

COMPUESTO HETEROCÍCLICO Y USO DEL MISMO

Campo Técnico

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

5

(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 consiste en 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 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 que no es de patente 1).

Dado que las neuronas productoras de orexina (neuronas de orexina) están ubicadas 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 regula el comportamiento alimentario. Posteriormente, sin embargo, se informó que la causa de la narcolepsia canina es una variación genética del receptor de orexina tipo 2 (Documento que no es de patente 2), y también se ha descubierto el papel de la orexina en el control del sueño y la vigilia.

A partir de los estudios que utilizaron un ratón transgénico que tenía neuronas de orexina desnaturalizadas y un ratón transgénico doble obtenido cruzando este ratón con un ratón transgénico que sobreexpresa orexina, se descubrió que los síntomas similares a los de la narcolepsia que aparecen por degeneración de las neuronas de orexina desaparecen debido a la expresión sostenida de orexina. De manera similar, cuando se administró intraventricularmente péptido de orexina a un ratón transgénico que tenía una neurona de orexina desnaturalizada, también se observó una mejora de los síntomas similares a los de la narcolepsia (Documento que no es de patente 3). Los estudios de ratones con inactivación del receptor de orexina tipo 2 han sugerido que el receptor de orexina tipo 2 es importante para mantener la excitación (Documento que no es de patente 4, Documento que no es de patente 5). Dichos 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 que no es de patente 6).

Además, se sugiere que un agonista peptídico que actúa selectivamente sobre el receptor de orexina tipo 2 mejora la obesidad debido a una dieta rica en grasas en ratones (Documento que

no es de patente 7).

Además, se sugiere que la administración intraventricular de péptido de orexina acorta el tiempo anestésico sistémico de la rata (Documento que no es de patente 8).

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

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

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

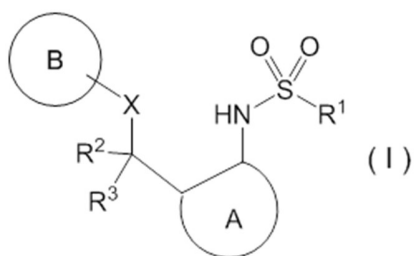
Además, se sugiere que la somnolencia diurna de los pacientes con enfermedad de Parkinson es causada por la caída del nervio orexina (Documento que no es de patente 12).

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

Además, se sugiere que el 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 un ratón modelo de shock séptico (Documento de patente 3).

Por lo tanto, se espera que un compuesto que tenga actividad agonista del receptor de orexina tipo 2 sea útil como nuevo fármaco terapéutico para la narcolepsia, la hipersomnia idiopática, la hipersomnia, el síndrome de apnea del sueño, los trastornos de la conciencia tales como el coma y similares, el síndrome de narcolepsia acompañado de síntomas similares a la narcolepsia, síndrome de hipersomnia acompañado de hipersomnia diurna (p. ej., enfermedad de Parkinson,
20 síndrome de Guillain-Barré 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, como antagonista anestésico, un fármaco profiláctico o terapéutico para los efectos secundarios y complicaciones debido a la anestesia.

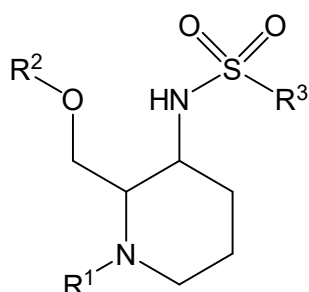
Como derivados de sulfonamida, un compuesto representado por la fórmula



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

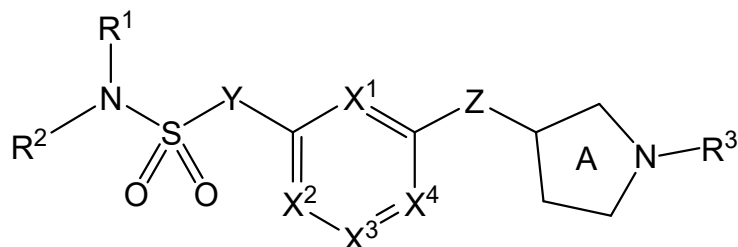
Además, como compuestos que tienen actividad agonista del receptor de orexina tipo 2, se han descrito los siguientes compuestos.

- 5 Un compuesto representado por la fórmula



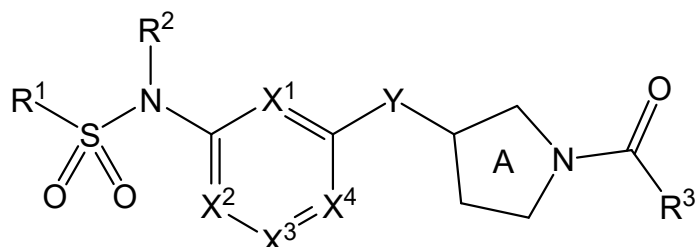
en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 5).

Un compuesto representado por la fórmula



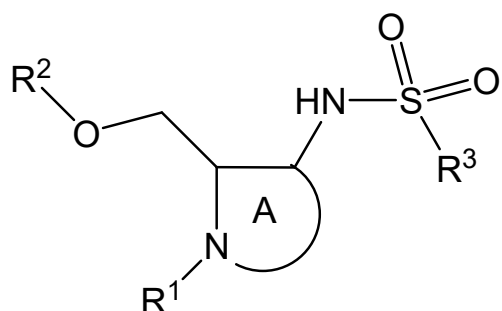
- 10 en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 6).

Un compuesto representado por la fórmula



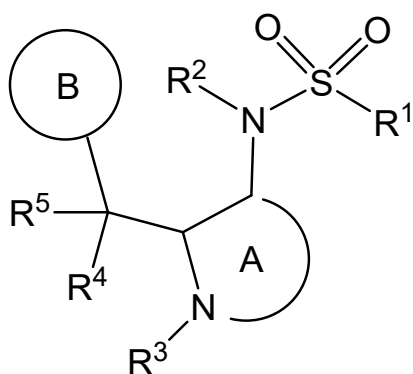
en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 7).

Un compuesto representado por la fórmula



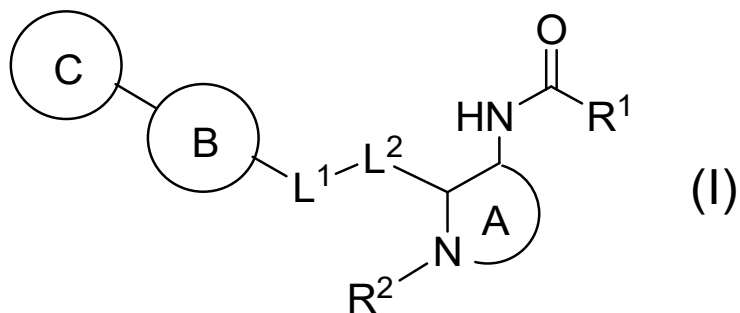
en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 8).

Un compuesto representado por la fórmula



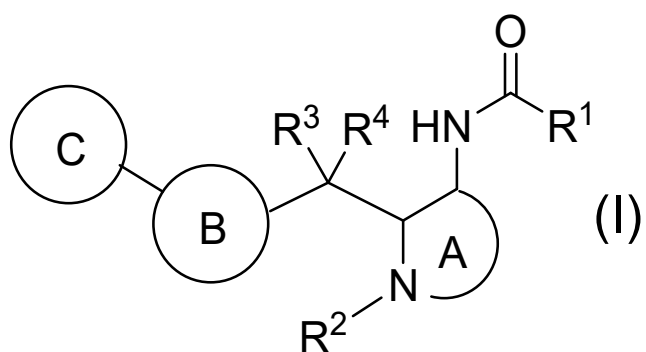
5 en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 9).

Un compuesto representado por la fórmula



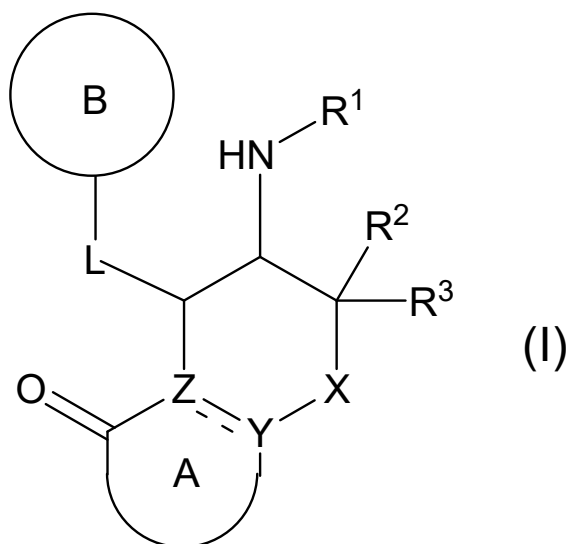
en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 10).

Un compuesto representado por la fórmula



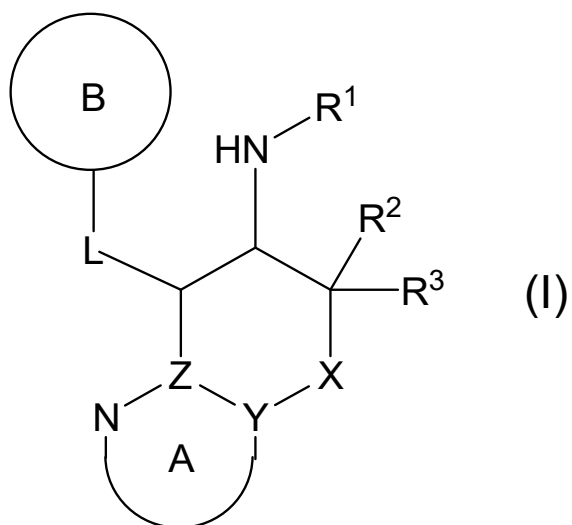
en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 11).

Un compuesto representado por la fórmula



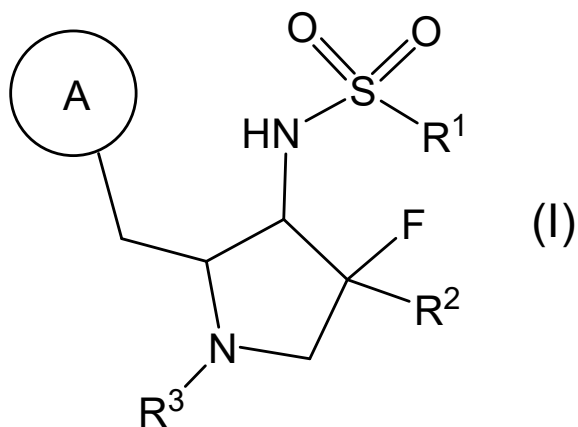
5 en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 12).

Un compuesto representado por la fórmula



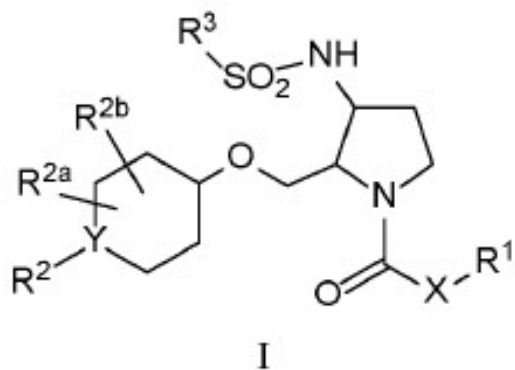
en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 13).

Un compuesto representado por la fórmula



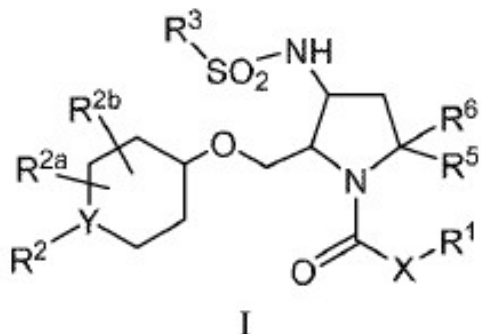
5 en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 14).

Un compuesto representado por la fórmula



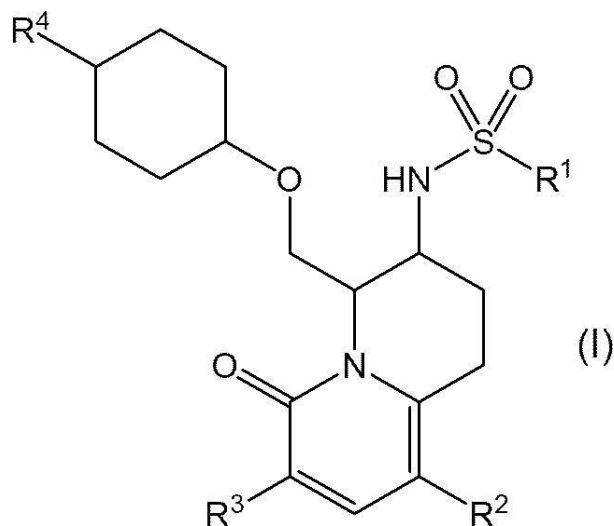
en donde cada símbolo es como se describe en el documento (Documento de patente 15).

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).

Se desea el desarrollo de un nuevo compuesto que tenga actividad agonista del receptor de orexina tipo 2.

[Lista de documentos]

10 [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

15 [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
 [Documento de patente 10] WO 2020/004536 A1
 [Documento de patente 11] WO 2020/004537 A1
 5 [Documento de patente 12] WO 2020/122092 A1
 [Documento de patente 13] WO 2020/122093 A1
 [Documento de patente 14] WO 2020/158958 A1
 [Documento de patente 15] WO 2020/167701 A1
 [Documento de patente 16] WO 2020/167706 A1
 10 [Documento de patente 17] WO 2021/106975 A1
- [Documento que no es de patente]
 [Documento que no es de patente 1] Cell, Vol.92, 573-585, 1998
 [Documento que no es de patente 2] Cell, Vol.98, 365-376, 1999
 15 [Documento que no es de patente 3] Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., Vol.101, 4649-4654, 2004
 [Documento que no es de patente 4] Cell, Vol.98, 437-451, 1999
 [Documento que no es de patente 5] Neuron, Vol.38, 715-730, 2003
 [Documento que no es de patente 6] CNS Drugs, Vol.27, 83-90, 2013
 [Documento que no es de patente 7] Cell Metabolism, Vol.9, 64-76, 2009
 20 [Documento que no es de patente 8] Neuroscience, Vol.121, 855-863, 2003
 [Documento que no es de patente 9] Respiration, Vol.71, 575-579, 2004
 [Documento que no es de patente 10] Peptides, Vol.23, 1683-1688, 2002
 [Documento que no es de patente 11] Journal of the American College of Cardiology. Vol. 66, 2015, Páginas 2522-2533
 25 [Documento que no es de patente 12] Brain. Vol. 130, 2007, páginas 1586-1595

Compendio de la invención

Problemas que la invención debe resolver

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

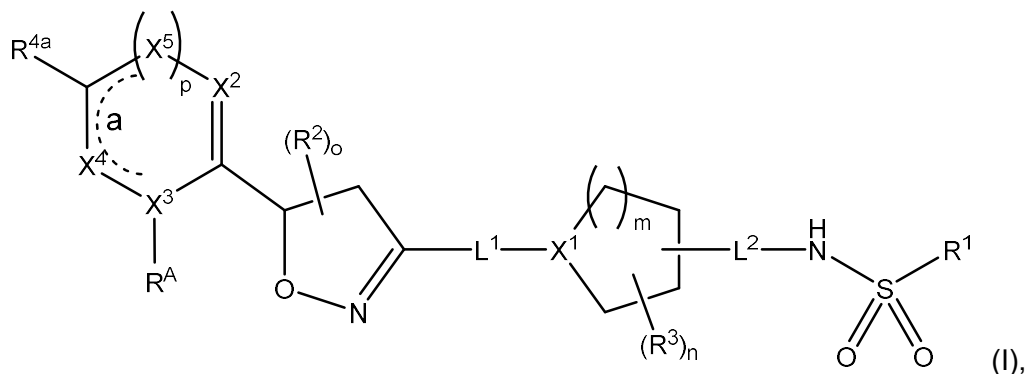
Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han descubierto que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo (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 se refiere a lo siguiente.

