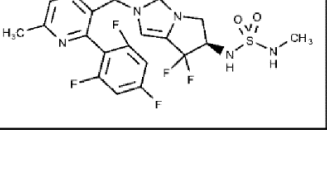
5	249	N-((4aR,6R)-2-[6-etoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)ciclopropanosulfonamida		587,2
	250	N-((6R)-7,7-difluoro-2-[6-metoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		531,7
10	251	N-((4aR,6S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-(trifluorometil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		530,9
15	252	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5,6-difluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		534,8
	253	N-((4aR,6S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		481,0
20	254	N-((4aR,6R)-2-[4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		531,8
25	255	N-((4aR,6R)-2-[6-(difluorometoxi)-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		578,8
	256	N-((4aR,6R)-2-[6-(difluorometoxi)-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)ciclopropanosulfonamida		590,8
30	257	diamida N-((6R)-7,7-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[4,5-c]piridin-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)-N'-metilsulfúrica		530,9

Tabla 1-41

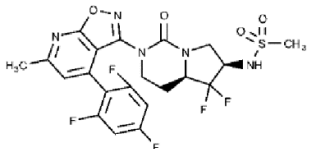
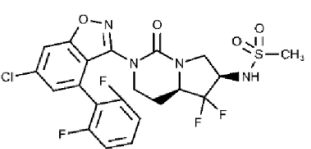
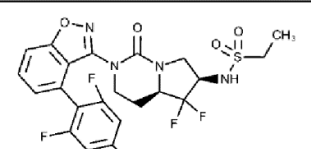
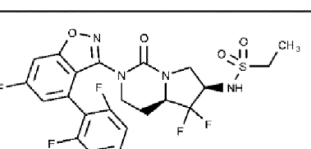
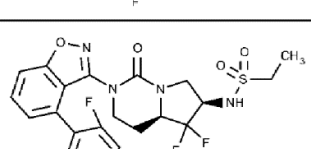
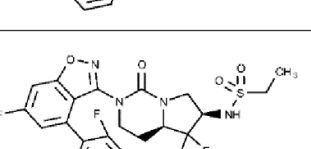
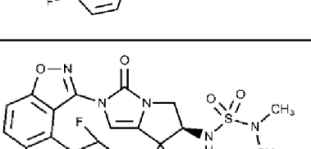
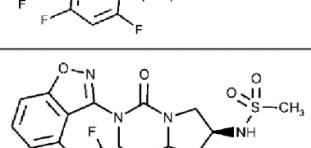
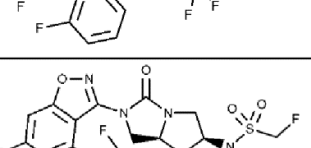
5	258	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}metanosulfonamida		532,2
	259	N-((4aR,6R)-2-[6-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}metanosulfonamida		533,2
10	260	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-1-oxo-2-[4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}etanosulfonamida		530,9
15	261	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}metanosulfonamida		548,9
	262	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}etanosulfonamida		513,1
20	263	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}etanosulfonamida		531,0
25	264	diamida N'-((6R)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}-N,N-dimetilsulfúrica		547,7
	265	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}metanosulfonamida		517,0
30	266	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}metanosulfonamida		538,9