[1] Un compuesto de fórmula (I)



en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-7} o un grupo monoalquilamino o dialquilamino C_{1-6} , en donde cada uno del grupo alquilo C_{1-6} , grupo cicloalquilo C_{3-7} y el grupo monoalquilamino o dialquilamino C_{1-6} está opcionalmente sustituido;

10 cada R^2 es igual o diferente y es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^3 es igual o diferente, y es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un átomo de halógeno;

R^A es un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido;

15 L^1 es un enlace, $-NR^6-$, u $-O-$; en donde R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

L^2 es un enlace o $-CH_2-$;

X^1 es N o $CR^{3'}$;

20 X^2 es N o CR^{4b} ;

X^3 es N o C;

X^4 es N o CR^{4c} ;

X^5 es N o CR^{4d} ;

siempre que no más de dos de X^2 , X^3 , X^4 y X^5 sean N;

25 $R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un átomo de halógeno;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo

C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

m es un número entero de 0 a 3;

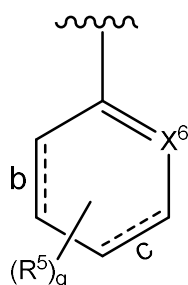
n es un número entero de 0 a 3;

5 o es un número entero de 0 a 3;

p es un número entero de 0 o 1; y

--a-- comprende un enlace sencillo y un enlace doble cuando p es 0 o un enlace sencillo y dos enlaces dobles cuando p es 1 para proporcionar una estructura de anillo aromático; o una sal del mismo (en lo sucesivo denominado "compuesto (I)").

10 [2] El compuesto según [1], en donde R^A tiene la siguiente estructura:



en donde

X⁶ es N o CR^{5'};

cada R⁵ es igual o diferente y es un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆;

15 R^{5'} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

q es un número entero de 0 a 7; y

--b-- y --c-- son iguales y ambos son enlaces simples o ambos enlaces dobles; o una sal del mismo.

[3] El compuesto según [1] o [2], en donde X¹ es CR^{3'}, m es un número entero de 0 a 2 y n es 0;

20 o una sal del mismo.

[4] El compuesto según [1] o [2], en donde X¹ es N; o una sal del mismo.

[5] El compuesto según cualquiera de [2]-[4], en donde

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ -alquilo C₁₋₆, un grupo halo-alquilo C₁₋₆, un grupo ciclopropilo, un grupo halo-ciclopropilo o un grupo monoalquilamino o dialquilamino C₁₋₆;

25 cada R² es igual o diferente, y es un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo halo-alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ -alquilo C₁₋₆ o un grupo hidroxialquilo C₁₋₆;

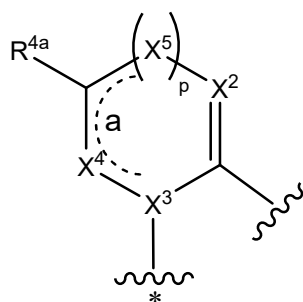
cada R³ es igual o diferente, y es un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o un átomo de halógeno;

R^{4a} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo ciclopropilo, un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo halo-alquilo C_{1-6} o un átomo de halógeno; y

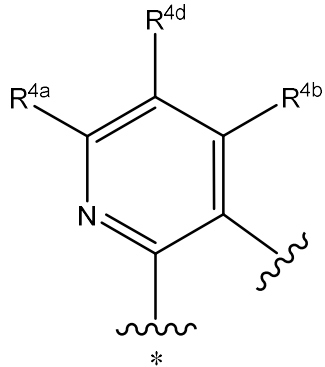
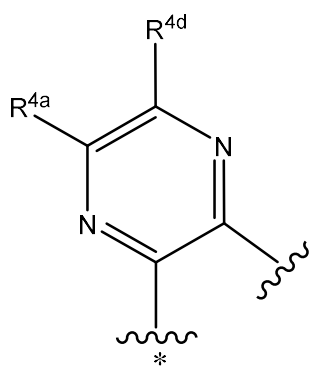
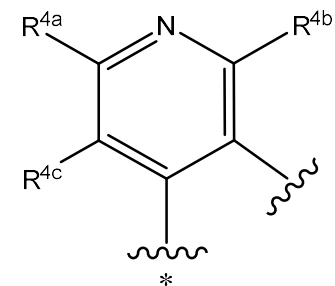
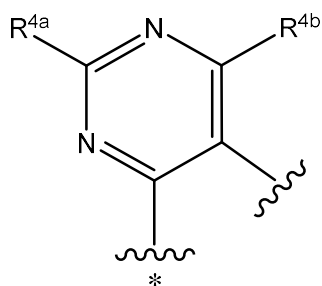
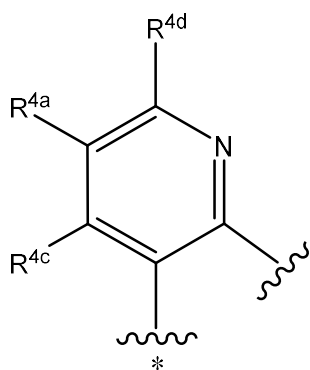
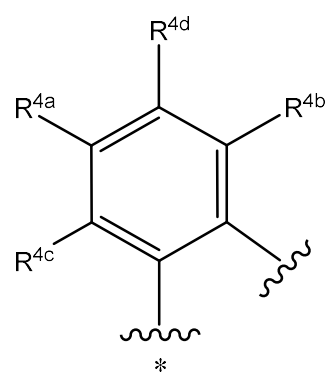
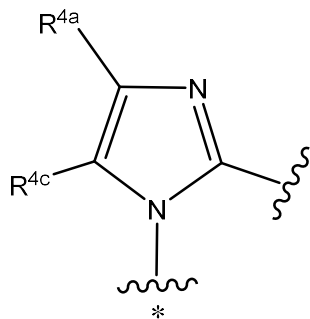
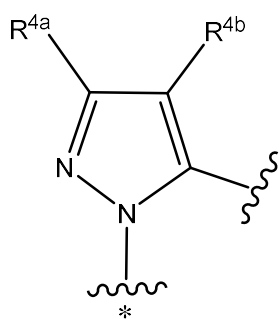
q es un número entero de 0 a 4;

o una sal del mismo.

- 5 [6] El compuesto según cualquiera de [1]-[5], en donde cualquiera de
 (i) X^2 es CR^{4b} , X^3 es N, X^4 es N, y p es 0; o
 (ii) X^2 es N, X^3 es N, X^4 es CR^{4c} , y p es 0;
 o una sal del mismo.
- [7] El compuesto según cualquiera de [1]-[5], en donde X^2 es CR^{4b} , X^3 es C, X^4 es CR^{4c} , X^5 es
 10 CR^{4d} y p es 1; o una sal del mismo.
- [8] El compuesto según cualquiera de [1]-[5], en donde X^2 es N, X^3 es C, X^4 es CR^{4c} , X^5 es CR^{4d}
 y p es 1; o una sal del mismo.
- [9] El compuesto según cualquiera de [1]-[5], en donde X^2 es CR^{4b} , X^3 es C, X^4 y X^5 son N, y p es
 1; o una sal del mismo.
- 15 [10] El compuesto según cualquiera de [1]-[5], en donde X^2 es CR^{4b} , X^3 es C, X^4 es CR^{4c} , X^5 es
 N, y p es 1; o una sal del mismo.
- [11] El compuesto según cualquiera de [1]-[5], en donde X^2 y X^4 son N, X^3 es C, X^5 es CR^{4d} , y p
 es 1; o una sal del mismo.
- [12] El compuesto según cualquiera de [1]-[5], en donde X^2 es CR^{4b} , X^3 es C, X^4 es N, X^5 es CR^{4d} ,
 20 y p es 1; o una sal del mismo.
- [13] El compuesto según cualquiera de [2]-[12], en donde X^6 es $CR^{5'}$, y $\overset{b}{\text{---}}\text{---}$ y $\overset{c}{\text{---}}\text{---}$ son
 ambos enlaces sencillos; o una sal de los mismos.
- [14] El compuesto según cualquiera de [2]-[12], en donde X^6 es $CR^{5'}$, y $\overset{b}{\text{---}}\text{---}$ y $\overset{c}{\text{---}}\text{---}$ son
 ambos enlaces dobles; o una sal de los mismos.
- 25 [15] El compuesto según cualquiera de [2]-[12], en donde X^6 es N', y $\overset{b}{\text{---}}\text{---}$ y $\overset{c}{\text{---}}\text{---}$ son
 ambos enlaces dobles; o una sal de los mismos.
- [16] El compuesto según cualquiera de [1]-[5], en donde el resto:



se selecciona del grupo que consiste en:



5

, y

;

en donde

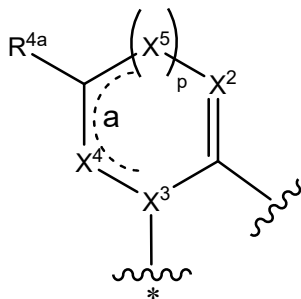
* indica el sitio de unión a R^A ; y

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} son como se definen en la reivindicación 1;

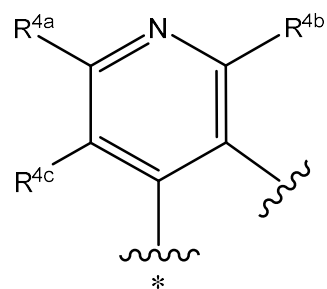
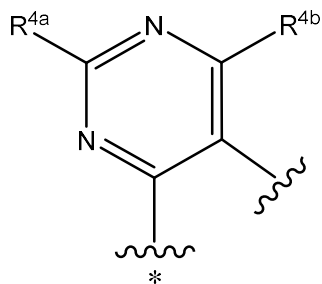
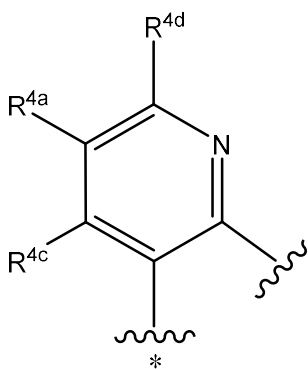
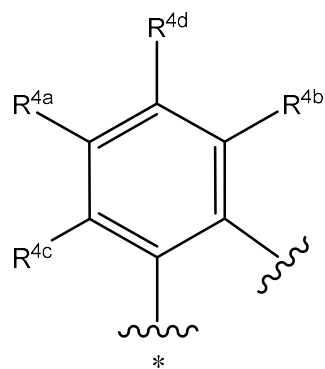
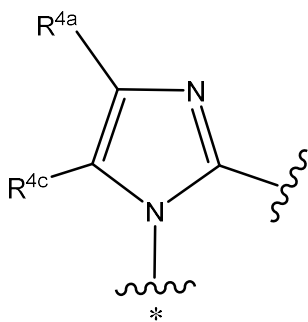
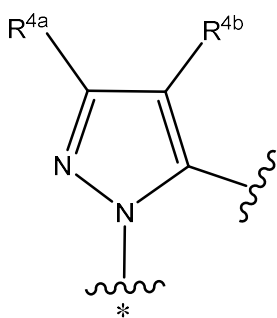
o una sal del mismo.

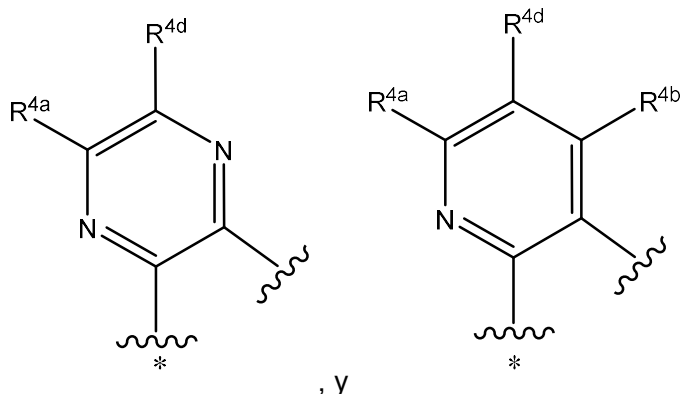
[17] El compuesto según cualquiera de [2]-[5], en donde

5 el resto:



se selecciona del grupo que consiste en:





en donde * indica el sitio de unión a R^A ;

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , un grupo halo-alquilo C_{1-6} , un grupo ciclopropilo, un grupo halo-ciclopropilo o un grupo monoalquilamino o dialquilamino C_{1-6} ;

5 cada R^2 es igual o diferente, y es un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo halo-alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o un grupo hidroxialquilo C_{1-6} ;

cada R^3 es igual o diferente, y es un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o un átomo de halógeno;

L^1 es un enlace, $-NR^6-$, u $-O-$; en donde R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}

10 opcionalmente sustituido;

L^2 es un enlace o $-CH_2-$;

X^1 es N o $CR^{3'}$; en donde $R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno;

R^{4a} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo ciclopropilo, un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo halo-alquilo C_{1-6} o un átomo de halógeno;

15 X^2 es N o CR^{4b} ; en donde R^{4b} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

X^4 es N o CR^{4c} ; en donde R^{4c} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

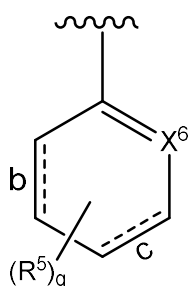
X^5 es N o CR^{4d} ; en donde R^{4d} es un átomo de hidrógeno;

m es un número entero de 0 a 3;

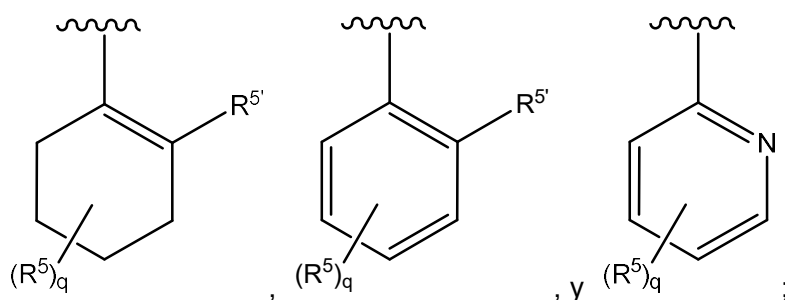
n es un número entero de 0 a 3;

20 o es un número entero de 0 a 3; y

el resto:



se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

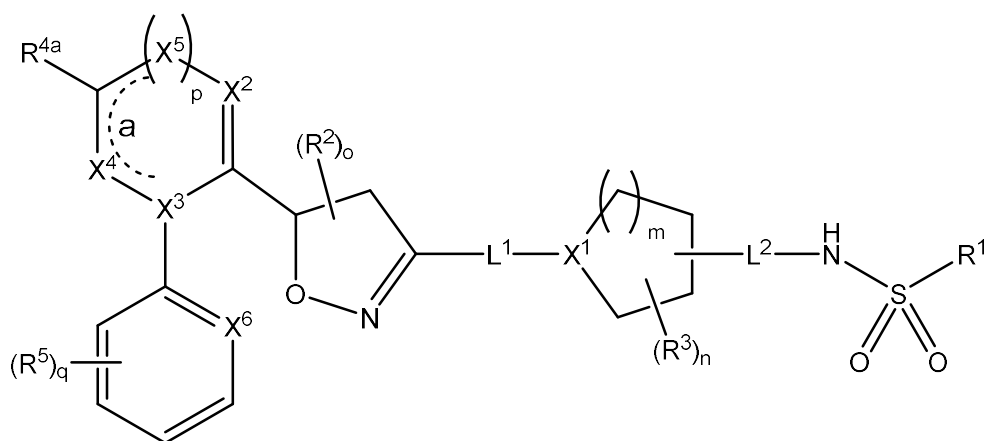
cada R^5 es igual o diferente y es un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C_{1-6} ;

5 $R^{5'}$ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y

q es un número entero de 0 a 4;

o una sal del mismo.

[18] El compuesto según cualquiera de [2]-[5], en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia),

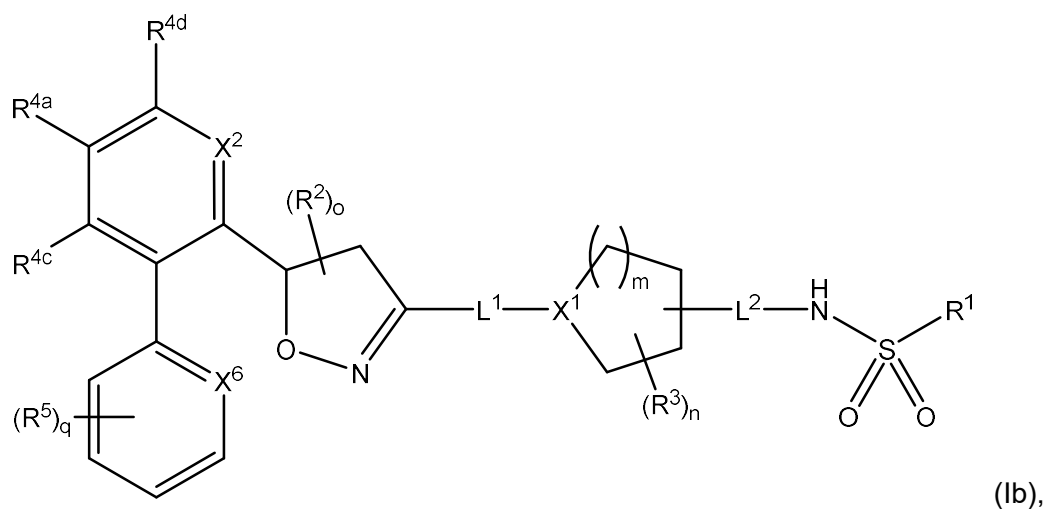
en donde

q es un número entero de 0 a 4; y

los demás símbolos son los definidos en [2];

o una sal del mismo.

15 [19] El compuesto según cualquiera de [2]-[5], en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ib):



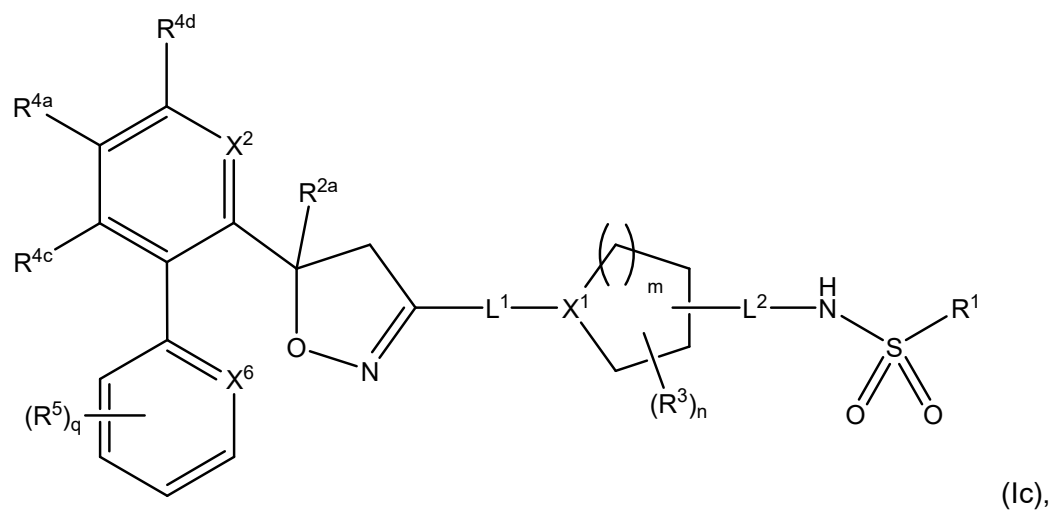
en donde

q es un número entero de 0 a 4; y

los demás símbolos son los definidos en [2];

5 o una sal del mismo.

[20] El compuesto según cualquiera de [2]-[5], en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ic):



en donde

10 R^{2a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

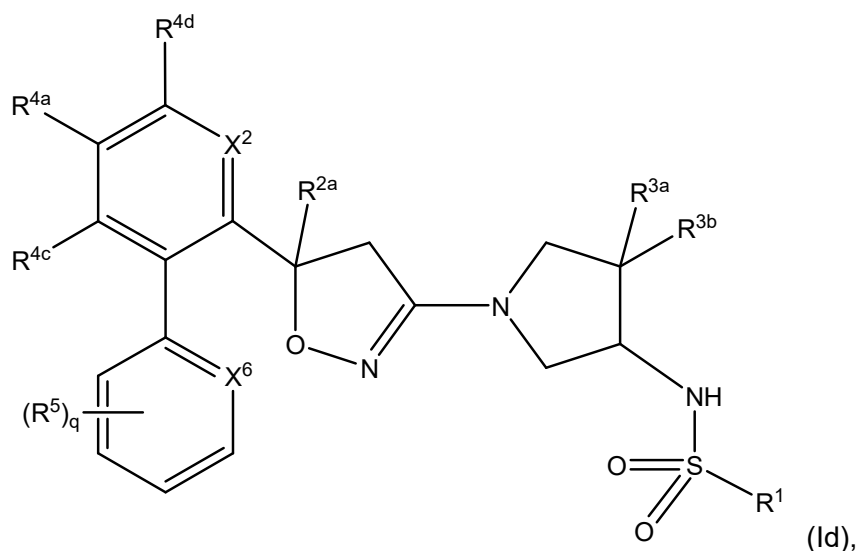
q es un número entero de 0 a 4; y

los demás símbolos son los definidos en [2];

o una sal del mismo.

[21] El compuesto según cualquiera de [2]-[5], en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Id):

15



en donde

R^{2a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^{3a} y R^{3b} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6}

5 opcionalmente sustituido o un átomo de halógeno;

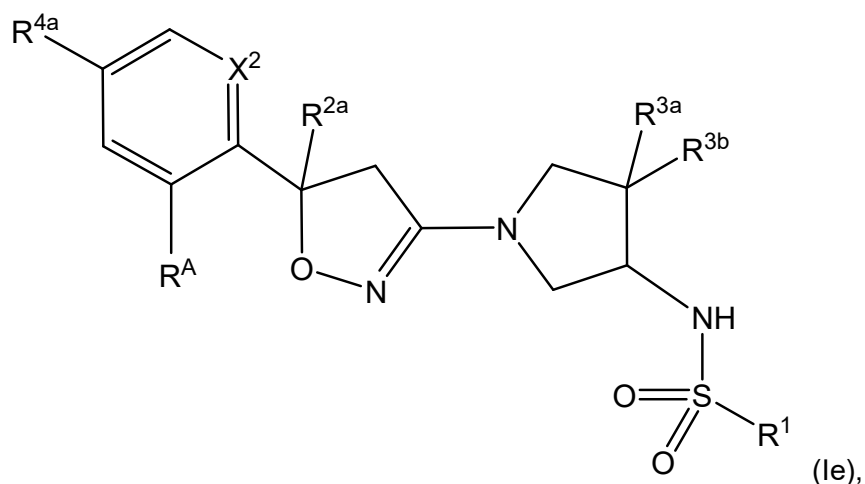
q es un número entero de 0 a 4; y

los demás símbolos son los definidos en [2];

o una sal del mismo.

[22] El compuesto según cualquiera de [1]-[5], en donde el compuesto es un compuesto de

10 fórmula (Ie):



en donde

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

R^{2a} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo halo-alquilo C_{1-6} ;

15 R^{3a} y R^{3b} son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C_{1-6} o un átomo de halógeno;

R^{4a} es un grupo alquilo C_{1-6} o un átomo de halógeno;

X^2 es N o CR^{4b} ; en donde R^{4b} es un átomo de halógeno; y

R^A es un grupo fenilo o un grupo piridilo, en donde cada uno de los grupos fenilo y piridilo está opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

5 o una sal del mismo.

[23] El compuesto según [22], en donde

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

R^{2a} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo halo-alquilo C_{1-6} ;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno un átomo de halógeno;

10 R^{4a} es un grupo alquilo C_{1-6} o un átomo de halógeno;

X^2 es N o CR^{4b} ; en donde R^{4b} es un átomo de halógeno; y

R^A es un grupo fenilo o un grupo piridilo, en donde cada uno de los grupos fenilo y piridilo está opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

o una sal del mismo.

15 [24] El compuesto según [22], en donde

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

R^{2a} es un grupo alquilo C_{1-6} , o un grupo halo-alquilo C_{1-6} ;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno un átomo de halógeno;

R^{4a} es un átomo de halógeno;

20 X^2 es N; y

R^A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

o una sal del mismo.

[25] El compuesto según cualquiera de [1]-[5] y [22]-[24], en donde

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

25 R^{2a} es un grupo halo-alquilo C_{1-6} ;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno un átomo de halógeno;

R^{4a} es un átomo de halógeno;

X^2 es N; y

R^A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

30 o una sal del mismo.

[26] El compuesto según [1], en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N-[(3R)-4,4-difluoro-1-((5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida;

N-[(3R)-1-((5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-

il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida;

N-[(3R)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]-1-fluorometanosulfonamida; y

- 5 N-[(3R)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida,
o una sal del mismo.

[27] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto como se define en cualquiera de [1]-[26] o una sal del mismo, y un portador farmacológicamente aceptable.

- 10 [28] Un medicamento que comprende el compuesto como se define en cualquiera de [1]-[26] o una sal del mismo, o la composición farmacéutica como se define en [27].

[29] El medicamento según [28], que es un agonista del receptor de orexina tipo 2.

- [30] El medicamento según [28], que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de la narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia, síndrome de apnea del sueño, síndrome de
15 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 debidos a la anestesia.

- [31] El medicamento según [28], que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de la
20 narcolepsia, la hipersomnia idiopática, la hipersomnia o el síndrome de apnea del sueño.

[32] El medicamento según [28], que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de la narcolepsia.

- [33] Un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con un
25 receptor de orexina tipo 2 en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto como se define en cualquiera de [1]-[26] o una sal del mismo, o la composición farmacéutica tal como se define en [27].

- [34] El método según [33], en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia, síndrome de apnea del sueño, síndrome de narcolepsia acompañado de síntomas similares a la narcolepsia, síndrome de
30 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 debidos a la anestesia.

[35] El método según [33], en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia y síndrome de apnea del sueño.

[36] El método según [33], en donde la enfermedad o trastorno es narcolepsia.

5 [37] El compuesto como se define en cualquiera de [1]-[26], o una sal del mismo, para uso en terapia.

[38] El compuesto o sal según [37], en donde la terapia comprende el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con un receptor de orexina tipo 2.

10 [39] El compuesto o sal según [38], en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en 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 debidos a la
15 anestesia.

[40] El compuesto o sal según [38], en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia y síndrome de apnea del sueño.

[41] El compuesto o sal según [38], en donde la enfermedad o trastorno es narcolepsia.

20 [42] El uso del compuesto como se define en cualquiera de [1]-[26] o una sal del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con un receptor de orexina tipo 2.

[43] El uso según [42], en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia, síndrome de apnea del sueño, síndrome de
25 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 debidos a la anestesia.

[44] El uso según [42], en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste
30 en narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia y síndrome de apnea del sueño.

[45] El uso según [42], 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 ciertas enfermedades, tales como la narcolepsia.

(Descripción detallada de la invención)

- 5 A continuación se describe de forma detallada la definición de cada sustituyente utilizado en la presente memoria descriptiva. 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.

- 10 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

- 15 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de este 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.

- 20 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alqueno 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 alquino 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.

- 25 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.

- 30 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 arilo C₆₋₁₄" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.

- 5 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.

- 10 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, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de este incluyen metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-triflorobutoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

- 15 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.

- 20 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 este incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio y hexiltio.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil C₁₋₆-carbonilo" incluyen acetilo, propanoílo, butanoílo, 2-metilpropanoílo, pentanoílo, 3-metilbutanoílo, 2-metilbutanoílo, 2,2-dimetilpropanoílo, hexanoílo y heptanoílo.

- 25 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de este incluyen acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, propanoílo, butanoílo, pentanoílo y hexanoílo.

- 30 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo y hexiloxicarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilo C₆₋₁₄-carbonilo" incluyen benzoílo, 1-naftoílo y 2-naftoílo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquilo C₇₋₁₆carbonilo" incluyen fenilacetilo y fenilpropionilo.

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

- 5 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 monoalquilo o dialquilo C₁₋₆carbamoilo" incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo y N-etil-N-metilcarbamoilo.

- 10 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo monoaralquilo o diaralquilo C₇₋₁₆carbamoilo" incluyen bencilcarbamoilo y fenetilcarbamoilo.

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

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

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

En la presente memoria descriptiva, 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 hidroxil opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido y un grupo sililo opcionalmente sustituido.

- 25 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidrocarburo" (incluido "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 hidrocarburo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidrocarburo opcionalmente con uno o más sustituyentes

seleccionados del siguiente grupo A de sustituyentes.

[Grupo A de sustituyentes]

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo nitro,
- 5 (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo oxo,
- (5) un grupo hidroxilo,
- (6) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado,
- (7) un grupo ariloxi C_{6-14} (por ejemplo, fenoxi, naftoxi),
- 10 (8) un grupo aralquilo C_{7-16} (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, morfolinilo, piperidinilo),
- (11) un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, acetoxi, propanoilo),
- 15 (12) un grupo aril C_{6-14} -carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo),
- (13) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo),
- (14) un grupo monoalquil o dialquil C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo),
- 20 (15) un grupo aril C_{6-14} -carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo),
- (16) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilo),
- (17) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo),
- (18) un grupo alquil C_{1-6} sulfonilo opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo),
- 25 (19) un grupo aril C_{6-14} sulfonilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fenilsulfonilo, toluenosulfonilo),
- (20) un grupo alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado,
- (21) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,
- 30 (22) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,
- (23) un grupo formilo,
- (24) un grupo carboxi,
- (25) un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo opcionalmente halogenado,
- (26) un grupo aril C_{6-14} -carbonilo,

- (27) un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros,
- (28) un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
- (29) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
- (30) un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo, 1-naftiloxycarbonilo, 2-naftiloxycarbonilo),
- (31) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo),
- (32) un grupo carbamoilo,
- (33) un grupo tiocarbamoilo,
- (34) un grupo monoalquil o dialquil C₁₋₆ -carbamoilo,
- (35) un grupo aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo),
- (36) un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilcarbamoilo, tienilcarbamoilo),
- (37) un grupo heterociclicarbamoilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbamoilo, piperidinilcarbamoilo),
- (38) un grupo alquil C₁₋₆ sulfonilo opcionalmente halogenado,
- (39) un grupo aril C₆₋₁₄ sulfonilo,
- (40) un grupo heterociclicilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
- (41) un grupo alquil C₁₋₆ sulfinilo opcionalmente halogenado,
- (42) un grupo aril C₆₋₁₄ sulfinilo (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo),
- (43) un grupo heterociclicilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfinilo, tienilsulfinilo),
- (44) un grupo amino,
- (45) un grupo monoalquilamino o dialquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
- (46) un grupo monoarilamino o diarilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilamino),
- (47) un grupo heterociclicilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino),
- (48) un grupo aralquilamino C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilamino),
- (49) un grupo formilamino,
- (50) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
- (51) un grupo (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆-carbonil)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino),
- (52) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
- (53) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino,

propoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino, terc-butoxycarbonilamino),

(54) un grupo aralquilo C_{7-16} -carbonilamino (por ejemplo, benciloxycarbonilamino),

(55) un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),

(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 alquenilo C_{2-6} ,

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

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

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

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

El número de los sustituyentes mencionados anteriormente en el "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, de 1 a 5, preferentemente 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 "grupo heterocíclico" (incluido el "grupo heterocíclico" de "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 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.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" (incluido "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 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 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 aromáticos policíclicos (preferentemente bicíclicos o tricíclicos) fusionados de 8 a 14 miembros, tales como benzotiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, 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.

- 5 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" (incluido el "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 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.
- 10 Los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos de 3 a 8 miembros tales como aziridinilo, oxiranilo, tiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisooxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 15 tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, azepinilo, oxepanilo, azocanilo, diazocanilo y similares; y grupos heterocíclicos no aromáticos policíclicos (preferentemente bicíclicos o tricíclicos) fusionados de 9 a 14 miembros, tales como dihidrobenzofuranilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, 20 dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, 4H-quinolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidrofenantridinilo, hexahidrofenotiazinilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidroftalazinilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrocinnolinilo, tetrahidrocarbazolilo, tetrahidro- β -carbolinilo, tetrahidroacridinilo, 25 tetrahidrofenazinilo, tetrahidrotioxantenilo, octahidroisoquinolilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico con puente 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 átomo que 30 constituye el anillo.

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

La cantidad de sustituyentes en el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" es, por ejemplo,

1 a 3. Cuando la cantidad de sustituyentes es dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

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 sulfinio, un grupo sulfo, un grupo sulfamoilo y un grupo fosfono, cada uno opcionalmente con "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, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo amino y un grupo monoalquil o dialquil C₁₋₆-amino, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 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 heterociclilsulfonilo, un grupo hidrocarburo-sulfinilo y un grupo heterociclilsulfinilo.

Aquí, el grupo hidrocarburo-sulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo hidrocarburo, el grupo heterociclilsulfonilo 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 heterociclilsulfinilo significa un grupo sulfinilo unido a un grupo heterocíclico.