Tabla 1-42

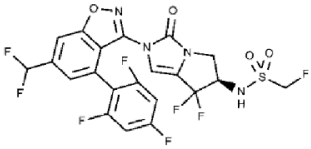
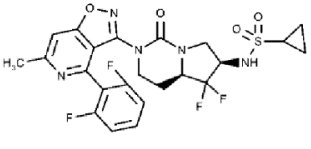
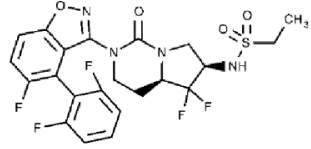
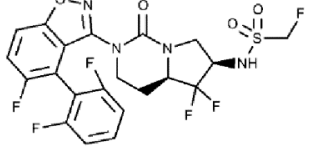
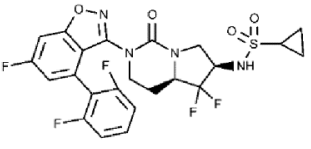
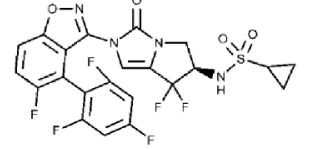
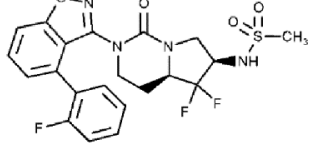
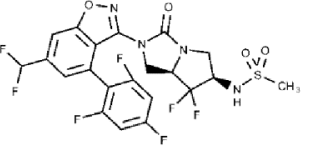
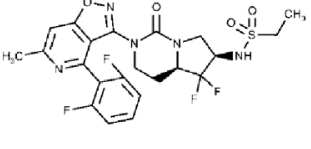
5	267	N-((6R)-2-[6-(difluorometil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-1-fluorometanosulfonamida		566,9
	268	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metil[1,2]oxazolo[4,5-c]piridin-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)ciclopropanosulfonamida		539,9
10	269	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		530,9
15	270	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]-1-fluorometanosulfonamida		534,9
	271	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)ciclopropanosulfonamida		542,7
20	272	N-((6R)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)ciclopropanosulfonamida		544,8
25	273	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[4-(2-fluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		481,1
	274	N-((6R,7aR)-2-[6-(difluorometil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)metanosulfonamida		552,9
30	275	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metil[1,2]oxazolo[4,5-c]piridin-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		527,9

Tabla 1-43

5	276	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,3-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]metanosulfonamida		498,9
	277	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]metanosulfonamida		480,9
10	278	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-1-oxo-2-[4-(tiofen-2-il)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]metanosulfonamida		468,8
15	279	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]-1-fluorometanosulfonamida		534,9
	280	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]ciclopropanosulfonamida		542,8
20	281	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]ciclopropanosulfonamida		560,9
25	282	N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida		514,9
	283	N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-1-fluorometanosulfonamida		518,8
30	284	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]-1-fluorometanosulfonamida		516,9

Tabla 1-44

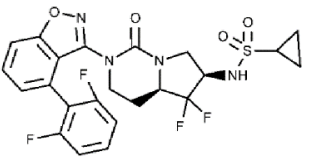
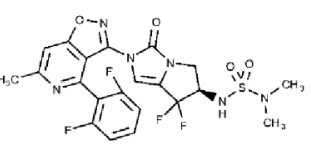
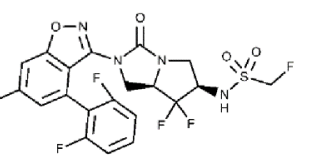
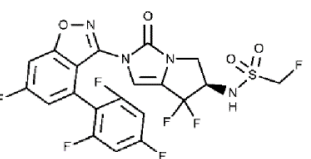
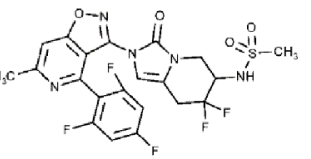
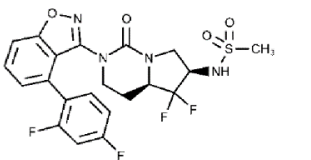
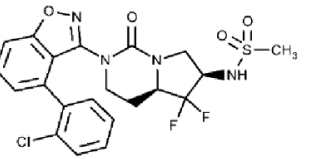
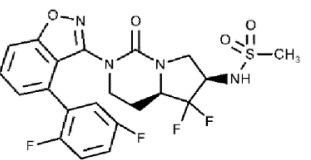
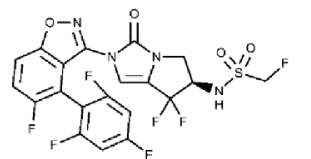
5	285	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)ciclopropanosulfonamida		524,9
	286	diamida N'-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metil[1,2]oxazolo[4,5-c]piridin-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3h-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-n,n-dimetilsulfúrica		527,3
10	287	N-((6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-1-fluorometanosulfonamida		520,9
15	288	N-((6R)-7,7-difluoro-2-[6-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-1-fluorometanosulfonamida		535,0
	289	N-((6R*)-7,7-difluoro-2-[6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazolo[4,5-c]piridin-3-il]-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il]metanosulfonamida		529,8
20	290	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,4-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]metanosulfonamida		498,9
25	291	N-((4aR,6R)-2-[4-(2-clorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]metanosulfonamida		496,9
	292	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,5-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]metanosulfonamida		498,8
30	293	N-((6R)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-1-fluorometanosulfonamida		536,8