Los ejemplos preferibles del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo alquil C₁₋₆ -carbonilo, un grupo alquenil C₂₋₆ -carbonilo (por ejemplo, crotonoilo), un grupo cicloalquil C₃₋₁₀ -carbonilo (por ejemplo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), un grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀ -carbonilo (por ejemplo, 2-ciclohexenocarbonilo), un grupo aril C₆₋₁₄ -carbonilo, un grupo aralquilo C₇₋₁₆ -carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆ -carbonilo, un grupo ariloxi C₆₋₁₄ -carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo, naftiloxycarbonilo), un grupo aralquilo C₇₋₁₆ -carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆ -carbamoilo, un grupo mono- o di-alquenil C₂₋₆ -carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀ -carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄ -carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆ -carbamoilo, un grupo heterociclilcarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo), un grupo N-alquil C₁₋₆-N',N'-di-alquilhidrazina C₁₋₆-carbonilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆ -tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquenilo C₂₋₆ -tiocarbamoilo (por ejemplo,

dialliltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquilo C₃₋₁₀ -tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-arilo C₆₋₁₄ -tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquilo C₇₋₁₆ -tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo heterociciltiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo), un grupo sulfino, un grupo alquilsulfinilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo), un grupo sulfo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄, un grupo fosfono y un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆ fosfono (por ejemplo, dimetilfosfono, dietilfosfono, diisopropilfosfono, dibutilfosfono).

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 C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆, un grupo aril C₆₋₁₄ -carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆ -carbonilo, un grupo heterocicilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterocicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆ -carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆ -carbamoilo, un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆ -carbamoilo, un grupo alquil C₁₋₆ sulfonilo y un grupo aril C₆₋₁₄ sulfonilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes".

Los ejemplos preferibles del grupo amino opcionalmente sustituido incluyen un grupo amino, un grupo mono- o di-(alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado)amino (por ejemplo, metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo mono- o di-alquenil C₂₋₆ amino (por ejemplo, dialilamino), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀ amino (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄ amino (por ejemplo, fenilamino), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆ amino (por ejemplo, bencilamino, dibencilamino), un grupo mono- o di-(alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado)-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propionilamino), un grupo mono- o di-arilo C₆₋₁₄ -carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆ -carbonilamino (por ejemplo, bencilcarbonilamino), un grupo mono- o di-heterocicilcarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo mono- o di-heterocicilcarbonilamino no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarbonilamino), un grupo mono- o di-alcoxi C₁₋₆ -carbonilamino (por ejemplo, terc-butoxicarbonilamino), un grupo heterocicilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono- o di-alquil C₁₋₆ -carbamoilo) amino (por ejemplo, metilcarbamoilamino), un grupo (mono- o di-aralquil C₇₋₁₆ -carbamoilo)amino (por

ejemplo, bencilcarbamoilamino), un grupo alquil C_{1-6} sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo aril C_{6-14} sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino), un grupo (alquilo C_{1-6}) (alquilo C_{1-6} -carbonil)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino) y un grupo (alquil C_{1-6}) (aril C_{6-14} carbonil)amino (por ejemplo, N-benzoil-N-metilamino).

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 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 alquilcarbonilo C_{1-6} , un grupo aril C_{6-14} -carbonilo, un grupo aralquil C_{7-16} -carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo y un grupo mono- o di-aralquil C_{7-16} -carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes".

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

En la presente 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 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 alquilcarbonilo C_{1-6} , un grupo aril C_{6-14} -carbonilo, un grupo aralquil C_{7-16} -carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo y un grupo mono- o di-aralquil C_{7-16} -carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes".

Los ejemplos preferibles del grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo,

etiltiocarbamoilo, dimetiltiocarbamoilo, dietiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquenilo C₂₋₆ -tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀ -tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-arilo C₆₋₁₄ -tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆ -tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆ -carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, acetiltiocarbamoilo, propioniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄ -carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, benzoiltiocarbamoilo) y un grupo heterociciltiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo).

- 10 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfamoilo 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 alquilcarbonilo C₁₋₆, un grupo aril C₆₋₁₄ -carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆ -carbonilo, un grupo heterocicililcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo
- 15 heterocicililcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆ -carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆ -carbamoilo y un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆ -carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes".

- Los ejemplos preferibles del grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo
- 20 sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆ -sulfamoilo (por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo), un grupo mono- o di-alquenilo C₂₋₆ -sulfamoilo (por ejemplo, dialilsulfamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀ -sulfamoilo (por ejemplo, ciclopropilsulfamoilo, ciclohexilsulfamoilo), un grupo mono- o di-arilo C₆₋₁₄ -sulfamoilo (por ejemplo, fenilsulfamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆ -sulfamoilo (por ejemplo, bencilsulfamoilo, fenetilsulfamoilo), un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆ -carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄ -carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, benzoilsulfamoilo) y un grupo heterocicilsulfamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfamoilo).

- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidroxil opcionalmente sustituido"
- 30 incluyen un grupo hidroxil 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 alquilcarbonilo C₁₋₆, un grupo aril C₆₋₁₄ -carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆ -carbonilo, un grupo heterocicililcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterocicililcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆ -carbonilo, un grupo

heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆ -carbamoilo, un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆ -carbamoilo, un grupo alquil C₁₋₆ sulfonilo y un grupo aril C₆₋₁₄ sulfonilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes”.

- 5 Los ejemplos preferibles del grupo hidroxilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, aliloxi, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo), un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclohexilo), un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, naftilo), un grupo aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilo, fenetilo), un grupo alquil C₁₋₆ -carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloilo), un
- 10 grupo aril C₆₋₁₄ -carbonilo (por ejemplo, benzoilo), un grupo aralquilo C₇₋₁₆ -carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo heterocíclico carbonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilo), un grupo heterocíclico carbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinoilo), un grupo alcoxi C₁₋₆ -carbonilo (por ejemplo, terc-butoxicarbonilo), un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilo),
- 15 un grupo carbamoilo, un grupo alquil C₁₋₆ -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo), un grupo aralquilo C₇₋₁₆ -carbamoilo (por ejemplo, bencilcarbamoilo), un grupo alquil C₁₋₆ sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo) y un grupo aril C₆₋₁₄ sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sulfanilo opcionalmente sustituido"

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

- 25 Los ejemplos preferibles del grupo sulfanilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfanilo (-SH), un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquenoiltio 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 alquil C₁₋₆ -carboniltio (por ejemplo, acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, pivaloiltio),
- 30 un grupo aril-carboniltio C₆₋₁₄ (por ejemplo, benzoiltio), un grupo heterocíclico itio aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltio) y un grupo tio 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 alqueno 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 de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes”.

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

- 5 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 “anillo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄” incluyen benceno y naftaleno.

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

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

- 15 En la presente memoria descriptiva, ejemplos del “heterociclo” incluyen un heterociclo aromático y un heterociclo no aromático, conteniendo cada uno, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

- 20 En la presente memoria descriptiva, ejemplos del “heterociclo aromático” incluyen un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (preferentemente de 5 a 10 miembros) que contiene, como átomo constituyente del 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 “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 (preferentemente bicíclicos o
- 25 tricíclicos) fusionados 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,
- 30 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 “grupo heterocíclico no aromático” incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente, de 4 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. Ejemplos preferibles del "heterociclo no aromático" incluyen heterociclos monocíclicos no aromáticos de 3 a 8 miembros tales como aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, 5 tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, oxazolina, oxazolidina, pirazolina, pirazolidina, tiazolina, tiazolidina, tetrahidroisotiazol, tetrahidrooxazol, tetrahidroisoxazol, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, dihidrotiopirano, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolina, tiomorfolina, azepano, diazepano, azepina, azocano, diazocano, oxepano y similares; 10 y heterociclos no aromáticos policíclicos (preferentemente bicíclicos o tricíclicos) fusionados de 9 a 14 miembros, tales como dihidrobenzofurano, dihidrobencimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenisotiazol, dihidronafto[2,3-b]tiofeno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, 4H-quinolizina, indolina, isoindolina, tetrahidrotieno[2,3-c]piridina, tetrahidrobenzazepina, tetrahidroquinoxalina, tetrahidrofenantridina, hexahidrofenotiazina, 15 hexahidrofenoxazina, tetrahidroftalazina, tetrahidronaftiridina, tetrahidroquinazolina, tetrahidrocinnolina, tetrahidrocarbazol, tetrahidro- β -carbolina, tetrahidroacridina, tetrahidrofenazina, tetrahidrotioxanteno, octahidroisoquinolina y similares.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "heterociclo que contiene nitrógeno" incluyen un heterociclo que contiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo constituyente del anillo, 20 de entre los "heterociclo".

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃₋₇" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo monoalquilamino o dialquilamino C₁₋₆" incluyen metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, 25 isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino, isopentilamino, neopentilamino, 1-etilpropilamino, hexilamino, isohexilamino, 1,1-dimetilbutilamino, 2,2-dimetilbutilamino, 3,3-dimetilbutilamino, 2-etilbutilamino y similares.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros" en la definición de "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido" incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (preferentemente de 5 a 6 miembros) que contiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, 30 de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros" incluyen

grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos de 3 a 8 miembros tales como aziridinilo, oxiranilo, tiranilo, azetidinilo, 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.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del “grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros” en la definición de “grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido” incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferibles del “grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros” incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos 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.

La definición de cada símbolo en la fórmula (I) se explica en detalle a continuación.

En la fórmula (I), R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-7} o un grupo monoalquilamino o dialquilamino C_{1-6} , en donde cada uno del grupo alquilo C_{1-6} , grupo cicloalquilo C_{3-7} y el grupo monoalquilamino o dialquilamino C_{1-6} está opcionalmente sustituido.

Los ejemplos del sustituyente del “grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido”, “grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido” y “grupo monoalquilamino o dialquilamino C_{1-6} opcionalmente sustituido” incluyen sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes. El número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En algunas modalidades de la fórmula (I), R^1 es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, fluoroetilo), o un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (p. ej., metoximetilo)),

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo o un grupo halo-cicloalquilo C_{3-7} (por ejemplo, fluorociclopropilo)), o

(3) un grupo monoalquilamino o dialquilamino C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, dimetilamino).

En algunas modalidades de la fórmula (I), R^1 es preferentemente

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),

5 (2) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo),

(3) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, fluoroetilo),

(4) un grupo ciclopropilo,

(5) un grupo halociclopropilo (por ejemplo, fluorociclopropilo), o

(6) un grupo monoalquilamino o dialquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino).

10 En algunas modalidades de la fórmula (I), R^1 es más preferentemente

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo), o

(2) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo).

En algunas modalidades de fórmula (I), R^1 es aún más preferentemente un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

15

En la fórmula (I), cada R^2 es igual o diferente y cada uno es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Los ejemplos del sustituyente del “grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido” mencionado anteriormente incluyen sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes. El número de

20

sustituyentes es preferentemente de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En algunas modalidades de fórmula (I), cada R^2 es igual o diferente, y es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo), un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo), o un

25

grupo hidroxilo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, hidroximetilo)).

En algunas modalidades de fórmula (I), cada R^2 es igual o diferente, y preferentemente es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),

(2) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo),

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo), o

30

(4) un grupo hidroxilo- C_{1-6} alquilo (por ejemplo, hidroximetil).

En algunas modalidades de fórmula (I), cada R^2 es igual o diferente, y más preferentemente es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), o

(2) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo).

En algunas modalidades de fórmula (I), cada R^2 es igual o diferente, y es aún más

preferentemente un grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo).

El símbolo "o" significa el número del sustituyente R² y es un número entero de 0 a 3 (es decir, 0, 1, 2 o 3).

En algunas modalidades de fórmula (I), el símbolo "o" es preferentemente 0 o 1.

- 5 En algunas modalidades de fórmula (I), el símbolo "o" es más preferentemente un número entero de 1.

En algunas modalidades de fórmula (I), (R²)_o es preferentemente R^{2a} cuando "o" es un número entero de 0 o 1.

- 10 En la fórmula (I), o la fórmula (Ic), (Id) o (Ie) descritas en el presente documento, R^{2a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

Los ejemplos del sustituyente del "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" mencionado anteriormente incluyen sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes. El número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

- 15 En algunas modalidades de fórmula (I), (Ic) o (Id), R^{2a} es
 (1) un átomo de hidrógeno, o
 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, un grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo), un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoximetilo), o un grupo hidroxilo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, hidroximetilo)).

- 20 En algunas modalidades de fórmula (I), (Ic) o (Id), R^{2a} es preferentemente
 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo),
 (3) un grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo),
 (4) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoximetilo), o
 25 (5) un grupo hidroxilo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, hidroximetilo).

En algunas modalidades de fórmula (I), (Ic) o (Id) o (Ie), R^{2a} es más preferentemente

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo), o
 (3) un grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo),
 30 En algunas modalidades de fórmula (I), (Ic) o (Id) o (Ie), R^{2a} es aún más preferentemente
 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), o
 (2) un grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo).

En algunas modalidades de fórmula (I), (Ic), (Id) o (Ie), R^{2a} es aún más preferentemente un grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo).

En la fórmula (I), cada R^3 es igual o diferente, y es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un átomo de halógeno.

Los ejemplos del sustituyente del “grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido” mencionado anteriormente incluyen sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes. El número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En algunas modalidades de fórmula (I), cada R^3 es igual o diferente, y es

- (1) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo o un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo)), o
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor).

En algunas modalidades de fórmula (I), cada R^3 es igual o diferente, y preferentemente es

- (1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),
- (2) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo), o
- (3) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor).

El símbolo “n” significa el número del sustituyente R^3 y es un número entero de 0 a 3 (es decir, 0, 1, 2 o 3).

En algunas modalidades de fórmula (I), el símbolo “n” es preferentemente un número entero de 2.

En algunas modalidades de fórmula (I), $(R^3)_n$ es preferentemente R^{3a} y R^{3b} cuando “n” es un número entero de 2.

En la fórmula (I), o fórmula (Id) descrita en el presente documento, R^{3a} y R^{3b} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un átomo de halógeno.

Los ejemplos del sustituyente del “grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido” mencionado anteriormente incluyen sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes. El número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En algunas modalidades de fórmula (I) o (Id), R^{3a} y R^{3b} son iguales o diferentes y cada uno es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo)), o
- (3) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor).

En algunas modalidades de fórmula (I) o (Id), R^{3a} y R^{3b} son iguales o diferentes y cada uno es

preferentemente

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo)
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoximetilo), o

5 (4) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor).

En algunas modalidades de fórmula (I), (Id), o (Ie) R^{3a} y R^{3b} son iguales o diferentes y cada uno es más preferentemente

- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), o
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor).

10 En algunas modalidades de fórmula (I), (Id) o (Ie), R^{3a} y R^{3b} son más preferentemente cada uno de ellos un átomo de halógeno (por ejemplo, cada flúor).

En la fórmula (I), R^{4a} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

15

Los ejemplos del sustituyente del “grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido”, “grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido” y “grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido” incluyen sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes. El número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los respectivos

20 sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En algunas modalidades de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), o (Id), R^{4a} es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, un grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo)),
- 25 (3) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo),
- (4) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), o
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi).

En algunas modalidades de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), o (Id), R^{4a} es preferentemente

- (1) un átomo de hidrógeno,
- 30 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),
- (3) un grupo ciclopropilo,
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi),
- (5) un grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo), o
- (6) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo).

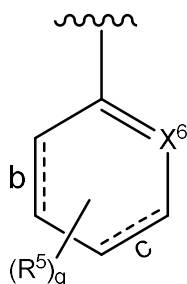
En algunas modalidades de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), o (Ie), R^{4a} es más preferentemente
 (1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), o
 (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor o cloro).

En algunas modalidades de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), R^{4a} es aún más preferentemente
 5 un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor).

En la fórmula (I), R^A es un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido.

10 Ejemplos del sustituyente del “grupo heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido”, “grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido”, “grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido”, y “grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido” incluyen sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes. El número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes
 15 respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En algunas modalidades de fórmula (I), R^A tiene preferentemente la siguiente estructura:



en donde

X^6 es N o $CR^{5'}$;

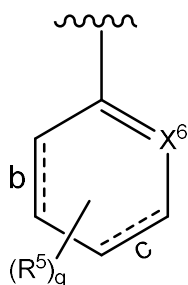
20 cada R^5 es igual o diferente y es un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro);

$R^{5'}$ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor);

q es un número entero de 0 a 7 (por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, preferentemente 1, 2 o 3); y

$\text{---}\underline{\underline{b}}\text{---}$ y $\text{---}\underline{\underline{c}}\text{---}$ son iguales y ambos son enlaces simples o ambos enlaces dobles.

En algunas modalidades de fórmula (I), R^A tiene preferentemente la siguiente estructura:



en donde

X^6 es N o $CR^{5'}$;

cada R^5 es igual o diferente y es un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro) o un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi);

5

$R^{5'}$ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor);

q es un número entero de 0 a 7 (por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, preferentemente 1, 2 o 3); y

$\text{---}\overset{b}{\text{---}}$ y $\text{---}\overset{c}{\text{---}}$ son iguales y ambos son enlaces simples o ambos enlaces dobles.

En algunas modalidades de fórmula (I), R^A es preferentemente un grupo cíclico de 6 miembros que tiene la estructura en la que

10

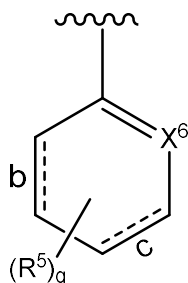
(1) X^6 es $CR^{5'}$, y $\text{---}\overset{b}{\text{---}}$ y $\text{---}\overset{c}{\text{---}}$ son ambos enlaces sencillos (es decir, R^A es un grupo 1-ciclohexilo opcionalmente sustituido),

(2) X^6 es $CR^{5'}$, y $\text{---}\overset{b}{\text{---}}$ y $\text{---}\overset{c}{\text{---}}$ son ambos dobles enlaces (es decir, R^A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido), o

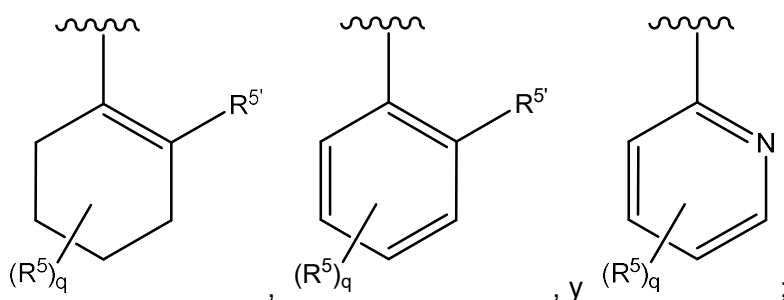
15

(3) X^6 es N, y $\text{---}\overset{b}{\text{---}}$ y $\text{---}\overset{c}{\text{---}}$ son ambos dobles enlaces (es decir, R^A es un grupo 2-piridilo opcionalmente sustituido).

En algunas modalidades de la fórmula (I), la estructura:



se selecciona preferentemente del grupo que consiste en:



en donde

cada R^5 es igual o diferente y es un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro) o un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi);

5 $R^{5'}$ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor); y

q es un número entero de 0 a 4.

En algunas modalidades de la fórmula (I), R^A es más preferentemente

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro) y un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) que son iguales

10 o diferentes, o

(2) un grupo 2-piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor) que son iguales o diferentes.

En algunas modalidades de la fórmula (I), R^A es aún más preferentemente

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno que son iguales o

15 diferentes (por ejemplo, flúor, cloro, preferentemente flúor), o

(2) un grupo 2-piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno que son iguales o diferentes (por ejemplo, flúor).

En algunas modalidades de fórmula (I), R^A es aún más preferentemente un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno que son iguales o diferentes (por ejemplo,

20 flúor).

En algunas modalidades de fórmula (I), R^A es aún más preferentemente un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 flúor, o un grupo 2-piridilo sustituido con 1 a 3 flúor.

En algunas modalidades de fórmula (I), R^A es incluso más preferentemente 2,6-difluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo o 4,6-difluoropiridin-2-ilo. En algunas modalidades de fórmula (I), R^A es incluso

25 más preferentemente 2,6-difluorofenilo o 2,4,6-trifluorofenilo. En algunas modalidades de fórmula (I), R^A es particularmente preferentemente 2,6-difluorofenilo.

En la fórmula (I), L^1 es un enlace, $-NR^6-$, u $-O-$; en donde R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Los ejemplos del sustituyente del “grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido” mencionado anteriormente incluyen sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes. El número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

5 En algunas modalidades de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic), L¹ es preferentemente

(1) un enlace,

(2)-NR⁶-, en donde R⁶ es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), u

(3) -O-.

En algunas modalidades de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic), L¹ es más preferentemente un enlace.

10

En la fórmula (I), L² es un enlace o -CH₂-.

En algunas modalidades de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic), L² es preferentemente un enlace.

En la fórmula (I), X¹ es N o CR^{3'}, en donde R^{3'} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un átomo de halógeno.

15

Los ejemplos del sustituyente del “grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido” mencionado anteriormente incluyen sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes. El número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

20 En algunas modalidades de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic), R^{3'} es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo o un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoximetilo)), o

(3) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor).

25 En algunas modalidades de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic), R^{3'} es preferentemente

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo),

(3) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoximetilo), o

(4) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor).

30 En algunas modalidades de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), R^{3'} es más preferentemente un átomo de hidrógeno.

El símbolo “m” significa el número de un grupo metileno (-CH₂-) y es un número entero de 0 a 3 (es decir, 0, 1, 2 o 3) para formar un grupo carbocíclico de 4 a 7 miembros o un anillo que contiene

N.

En algunas modalidades de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic), X^1 es

- 5 (1) N (es decir, el anillo que contiene N de 4 a 7 miembros es azetidina, pirrolidina, piperidina o azepano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con R^3), o
 (2) $CR^{3'}$ (es decir, el anillo carbocíclico de 4 a 7 miembros es ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano, cada uno de los cuales está sustituido con $R^{3'}$ y opcionalmente sustituido con R^3).

En algunas modalidades de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic), X^1 es preferentemente

- 10 (1) N (es decir, el anillo que contiene N de 4 a 7 miembros es azetidina, pirrolidina, piperidina o azepano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con R^3), o
 (2) CH (es decir, el anillo carbocíclico de 4 a 7 miembros es preferentemente ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano, cada uno de los cuales está sustituido con R^3).

- 15 En algunas modalidades de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), X^1 es más preferentemente N (es decir, el anillo que contiene N de 4 a 7 miembros es azetidina, pirrolidina, piperidina, o azepano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con R^3 , de manera particularmente preferible pirrolidina opcionalmente sustituida con R^{3a} y R^{3b}).

- 20 En la fórmula (I), X^2 es N o CR^{4b} , en donde R^{4b} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido.

- Los ejemplos del sustituyente del “grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido”, “grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido” y “grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido” incluyen sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes. El número de sustituyentes es
 25 preferentemente de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En algunas modalidades de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), o (Id), X^2 es

- (1) N, o
 (2) CR^{4b} , en donde R^{4b} es
 30 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, trifluorometilo)),
 (3) un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo),
 (4) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), o

(5) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi).

En algunas modalidades de la fórmula (I), R^{4b} es preferentemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor).

5 En algunas modalidades de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), o (Id), X² es preferentemente

(1) N, o

(2) CR^{4b}, en donde R^{4b} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor).

En algunas modalidades de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), o (Ie), X² es más preferentemente

(1) N, o

10 (2) CR^{4b}, en donde R^{4b} es un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor).

En algunas modalidades de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), o (Ie), X² es aún más preferentemente N o -CF.

En algunas modalidades de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), o (Ie), X² es incluso más preferentemente N.

15

En la fórmula (I), X³ es N o C.

En algunas modalidades de fórmula (I) o (Ia), X³ es preferentemente C.

En la fórmula (I), X⁴ es N o CR^{4c}, en donde R^{4c} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

20

Los ejemplos del sustituyente del “grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido”, “grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido” y “grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido” incluyen sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes. El número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

25

En algunas modalidades de fórmula (I) o (Ia), X⁴ es

(1) N, o

(2) CR^{4c}, en donde R^{4c} es

30

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, un grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo, trifluorometilo)),

(3) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo),

(4) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), o

(5) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi).

En algunas modalidades de fórmula (I) o (Ia), R^{4c} es preferentemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor).

5 En algunas modalidades de fórmula (I) o (Ia), X⁴ es preferentemente

(1) N, o

(2) CR^{4c}, en donde R^{4c} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor).

En algunas modalidades de fórmula (I) o (Ia), X⁴ es más preferentemente

(1) N, o

10 (2) CR^{4c}, en donde R^{4c} es un átomo de hidrógeno.

En algunas modalidades de fórmula (I) o (Ia), X⁴ es preferentemente CR^{4c}, en donde R^{4c} es como se define anteriormente.

En algunas modalidades de fórmula (I) o (Ia), X⁴ es más preferentemente CR^{4c}, en donde R^{4c} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor).

15 En algunas modalidades de fórmula (I) o (Ia), X⁴ es aún más preferentemente –CH.

En la fórmula (I), X⁵ es N o CR^{4d}, en donde R^{4d} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

20 Los ejemplos del sustituyente del “grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido”, “grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido” y “grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido” incluyen sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes. El número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

25 En algunas modalidades de fórmula (I) o (Ia), X⁵ es

(1) N, o

(2) CR^{4d}, en donde R^{4d} es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, un grupo halo-alquilo C₁₋₆

30 (por ejemplo, fluorometilo, trifluorometilo)),

(3) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo),

(4) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), o

(5) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi).

En algunas modalidades de la fórmula (I), R^{4d} es preferentemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un átomo de halógeno.

En algunas modalidades de fórmula (I), (Ib), (Ic), o (Id), R^{4d} es más preferentemente un átomo de hidrógeno.

5 En algunas modalidades de fórmula (I) o (Ia), X^5 es preferentemente

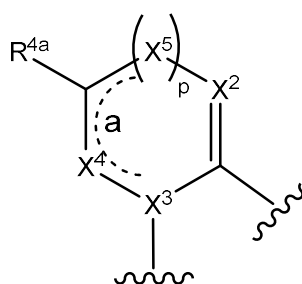
(1) N, o

(2) CR^{4d} , en donde R^{4d} es un átomo de hidrógeno.

En algunas modalidades de fórmula (I) o (Ia), X^5 es preferentemente CR^{4d} , en donde R^{4d} es como se define anteriormente.

10 En algunas modalidades de fórmula (I) o (Ia), X^5 es más preferentemente $-CH$.

En la fórmula (I), el resto:



es tal que no más de dos de X^2 , X^3 , X^4 y X^5 son N.

15 En algunas modalidades de fórmula (I), el resto es preferentemente tal que no más de uno de X^2 , X^3 , X^4 y X^5 es N.

En algunas modalidades de fórmula (I), el resto es más preferentemente tal que uno de X^2 , X^3 , X^4 y X^5 es N.

20 En la fórmula (I), el símbolo “p” significa el número de X^5 y es un número entero de 0 o 1, y

$\text{---}\overset{a}{\text{---}}$ comprende un enlace simple y un enlace doble cuando p es 0 o un enlace simple y dos enlaces dobles cuando p es 1 para proporcionar una estructura de anillo aromático. Cuando p es 0, entonces X^5 está ausente para proporcionar un anillo aromático de 5 miembros. Cuando p es 1, entonces X^5 está presente para proporcionar un anillo aromático de 6 miembros.

25

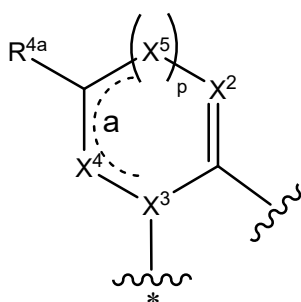
En algunas modalidades de fórmula (I) o (Ia), una combinación de X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y p es

(1) X^2 es CR^{4b} , X^3 es N, X^4 es N, y p es 0;

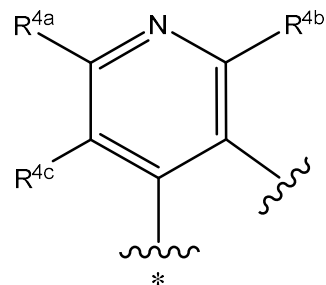
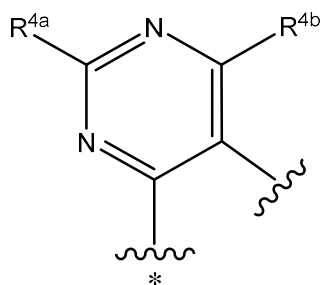
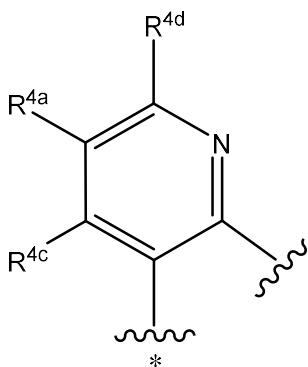
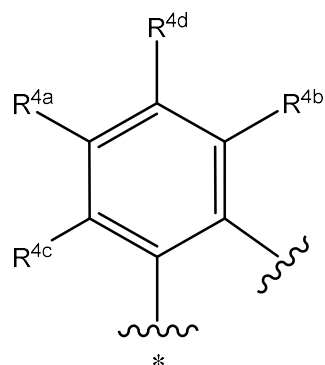
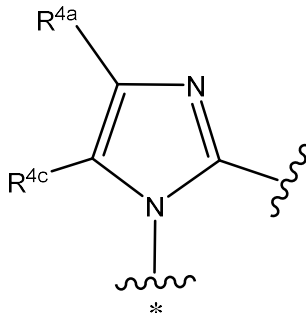
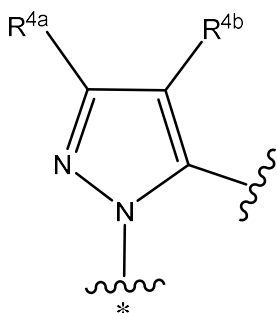
(2) X^2 es N, X^3 es N, X^4 es CR^{4c} , y p es 0;

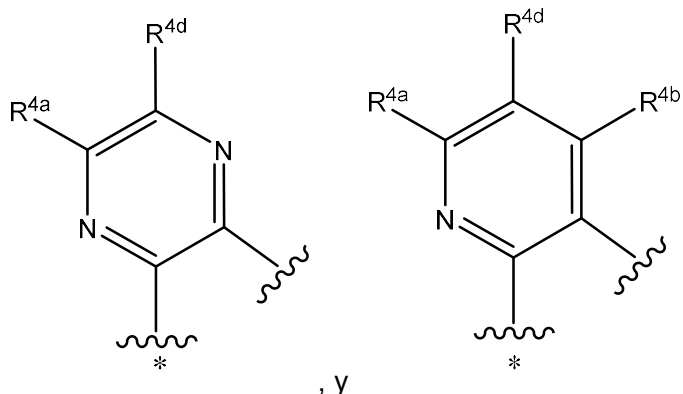
- (3) X^2 es CR^{4b} , X^3 es C, X^4 es CR^{4c} , X^5 es CR^{4d} , y p es 1;
 (4) X^2 es N, X^3 es C, X^4 es CR^{4c} , X^5 es CR^{4d} , y p es 1;
 (5) X^2 es CR^{4b} , X^3 es C, X^4 y X^5 son N, y p es 1;
 (6) X^2 es CR^{4b} , X^3 es C, X^4 es CR^{4c} , X^5 es N, y p es 1;
 5 (7) X^2 y X^4 son N, X^3 es C, X^5 es CR^{4d} , y p es 1; o
 (8) X^2 es CR^{4b} , X^3 es C, X^4 es N, X^5 es CR^{4d} , y p es 1.

En algunas modalidades de fórmula (I) o (Ia), el resto



- 10 se selecciona preferentemente del grupo que consiste en:





en donde

* indica el sitio de unión a R^A ; y

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} son como se definen anteriormente.

5 En esta modalidad, una combinación de R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} es preferentemente la siguiente:

R^{4a} es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

(3) un grupo ciclopropilo,

10 (4) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(5) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo), o

(6) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo);

R^{4b} es

(1) un átomo de hidrógeno, o

15 (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor);

R^{4c} es

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor); y

R^{4d} es un átomo de hidrógeno.