Tabla 1-45

5	294	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[6-metoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)][1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-3-il)-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}metanosulfonamida		547,9
	295	N-((4aR,6R)-2-[4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}metanosulfonamida		518,1
10	296	N-((4aR,6R)-2-[6-(difluorometoxi)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}metanosulfonamida		582,9
15	297	N-((4aR,6R)-2-[5,6-difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)-1-fluorometanosulfonamida		570,8
	298	N-((6R,7aR)-2-[6-(difluorometil)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il}etanosulfonamida		566,8
20	299	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-etoxi-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}etanosulfonamida		556,9
25	300	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-etoxi-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il}ciclopropanosulfonamida		568,9
30	301	diamida N-((6R)-7,7-difluoro-2-[5-fluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)-N'-metilsulfúrica		533,8
	302	diamida N-((6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metil[1,2]oxazolo[4,5-c]piridin-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)-N'-metilsulfúrica		512,9

Tabla 1-46

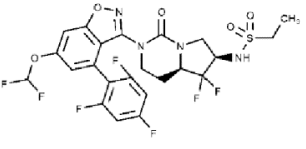
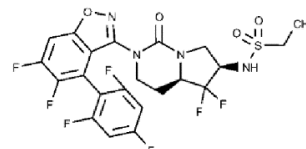
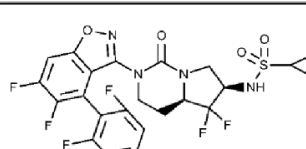
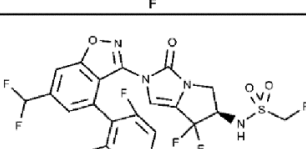
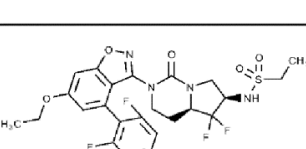
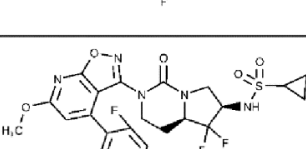
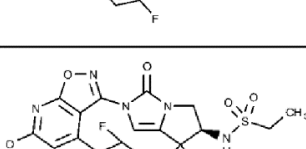
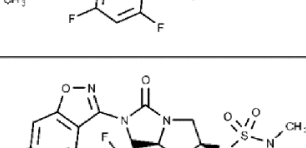
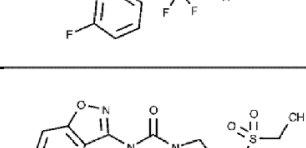
5	303	N-((4aR,6R)-2-[6-(difluorometoxi)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]etanosulfonamida		596,9
	304	N-((4aR,6R)-2-[5,6-difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]etanosulfonamida		566,9
10	305	N-((4aR,6R)-2-[5,6-difluoro-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]ciclopropanosulfonamida		578,8
15	306	N-((6R)-2-[6-(difluorometil)-4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-1-fluorometanosulfonamida		548,9
	307	N-((4aR,6R)-2-[6-etoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]etanosulfonamida		575,1
20	308	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[6-metoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazol[5,4-b]piridin-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]ciclopropanosulfonamida		573,9
25	309	N-((6R)-7,7-difluoro-2-[6-metoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazol[5,4-b]piridin-3-il]-3-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]etanosulfonamida		545,8
	310	diamida N-((6R,7aR)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-7,7-difluoro-3-oxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-N'-metilsulfúrica		517,9
30	311	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5,6-difluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]etanosulfonamida		549,0