20

En algunas modalidades de fórmula (I), una combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , y R^A es preferentemente la siguiente:

R^1 es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),

25 (2) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo),

(3) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, fluoroetilo),

(4) un grupo ciclopropilo,

(5) un grupo halociclopropilo (por ejemplo, fluorociclopropilo), o
 (6) un grupo monoalquilamino o dialquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, dimetilamino);
 cada R² es igual o diferente, y es

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo),

5 (2) un grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo),

(3) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoximetilo), o

(4) un grupo hidroxilo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, hidroximetilo);

cada R³ es igual o diferente, y es

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo),

10 (2) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoximetilo), o

(3) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor);

R^{4a} es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),

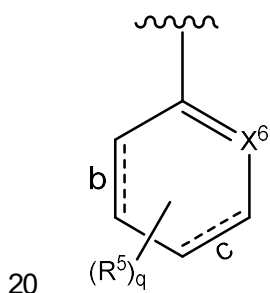
15 (3) un grupo ciclopropilo,

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

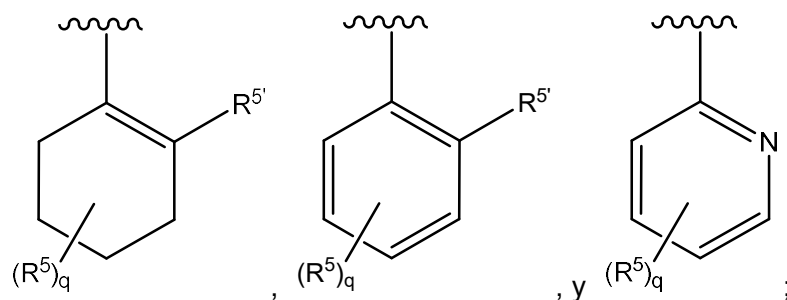
(5) un grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo), o

(6) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo); y

R^A tiene la siguiente estructura:



que se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

q es un número entero de 0 a 4 (por ejemplo, 0, 1, 2, 3 o 4); y

los demás símbolos son como se definen anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto (I) preferido es un compuesto en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, fluoroetilo), o un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (p. ej., metoximetilo)),

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo o grupo halo-cicloalquilo C_{3-7} (por ejemplo, fluorociclopropilo)), o

(3) un grupo monoalquilamino o dialquilamino C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, dimetilamino);

cada R^2 es igual o diferente, y es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo), un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo), o un grupo hidroxilo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, hidroximetilo));

cada R^3 es igual o diferente, y es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo o un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo)), o

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor);

R^A es un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido;

L^1 es un enlace, $-NR^6-$, u $-O-$; en donde R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (p. ej. metilo);

L^2 es un enlace o $-CH_2-$;

X^1 es N o $CR^{3'}$;

X^2 es N o CR^{4b} ;

X^3 es N o C;

X^4 es N o CR^{4c} ;

X^5 es N o CR^{4d} ;

siempre que no más de dos de X^2 , X^3 , X^4 y X^5 sean N;

$R^{3'}$ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo), o

(4) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor);

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} son iguales o diferentes y cada uno es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, un grupo halo-alquilo C_{1-6}

5 (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo)),

(3) un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo),

(4) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo), o

(5) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi);

m es un número entero de 0 a 3 (es decir, 0, 1, 2 o 3);

10 n es un número entero de 0 a 3 (es decir, 0, 1, 2 o 3);

o es un número entero de 0 a 3 (es decir, 0, 1, 2 o 3);

p es un número entero de 0 o 1; y

$\text{---}\overset{a}{\text{---}}$ comprende un enlace sencillo y un enlace doble cuando p es 0 o un enlace sencillo y dos enlaces dobles cuando p es 1 para proporcionar una estructura de anillo aromático.

15

En algunas modalidades, el compuesto (I) más preferido es un compuesto en donde R^1 es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),

(2) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo),

20 (3) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, fluoroetilo),

(4) un grupo ciclopropilo,

(5) un grupo halociclopropilo (por ejemplo, fluorociclopropilo), o

(6) un grupo monoalquilamino o dialquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino).

cada R^2 es igual o diferente, y es

25 (1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),

(2) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo),

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo), o

(4) un grupo hidroxilo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, hidroximetilo);

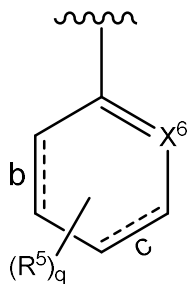
cada R^3 es igual o diferente, y es

30 (1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),

(2) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo), o

(3) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor);

R^A tiene la siguiente estructura:



en donde

X^6 es N o $CR^{5'}$;

cada R^5 es igual o diferente y es un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro) o un grupo alcoxí C_{1-6} (por ejemplo, metoxi);

5

$R^{5'}$ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor);

q es un número entero de 0 a 7 (por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, preferentemente 1 a 3); y

$\text{---}\underline{\underline{b}}\text{---}$ y $\text{---}\underline{\underline{c}}\text{---}$ son iguales y ambos son enlaces simples o ambos enlaces dobles;

L^1 es un enlace, $-NR^6-$, u $-O-$; en donde R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}

10

opcionalmente sustituido (p. ej. metilo);

L^2 es un enlace o $-CH_2-$;

X^1 es N o $CR^{3'}$;

X^2 es N o CR^{4b} ;

X^3 es N o C;

15

X^4 es N o CR^{4c} ;

X^5 es N o CR^{4d} ;

siempre que no más de dos de X^2 , X^3 , X^4 y X^5 sean N;

$R^{3'}$ es

(1) un átomo de hidrógeno,

20

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),

(3) un grupo alcoxí C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo), o

(4) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor);

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} son iguales o diferentes y cada uno es

(1) un átomo de hidrógeno,

25

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

(3) un grupo ciclopropilo,

(4) un grupo alcoxí C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(5) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo), o

(6) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo);

m es un número entero de 0 a 3 (es decir, 0, 1, 2 o 3);

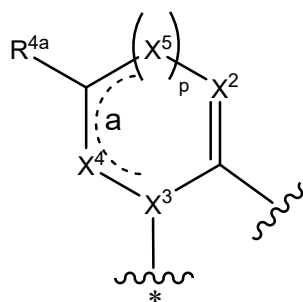
n es un número entero de 1 a 3 (es decir, 1, 2 o 3);

o es un número entero de 1 a 3 (es decir, 1, 2 o 3); y

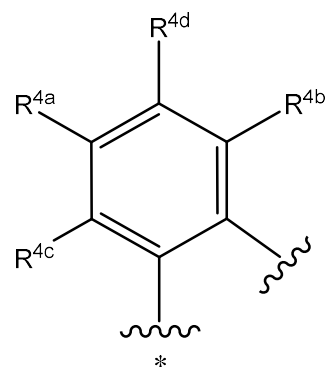
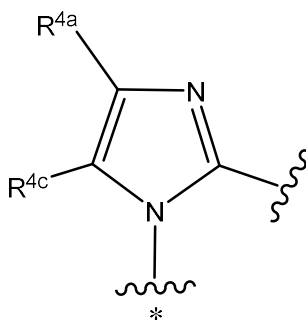
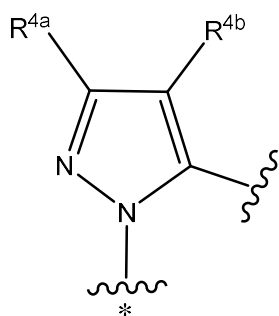
5 p es un número entero de 0 o 1; y

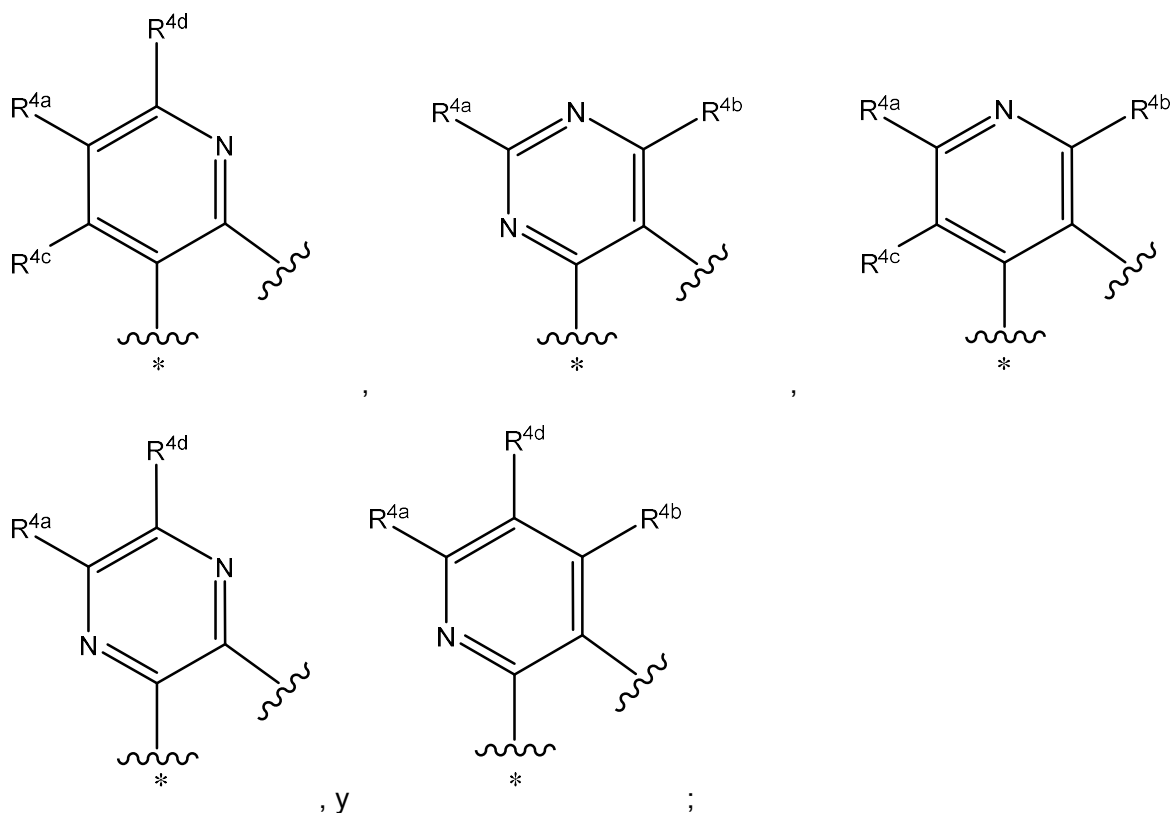
$\text{---}\overset{\text{a}}{\text{---}}$ comprende un enlace sencillo y un enlace doble cuando p es 0 o un enlace sencillo y dos enlaces dobles cuando p es 1 para proporcionar una estructura de anillo aromático.

En algunas modalidades, el compuesto (I) aún más preferido es un compuesto en donde
10 el resto:



se selecciona del grupo que consiste en:





en donde * indica el sitio de unión a R^A ;

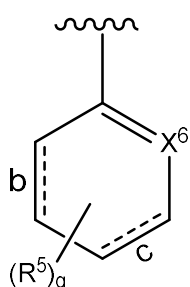
R^1 es

- 5 (1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),
 - (2) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo),
 - (3) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, fluoroetilo),
 - (4) un grupo ciclopropilo,
 - (5) un grupo halo-ciclopropilo (por ejemplo, fluorociclopropilo), o
 - 10 (6) un grupo monoalquilamino o dialquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino);
- cada R^2 es igual o diferente, y es igual o diferente, y es
- (1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),
 - (2) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo),
 - (3) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo), o
 - 15 (4) un grupo hidroxialquilo C_{1-6} (por ejemplo, hidroximetilo);
- cada R^3 es igual o diferente, y es igual o diferente, y es
- (1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),
 - (2) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo), o
 - (3) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor);

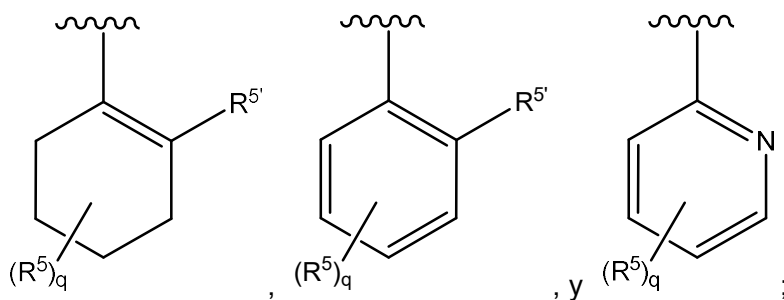
R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} son iguales o diferentes y cada uno es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),
- (3) un grupo ciclopropilo,
- 5 (4) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),
- (5) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo), o
- (6) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo);

R^A tiene la siguiente estructura:



- 10 que se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

cada R^5 es igual o diferente y es un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro) o un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi);

- 15 $R^{5'}$ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor); y

q es un número entero de 0 a 4 (por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4);

L^1 es un enlace, $-NR^6-$, u $-O-$; en donde R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (p. ej. metilo);

L^2 es un enlace o $-CH_2-$;

- 20 X^1 es N o $CR^{3'}$;

$R^{3'}$ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo), o

(4) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor);

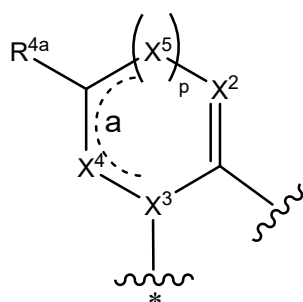
m es un número entero de 0 a 3 (es decir, 0, 1, 2 o 3);

n es un número entero de 0 a 3 (es decir, 0, 1, 2 o 3); y

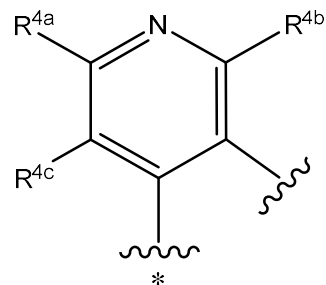
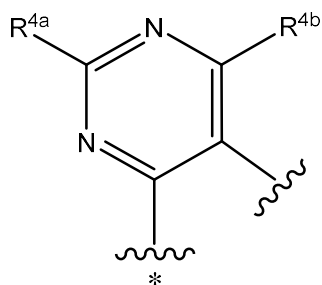
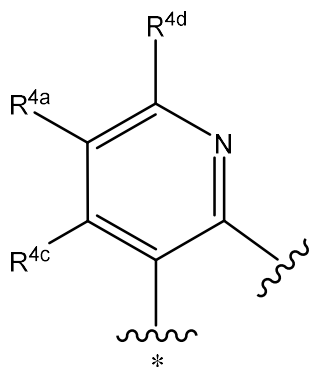
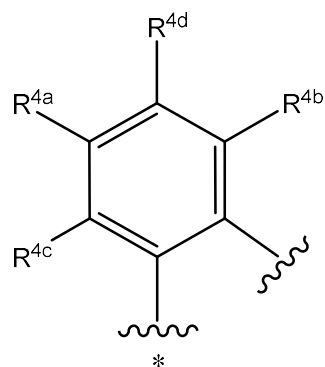
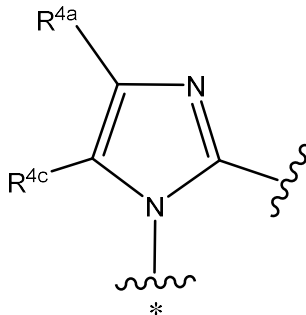
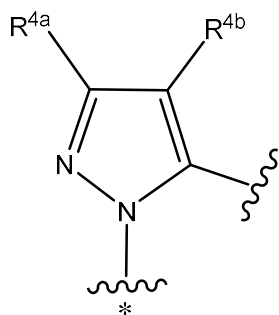
o es un número entero de 0 a 3 (es decir, 0, 1, 2 o 3);

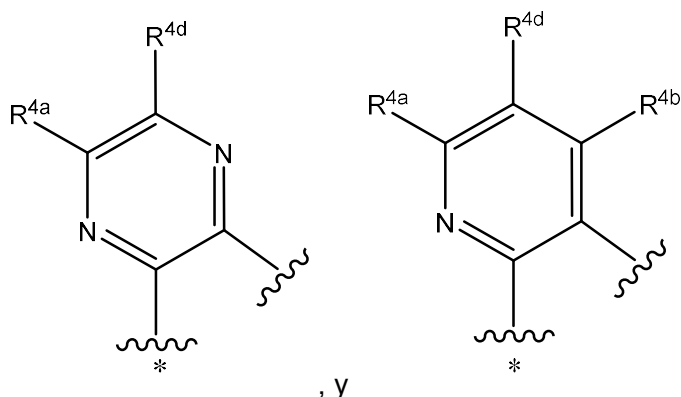
5 o una sal del mismo.