Tabla 1-47

5	312	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5,6-difluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)ciclopropanosulfonamida		560,8
	313	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-5,6-difluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)-1-fluorometanosulfonamida		552,9
10	314	N-((4aR,6R)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		516,9
15	315	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[6-metoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2]oxazol[5,4-b]piridin-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		561,9
	316	N-((4aR,6R)-2-[6-(difluorometoxi)-4-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)ciclopropanosulfonamida		609,0
20	317	N-((4aR,6S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		462,8
25	318	N-((4aR,6R)-2-[4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)ciclopropanosulfonamida		544,1
	319	N-((4aR,6R)-2-[4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)ciclopropanosulfonamida		526,1
30	320	N-((4aR,6R)-2-[4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)metanosulfonamida		500,2

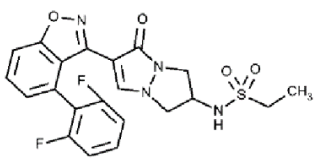
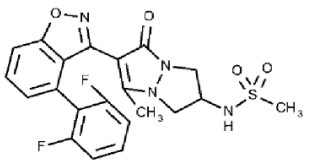
Tabla 1-48

321	N-((4aR,6R)-2-[4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		514,1
322	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[4-(2-metoxifenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		506,9
323	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		509,1
324	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[4-(furan-2-il)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		467,0
325	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[4-(2-metilfenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		490,9
326	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-1-oxo-2-[4-(tiofen-3-il)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		482,9
327	N-((4aR,6R)-2-[4-(2-clorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		510,8
328	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-1-oxo-2-[4-(tiofen-2-il)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		483,0
329	N-((4aR,6R)-2-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		528,8

Tabla 1-49

5	330	N-((4aR,6R)-5,5-difluoro-1-oxo-2-[4-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il)etanosulfonamida		483,9
	331	N-[(4aR,6R)-2-(4-ciclobutil-1,2-benzoxazol-3-il)-5,5-difluoro-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]etanosulfonamida		454,8
10	332	N-[(4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[4-(3-metiltiofen-2-il)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]etanosulfonamida		496,9
15	333	N-[(4aR,6R)-5,5-difluoro-1-oxo-2-[4-(piperidin-1-il)-1,2-benzoxazol-3-il]octahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]etanosulfonamida		483,9
	334	N-[(4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[4-(2-fluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]etanosulfonamida		495,1
20	335	N-[(4aR,6R)-5,5-difluoro-2-[4-(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidropirrol[1,2-c]pirimidin-6-il]etanosulfonamida		510,2
25	336	N-[(2R*)-6-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7-metil-5-oxo-2,3-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-2-il]etanosulfonamida		475,3
	337	rel-N-[(3aR,5R,6aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidrociclopenta[c]pirol-5-il]metanosulfonamida		448,2
30	338	rel-N-[(3aR,5S,6aS)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-1-oxooctahidrociclopenta[c]pirol-5-il]metanosulfonamida		448,4

Tabla 1-50

339	N-((2R*)-6-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-5-oxo-2,3-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-2-il]etanosulfonamida		461,2
340	N-((2R*)-6-[4-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzoxazol-3-il]-7-metil-5-oxo-2,3-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-2-il]metanosulfonamida		461,2

5

10 Ejemplo experimental 1: Adquisición de células que expresan de forma estable el receptor de tipo 2 de orexina humana (hOX2R)

Con el fin de obtener clones celulares que expresen de forma estable el receptor de orexina humana tipo 2, la orexina humana tipo 2 (residuos 1-444, secuencia de referencia NCBI: AK314279) se construyó en un vector pcDNA3.1 (+) (Invitrogen) para expresarse en células de mamífero. Este ADN plasmídico se transfeció en células CHO-K1 mediante electroporación, y se obtuvieron clones estables mediante dilución limitante utilizando resistencia a G418 como marcador de selección.

15

Ejemplo experimental 2: Medición de la actividad agonista del receptor de orexina tipo 2

Las células CHO en las que se expresó de manera forzada el receptor OX2 humano se sembraron a 10.000 células / pocillo en una placa de fondo transparente negra de 384 pocillos (BD falcon) y se incubaron a 37 ° C, 5% de CO2 durante 1 día después de la incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de retirar el medio de placa celular, se agregó amortiguador de ensayo que contenía indicador de calcio A (HBSS (Thermo Fisher Scientific), HEPES 20 mM (Thermo Fisher Scientific), BSA al 0,1% (Sigma-Aldrich), 2,5 µg / mL Fluo-4 AM (Dojin Kagaku), 0,08% Pluronic F127 (Dojin Kagaku), 1,25 mM probenecid (Dojin Kagaku)) a 30 µL / pocillo. Después de la incubación en una incubadora de CO2 al 5% a 37 ° C durante 30 minutos, se incubó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. Agregue 10 µL / pocillo del compuesto de prueba diluido con amortiguador de ensayo B (HBSS, HEPES 20 mM, BSA al 0,1%) y use FDSS µCELL (Hamamatsu Photonics) para medir el valor de fluorescencia cada 1 segundo durante 1 minuto, y luego cada 2 segundos durante 1 minuto. Se midió durante 1 minuto y 40 segundos. La cantidad de valor de fluorescencia cuando se agrega DMSO en lugar del compuesto de prueba se define como 0%, y la cantidad de valor de fluorescencia cuando se agrega orexina A (humana) (Peptide Institute) con una concentración final de 10 nM se define como 100%. Se calculó la actividad (%) del compuesto de prueba. La Tabla 2 muestra la actividad de cada compuesto a una concentración de 3 µM. Como se desprende de este resultado, se demostró que el compuesto de la presente invención tiene actividad activadora del receptor de orexina tipo 2.

20

25

30

Tabla 2-1

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3uM, %)
1	104
2	108
4	105
5	106
6	96
7	105
9	92
12	105
16	107
17	104
20	97
21	81
24	104
25	96
26	97
28	106
29	101
30	94
32	94
33	108
34	106
37	101
38	111
39	106
40	103
41	100
43	100
46	102
47	91
49	94

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3uM, %)
50	103

Tabla 2-2

5	Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3uM, %)
	55	108
	56	99
	57	88
	58	88
10	63	107
	65	99
	66	97
	67	97
	68	109
15	69	96
	70	105
	71	97
	72	98
	73	105
20	74	104
	75	99
	76	105
	77	100
	78	104
25	79	99
	83	84
	84	92
	85	95
30	86	103
	87	91
	88	79
	89	95
	90	107

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3uM, %)
91	103
92	98
93	99

Tabla 2-3

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3uM, %)
94	106
95	104
102	100
103	106
105	96
106	103
107	101
108	109
109	103
111	90
112	99
113	102
116	93
117	97
118	91
119	105
121	93
124	101
125	103
126	97
127	102
128	98
129	103
130	99
131	96

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3uM, %)
132	94
135	100
136	99
139	101
140	100
141	94

Tabla 2-4

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3uM, %)
142	99
144	102
145	105
149	95
152	92
153	96
154	98
155	96
156	102
157	96
158	103
160	99
162	102
163	103
164	108
165	97
166	92
167	97
168	102
169	103
170	94
171	100

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3uM, %)
172	98
174	95
175	98
176	89
179	109
180	100
181	105
182	84
183	101

Tabla 2-5

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3uM, %)
184	101
185	104
186	101
189	103
190	96
191	98
193	103
194	92

Tabla 2-6

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3uM, %)
195	106
196	106
197	115
198	112
199	105
200	122
201	114
202	99
203	114
204	109

205	107
206	110
207	113
208	102
209	96
210	94
211	108
212	100
213	104
214	106
215	99
216	101
217	104
218	108
219	103
220	112
221	104
222	107
223	104

Tabla 2-7

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3uM, %)
224	109
225	106
226	93
227	98
228	102
229	113
230	111
231	103
232	107
233	109
234	111
235	113

236	108
237	110
238	106
239	95
240	106
241	100
242	105
243	109
244	89
245	108
246	107
247	101
248	107
249	102
250	99
251	109
252	96

Tabla 2-8

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3uM, %)
253	101
254	95
255	107
256	103
257	110
258	100
259	96
260	108
261	105
262	114
263	114
264	107
265	107
266	103

267	101
268	104
269	104
270	109
271	107
272	109
273	103
274	102
275	103
276	100
277	106
278	109
279	104
280	101
281	107

Tabla 2-9

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3uM, %)
282	105
283	107
284	109
285	105
286	105
287	101
288	101
289	97
290	106
291	106
292	106
293	113
294	104
295	113
296	102