En algunas modalidades de fórmula (I), el compuesto (I) preferido es un compuesto en donde el resto:



10 se selecciona del grupo que consiste en:





en donde * indica el sitio de unión a R^A ;

R^1 es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),

5 (2) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo),

(3) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, fluoroetilo),

(4) un grupo ciclopropilo,

(5) un grupo halociclopropilo (por ejemplo, fluorociclopropilo), o

(6) un grupo monoalquilamino o dialquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino);

10 cada R^2 es igual o diferente, y es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),

(2) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo),

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo), o

(4) un grupo hidroxilo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, hidroximetilo);

15 cada R^3 es igual o diferente, y es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),

(2) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo), o

(3) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor).

L^1 es un enlace, $-NR^6-$, u $-O-$; en donde R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (p.

20 ej. metilo);

L^2 es un enlace o $-CH_2-$;

X^1 es N o $CR^{3'}$; en donde $R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno;

R^{4a} es

(1) un átomo de hidrógeno,

25 (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

(3) un grupo ciclopropilo,

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

(5) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo), o

(6) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo);

X^2 es N o CR^{4b} ; en donde R^{4b} es un átomo de hidrógeno, o un átomo de halógeno (p. ej. flúor);

X^4 es N o CR^{4c} ; en donde R^{4c} es un átomo de hidrógeno, o un átomo de halógeno (p. ej. flúor);

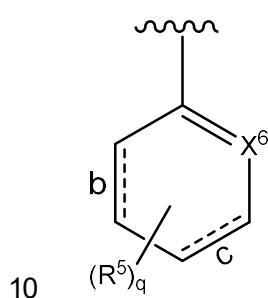
5 X^5 es N o CR^{4d} ; en donde R^{4d} es un átomo de hidrógeno;

m es un número entero de 0 a 3;

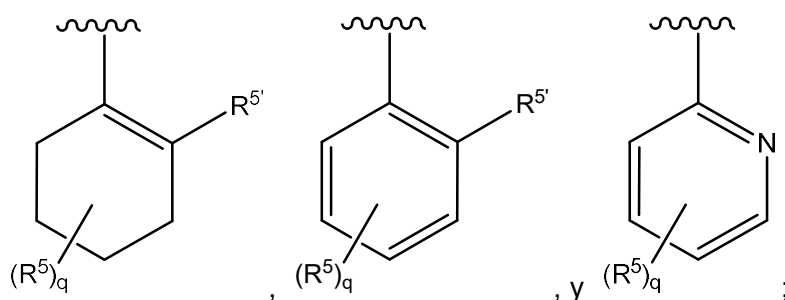
n es un número entero de 0 a 3;

o es un número entero de 0 a 3; y

R^A tiene la siguiente estructura:



que se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

cada R^5 es igual o diferente y es un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro) o un grupo

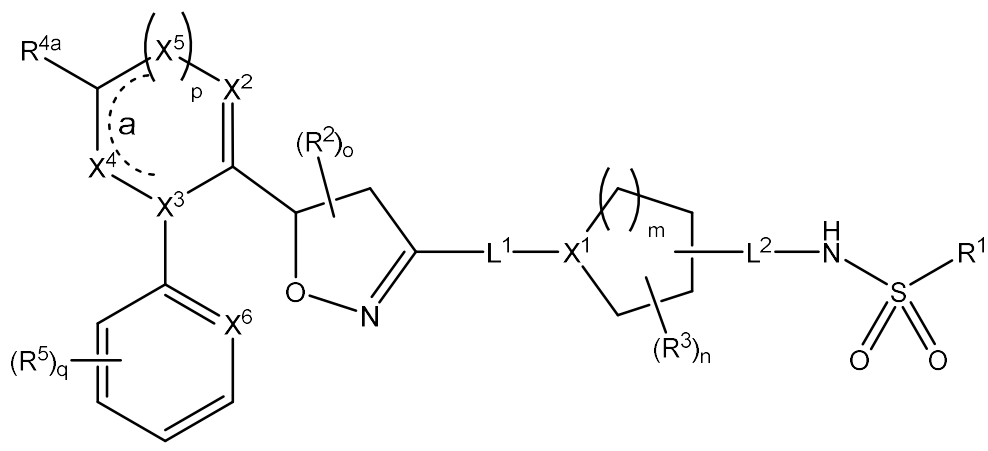
15 alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi);

$R^{5'}$ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor); y

q es un número entero de 0 a 4 (por ejemplo, 0, 1, 2, 3 o 4);

o una sal del mismo.

20 En algunas modalidades, el compuesto (I) preferido es un compuesto de fórmula (Ia):



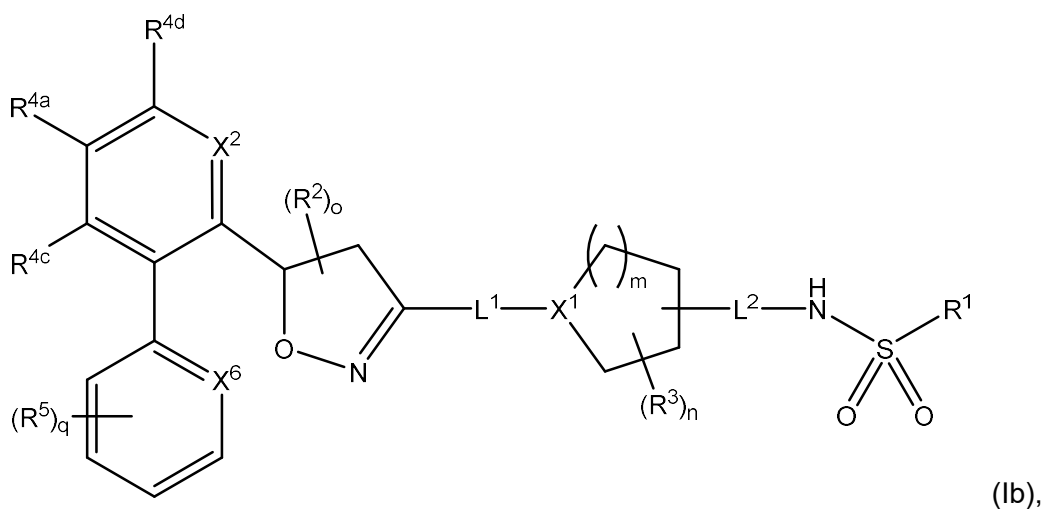
en donde

q es un número entero de 0 a 4 (es decir, 0, 1, 2, 3 o 4); y

los demás símbolos son como se definen anteriormente;

5 o una sal del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto (I) preferido es un compuesto de fórmula (Ib):



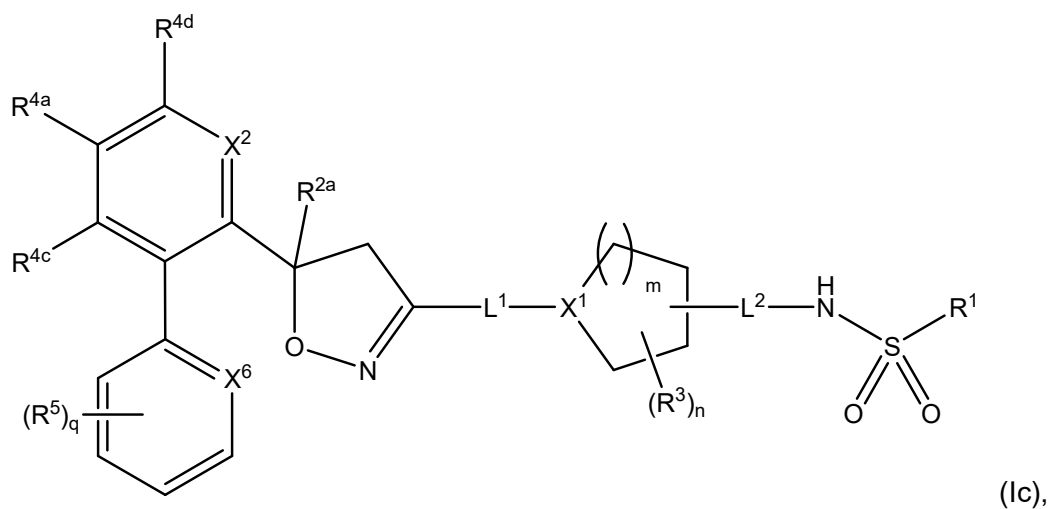
en donde

10 q es un número entero de 0 a 4 (es decir, 0, 1, 2, 3 o 4); y

los demás símbolos son como se definen anteriormente;

o una sal del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto (I) preferido es un compuesto de fórmula (Ic):



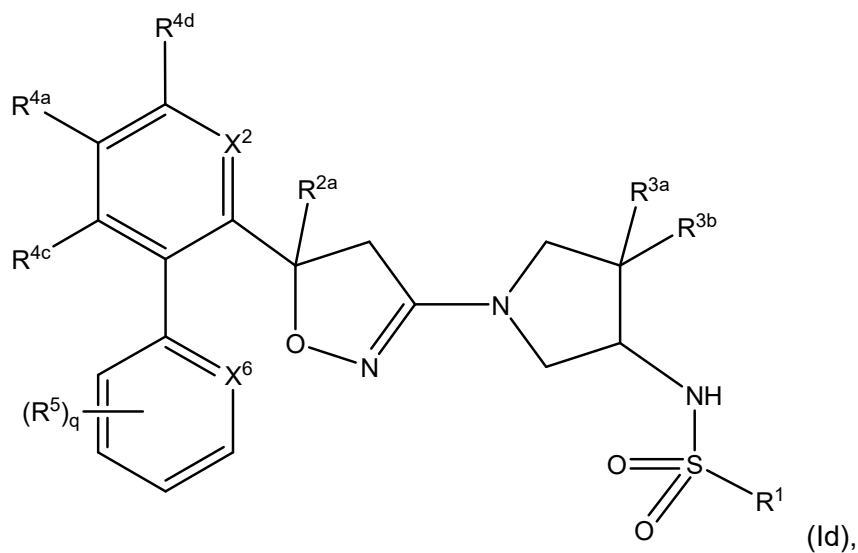
en donde

R^{2a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

q es un número entero de 0 a 4 (es decir, 0, 1, 2, 3 o 4); y

- 5 los demás símbolos son como se definen anteriormente;
o una sal del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto (I) preferido es un compuesto de fórmula (Id):



- 10 en donde

R^{2a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^{3a} y R^{3b} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un átomo de halógeno;

q es un número entero de 0 a 4; y

los demás símbolos son los definidos en la reivindicación 2;
o una sal del mismo (en lo sucesivo denominado "compuesto (Id)").

En algunas modalidades, el compuesto (Id) preferido es un compuesto en donde

5 R^1 es

- (1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),
- (2) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo),
- (3) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, fluoroetilo),
- (4) un grupo ciclopropilo,

10 (5) un grupo halo-ciclopropilo (por ejemplo, fluorociclopropilo), o

- (6) un grupo monoalquilamino o dialquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino);

R^{2a} es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),
- 15 (3) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo),
- (4) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo), o
- (5) un grupo hidroxilo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, hidroximetilo);

R^{3a} y R^{3b} son iguales o diferentes y cada uno es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- 20 (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoximetilo), o
- (4) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor);

X^2 es N o CR^{4b} ;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} son iguales o diferentes y cada uno es

- 25 (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),
- (3) un grupo ciclopropilo,
- (4) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),
- (5) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo), o
- 30 (6) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo);

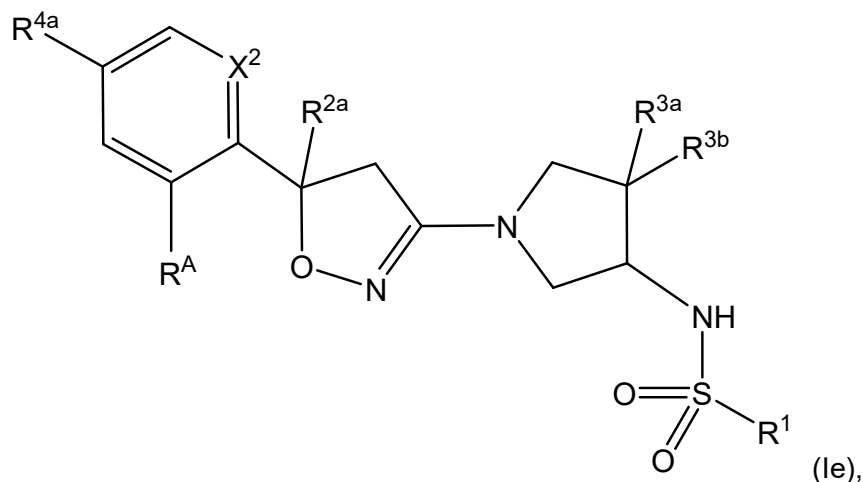
X^6 es N o CR^{5i} ;

cada R^5 es igual o diferente y es un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro);

R^{5i} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor); y

q es un número entero de 0 a 4 (es decir, 0, 1, 2, 3 o 4).

En algunas modalidades, el compuesto (I) preferido es un compuesto de fórmula (Ie):



en donde

5 R¹ es

- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo), o
- (2) un grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo);

R^{2a} es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- 10 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), o
- (3) un grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo);

R^{3a} y R^{3b} son iguales o diferentes y cada uno es

- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), o
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor);

15 R^{4a} es

- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), o
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro).

X² es N o CR^{4b}; en donde R^{4b} es un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor); y

- 20 R^A es un grupo fenilo o un grupo piridilo, en donde cada uno de los grupos fenilo y piridilo está
- opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (por ejemplo, flúor) (incluido 2,6-
- difluorofenilo, 2,4,6 -trifluorofenilo, 4,6-difluoropiridin-2-ilo),
- o sal del mismo (en lo sucesivo denominado "compuesto (Ie)").

En algunas modalidades, el compuesto (Ie) preferido es un compuesto en donde

25 R¹ es

- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo), o
- (2) un grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo);

R^{2a} es

- (1) un átomo de hidrógeno,

- 5 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), o
- (3) un grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo);

R^{3a} y R^{3b} son cada uno un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor);

R^{4a} es

- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), o

- 10 (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro).

X² es N o CR^{4b}; en donde R^{4b} es un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor); y

R^A es un grupo fenilo o un grupo piridilo, en donde cada uno de los grupos fenilo y piridilo está opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (por ejemplo, flúor) (incluido 2,6-difluorofenilo, 2,4,6 -trifluorofenilo, 4,6-difluoropiridin-2-ilo);

- 15 o una sal del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto (Ie) más preferido es un compuesto en donde

R¹ es

- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), o

- 20 (2) un grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo);

R^{2a} es

- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), o

- (2) un grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo);

R^{3a} y R^{3b} son cada uno un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor);

- 25 R^{4a} es un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor);

X² es N; y

R^A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (por ejemplo, flúor) (incluido 2,6-difluorofenilo);

o una sal del mismo.

30

En algunas modalidades, el compuesto (Ie) aún más preferido es un compuesto en donde

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

R^{2a} es grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo);

R^{3a} y R^{3b} son cada uno un átomo de halógeno (por ejemplo, cada flúor);

R^{4a} es un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor);

X² es N; y

R^A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (por ejemplo, flúor) (incluido 2,6-difluorofenilo);

5 o una sal del mismo.

Los ejemplos específicos de compuesto (I) incluyen los compuestos de los ejemplos 1 a 93 y 96 a 178 mencionados a continuación.

En un aspecto, el compuesto (I) es preferentemente

- 10 N-[(3R)-4,4-difluoro-1-[(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida o una sal del mismo (Ejemplo 11);
- N-[(3R)-1-{5-[5-cloro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-ilo}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico) o una sal del mismo (Ejemplo 39);
- N-[(3R)-1-{5-[5-cloro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-ilo}-4,4-
- 15 difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico) o una sal del mismo (Ejemplo 42);
- N-[(3R)-1-{5-[5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-ilo}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico) o una sal del mismo (Ejemplo 49);
- N-[(3R)-1-{(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida o una sal del mismo (Ejemplo 109);
- 20 N-[(3R)-4,4-difluoro-1-{5-(fluorometil)-5-[5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico) o una sal del mismo (Ejemplo 147);
- N-[(3R)-1-{(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]-1-fluorometanosulfonamida o una sal del mismo (Ejemplo 149);
- N-[(3R)-1-{5-[2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-4-metilfenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-
- 25 difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida o una sal del mismo (Ejemplo 154); e
- isómero óptico de N-[(3R,4S)-4-fluoro-4-metil-1-[(5S)-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida o N-[(3S,4R)-4-fluoro-4-metil-1-[(5S)-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida
- o N-[(3R,4S)-4-fluoro-4-metil-1-[(5R)-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-
- 30 oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida o N-[(3S,4R)-4-fluoro-4-metil-1-[(5R)-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidina-3-il]metanosulfonamida o una sal del mismo (Ejemplo 164).