297	107
298	105
299	104
300	105
301	98
302	103
303	103
304	117
305	113
306	101
307	101
308	100
309	107
310	100

Tabla 2-10

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3uM, %)
311	99
312	100
313	99
314	113
315	105
316	105
317	110
318	105
319	107
320	104
321	108
322	99
323	97
324	97
325	101
326	99

327	118
328	103
329	101
330	109
331	45
332	106
333	68
334	111
335	101
336	98
337	79
338	100
339	96
340	92

Ejemplo experimental 3: Evaluación de los efectos promotores de la vigilia en monos cynomolgus

Los efectos promotores de la vigilia se evaluaron midiendo el electroencefalograma (EEG), el electromiograma (EMG) y la actividad locomotora en monos cynomolgus. Bajo anestesia con isoflurano (0,5–5%, Pfizer Japan Inc., Tokio, Japón), se implantaron quirúrgicamente transmisores de radiotelemedría en monos cynomolgus macho (2-3 años, Hamri Co., Ltd., Ibaraki, Japón) (L03-F3, Data Sciences International Inc., MN, EE. UU.). Los dos electrodos de EEG se colocaron estereotáxicamente en el área parietal y se aseguraron al cráneo con tornillos de acero inoxidable en contacto con la duramadre. Se implantaron electrodos EMG bilaterales en los músculos cervicales de la espalda.

Después de al menos un período de recuperación de 1 mes en jaulas domésticas, los monos se habituaron a la cámara de grabación (una jaula acrílica de 60W x 55D x 75H (cm)) ubicada en una habitación insonorizada y eléctricamente blindada cuando los animales duermen lo suficiente en la habitación experimental. El EEG cortical, EMG y la actividad locomotora se registraron utilizando el sistema de telemetría (plataforma de telemetría PhysioTel Digital, Data Sciences International Inc.). Las señales se puntuaron semiautomáticamente en épocas de 20 segundos mediante un sistema de puntuación del sueño (SleepSign, Kissei Comtec Co., Ltd., Nagano, Japón).

El compuesto de prueba (1 o 3 mg/kg) suspendido en una solución o vehículo acuoso de metilcelulosa al 0,5% (es decir, solución acuosa de metilcelulosa al 0,5%) se administró por vía oral (p.o.) a monos en el tiempo zeitgeber 12 en un volumen de 5 mL/kg de peso corporal con un diseño previo a la prueba y posterior a la prueba (n = 2–4), y luego se registraron EEG, EMG y actividad locomotora durante 4 horas después

de la administración. El tiempo de vigilia durante 4 horas después de la administración (% del tratamiento con vehículo) se calculó mediante el uso de SleepSign. Los resultados se representan en la Tabla 3.

Tabla 3

N.° de ejemplo	Dosis (mg/kg, p.o.)	Tiempo de vigilia (% del tratamiento del vehículo) (Media, n=2–4)
1	3	382,91
16	1	545,98
24	1	392,55
50	1	175,82
71	1	702,60
77	1	645,09
142	1	690,49
149	1	731,22
213	1	447,05
243	1	618,15
265	1	472,45
282	1	417,62

Como se desprende de la Tabla 3, los compuestos de prueba de la presente invención aumentaron el tiempo de vigilia en comparación con el grupo de tratamiento con vehículo en monos cynomolgus. Es decir, se sugirió que estos compuestos son posibles agentes terapéuticos para la narcolepsia.

Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsula)

1) compuesto del Ejemplo 1	30 mg
2) celulosa cristalina	10 mg
3) lactosa	19 mg
4) estearato de magnesio	1 mg
total	60 mg

1), 2), 3) y 4) se mezclan y se rellenan en una cápsula de gelatina.

Ejemplo de formulación 2 (producción de comprimido)

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

1000 tabletas

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 perfora con una máquina de formación de comprimidos. De esta manera, se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

[Aplicabilidad industrial]

El compuesto de la presente invención tiene una actividad agonista del receptor de orexina tipo 2 y es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de la narcolepsia.

Esta solicitud se basa en la solicitud de patente n.º 63/381.736 presentada el 31 de octubre de 2022 en los Estados Unidos, cuyo contenido se incluye en su totalidad en la presente.