En un aspecto, el compuesto (I) es preferentemente

N-[(3R)-4,4-difluoro-1-[(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida o una sal del mismo (Ejemplo 11);

N-[(3R)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida o una sal del mismo (Ejemplo 109);

- 5 N-[(3R)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]-1-fluorometanosulfonamida o una sal del mismo (Ejemplo 149); y
N-[(3R)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida o una sal del mismo (Ejemplo 165).

- 10 Como sal de un compuesto de fórmula (I), es preferible una sal farmacológicamente aceptable, y 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 aminoácidos básicos o ácidos y similares.

- Los ejemplos preferibles 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 preferibles de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina[tris(hidroximetil)metilamina], terc-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina, 20 diciclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina y similares.

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

- Los ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido 25 maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

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

- Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido 30 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 del siguiente método de producción pueden estar cada uno en forma de sal, y los ejemplos de dicha

sal incluyen aquellas similares a las sales del compuesto de fórmula (I), y similares.

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

- 5 El compuesto obtenido en cada paso se puede utilizar directamente como mezcla de reacción o como producto bruto para la siguiente reacción. Alternativamente, el compuesto obtenido en cada etapa se puede aislar y purificar a partir de una mezcla de reacción según un método conocido per se, por ejemplo, un medio de separación tal como concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción con disolvente, destilación fraccionada, cromatografía en
- 10 columna y similares.

Cuando el compuesto de materia prima y el reactivo usados en cada etapa están disponibles comercialmente, el producto disponible comercialmente también se puede usar directamente.

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

En la reacción en cada paso, si bien la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y disolvente que se utilizará, generalmente es -78°C - 300°C, preferentemente -78°C - 150°C, a menos que se especifique lo contrario.

- En la reacción en cada paso, si bien la presión varía según el tipo de reactivo y disolvente que se
- 20 utilizará, generalmente es de 1 atm a 20 atm, preferentemente de 1 atm a 3 atm, a menos que se especifique lo contrario.

- Se puede usar un sintetizador de microondas tal como un iniciador fabricado por Biotage y similares para la reacción en cada etapa. Si bien la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y disolvente que se utilizará, generalmente es temperatura ambiente - 300°C,
- 25 preferentemente 50°C - 250°C, a menos que se especifique lo contrario. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y disolvente a utilizar, generalmente es de 1 min a 48 h, preferentemente de 1 min a 8 h, a menos que se especifique lo contrario.

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

A menos que se especifique lo contrario, la reacción en cada etapa se lleva a cabo sin disolvente

o disolviendo o suspendiendo el compuesto de materia prima en un disolvente adecuado. Los ejemplos del disolvente incluyen los descritos en los Ejemplos y los siguientes disolventes.

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

éteres: éter dietílico, éter difenilo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y similares;

5 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;

nitrilos: acetonitrilo y similares;

10 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;

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares;

15 ésteres: acetato de etilo y similares;

cetonas: acetona, metiletilcetona y similares;

agua.

El disolvente mencionado anteriormente se puede utilizar en una mezcla de dos o más tipos del mismo en una proporción apropiada.

20 Cuando se usa una base para la reacción en cada etapa, los ejemplos de la misma incluyen los descritos en los Ejemplos y las siguientes bases.

bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de hidrógeno de sodio y similares;

bases orgánicas: trietilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, 1,4-

25 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;

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

litios orgánicos: n-butillitio y similares.

30 Cuando se usa un ácido o un catalizador ácido para la reacción en cada etapa, los ejemplos del mismo incluyen los descritos en los Ejemplos y los siguientes ácidos y catalizadores ácidos.

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.

A menos que se especifique lo contrario, la reacción en cada etapa se lleva a cabo según un

- 5 método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Jikken Kagaku Kouza, 5ª edición, vol. 13-19 (ed. de la Sociedad Química de Japón); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol. 14-15 (ed. de la Sociedad Química de Japón); Fine Organic Chemistry, segunda edición revisada (LF Tietze, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism and Essence, edición revisada (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES volumen colectivo I-VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental
10 Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.1 -Vol.14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (traducido por Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, o similares, o el método descrito en los Ejemplos.

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

- 20 Ejemplos del grupo protector para un grupo hidroxilo de un alcohol y similares y un grupo hidroxilo fenólico incluyen grupos protectores de tipo éter tales como éter metoximetílico, éter bencílico, éter terc-butildimetilsilílico, éter tetrahidropirranílico 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; grupos protectores de tipo éster de
25 carbonato tales como carbonato de terc-butilo y similares, y similares.

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

- Ejemplos del grupo protector para un grupo carbonilo de una cetona incluyen grupos protectores
30 de tipo cetal tales como dimetilcetal y similares; grupos protectores de tipo cetal cíclico tales como 1,3-dioxano y similares; grupos protectores de tipo oxima tales como O-metiloxima y similares; grupos protectores de tipo hidrazona tales como N,N-dimetilhidrazona y similares, y similares.

Ejemplos del grupo protector para un grupo carboxilo incluyen grupos protectores de tipo éster tales como éster metílico y similares; grupos protectores de tipo amida tales como N,N-

dimetilamida y similares, y similares.

Ejemplos del grupo protector para un tiol incluyen grupos protectores de tipo éter tales como benciltioéter y similares; grupos protectores de tipo éster tales como éster tioacetato, tiocarbonato, tiocarbamato y similares, y similares.

- 5 Ejemplos del grupo protector para un grupo amino y un heterociclo aromático tal como imidazol, pirrol, indol y similares incluyen 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; grupos protectores de tipo sulfonamida tales como metanosulfonamida y similares, y similares.
- 10 Los grupos protectores se pueden eliminar según un método conocido per se, por ejemplo, empleando 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.
- 15 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;
- 20 ácido fórmico; trietilsilano y similares. Cuando se reduce el doble enlace o el triple enlace carbono-carbono, se puede emplear un método que utiliza un catalizador tal como paladio-carbono, catalizador de Lindlar y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de oxidación en cada etapa, los ejemplos del agente oxidante a usar incluyen peróxidos tales como ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de

- 25 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; plomos tales como
- 30 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 halógenos tales como N-bromosuccinimida (NBS) y similares; oxígeno; ozono; complejo de trióxido de azufre-piridina; tetroxido 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 compuestos azo tales como azobisisobutironitrilo (AIBN) y similares; iniciadores de radicales solubles en agua tales como ácido 4-4'-azobis-4-cianopentanoico (ACPA) y similares; trietilboro en presencia de aire u oxígeno; peróxido de benzoílo y similares. Ejemplos de reactivo radical a utilizar incluyen tributilestanano, tris(trimetil)silil silano, 1,1,2,2-tetrafenildisilano, difenilsilano, yoduro de samario y similares.

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

Cuando se lleva a cabo la reacción de Horner-Emmons en cada etapa, los ejemplos del reactivo a utilizar incluyen fosfonoacetatos tales como dimetilfosfonoacetato de metilo, dietilfosfonoacetato de etilo y similares; y bases tales como hidruros de metales alcalinos, litios orgánicos y similares.

Cuando se lleva a cabo la reacción de Friedel-Crafts en cada paso, 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. Alternativamente, también se puede usar un ácido orgánico o un ácido inorgánico 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 como reactivo un nucleófilo (por ejemplo, una amina, imidazol, etc.) y una base (por ejemplo, una base orgánica, etc.).

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

Cuando se lleva a cabo la 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 según 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 disolvente.

Cuando se lleva a cabo la reacción de condensación de Knoevenagel en cada etapa, se utiliza

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) se utilizan como reactivo.

Cuando se lleva a cabo la reacción de Vilsmeier-Haack en cada paso, se utilizan como reactivo

5 cloruro de fosforilo y un derivado de amida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, etc.).

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

10 (DBU), un método que utiliza trimetilsililazida y un ácido de Lewis, y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de aminación reductora en cada etapa, los ejemplos del agente reductor a usar incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidrógeno, ácido fórmico y similares. Cuando el sustrato es un compuesto de amina, los ejemplos del compuesto carbonílico a utilizar incluyen paraformaldehído, aldehídos tales como

15 acetaldehído y similares, y cetonas tales como ciclohexanona y similares. Cuando el sustrato es un compuesto carbonílico, los ejemplos de amina a utilizar incluyen amoníaco, aminas primarias tales como metilamina y similares; aminas secundarias tales como dimetilamina y similares, y similares.

Cuando se lleva a cabo la reacción de Mitsunobu en cada paso, se utilizan como reactivo un

20 azodicarboxilato (p. ej., azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), etc.) y trifenilfosfina.

Cuando se lleva a cabo una reacción de esterificación, una reacción de amidación o una reacción de formación de urea en cada etapa, los ejemplos del reactivo a usar 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. Ejemplos del agente activador 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 n-hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) y similares; agentes de condensación de carbonato tales como 1,1-carbonildiimidazol

30 (CDI) y similares; azida de difenilfosforilo (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio (reactivo BOP); yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformiatos 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 los mismos y similares. Cuando se usa agente de

condensación de carbodiimida, se puede añadir al sistema de reacción un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP) y similares.

5 Cuando se lleva a cabo una reacción de acoplamiento en cada paso, 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 10 tris(trifenilfosfina)rodio(III) y similares; compuestos de cobalto; compuestos de cobre tales como óxido de cobre, yoduro de cobre (I) y similares; compuestos de platino y similares. Además, se puede añadir una base al sistema de reacción, y ejemplos de la misma incluyen bases inorgánicas y similares.

15 Cuando se lleva a cabo una reacción de tiocarbonilación en cada paso, normalmente se utiliza pentasulfuro de fósforo como agente de tiocarbonilación. Alternativamente, también se puede utilizar un reactivo que tiene 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 del pentasulfuro de fósforo.

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

25 Cuando se lleva a cabo una reacción de halogenación de un grupo hidroxilo en cada etapa, los ejemplos del agente halogenante a usar incluyen ácidos halogenados y haluros de ácido de ácidos inorgánicos, específicamente, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo y similares para cloración, 48 % de ácido bromhídrico y similares para bromación. Además, se puede emplear un método para producir un haluro de alquilo haciendo reaccionar un alcohol con 30 trifenilfosfina y tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono o similares. Alternativamente, también se puede emplear un método para producir un haluro de alquilo mediante 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.

Quando se lleva a cabo la reacción de Arbuzov en cada etapa, los ejemplos del reactivo a usar incluyen haluros de alquilo tales como bromoacetato de etilo y similares; y fosfitos tales como

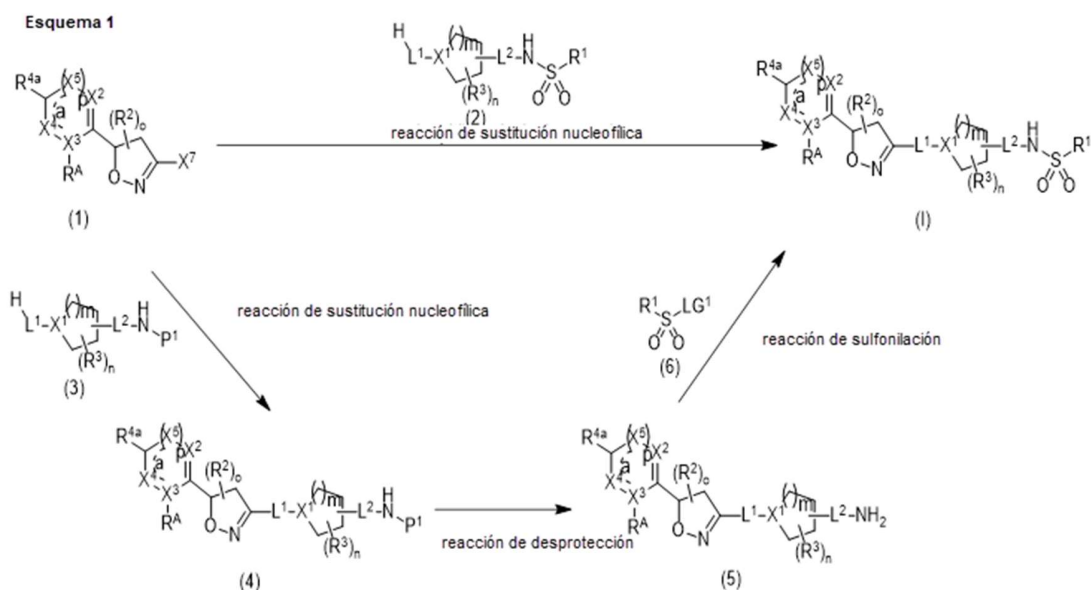
fosfito de trietilo, fosfito de tri(isopropilo) y similares.

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

- 5 Cuando se lleva a cabo una reacción de hidrólisis en cada paso, se utiliza un ácido o una base como reactivo. Para la reacción de hidrólisis ácida del éster terc-butílico, se pueden agregar ácido fórmico, trietilsilano y similares para atrapar reductivamente el catión terc-butilo que se produce como subproducto.

- 10 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, oxicloruro de fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido polifosfórico y similares.

- El compuesto (I) se puede producir a partir del compuesto (1) según el método mostrado en el siguiente Esquema 1. En las fórmulas, X^7 es un átomo de halógeno, P^1 es un grupo protector, 15 LG^1 es un grupo saliente, y los demás símbolos son como se definen anteriormente.



Los ejemplos del “grupo protector” para P^1 incluyen aquellos ejemplificados como el “grupo protector para un grupo amino y un heterociclo aromático tal como imidazol, pirrol, indol y similares” mencionados anteriormente.

- 20 Los ejemplos del “grupo saliente” para LG^1 incluyen átomos de halógeno, alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo), arilsulfonilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} (por

ejemplo, bencenosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi) y similares.

El compuesto (I) se puede producir sometiendo el compuesto (1) a una reacción de sustitución nucleofílica con el compuesto (2) y una base. Ejemplos de la base a utilizar incluyen bases inorgánicas, bases orgánicas, hidruros de metales alcalinos y similares.

- 5 El compuesto (4) se puede producir sometiendo el compuesto (1) a una reacción de sustitución nucleofílica con el compuesto (3).

El compuesto (5) se puede producir sometiendo el compuesto (4) a una reacción de desprotección.

- 10 El compuesto (I) también se puede producir sometiendo el compuesto (5) a una reacción de sulfonilación con el compuesto (6). Los ejemplos de compuesto (6) a utilizar incluyen el correspondiente cloruro de sulfonilo, el correspondiente cloruro de sulfamoilo y similares.

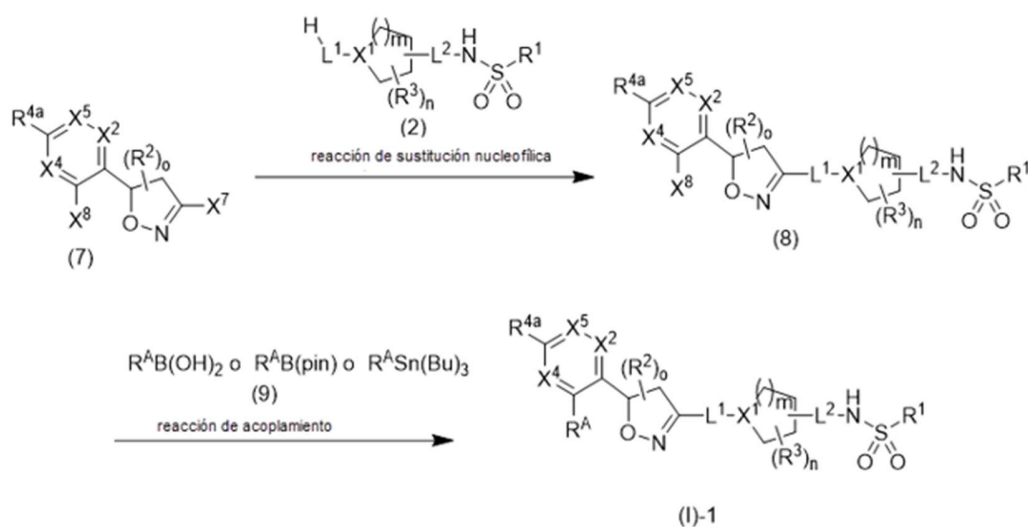
El compuesto (1) puede estar fácilmente disponible comercialmente o puede producirse según un método mostrado en el Esquema 3, 5 o 7, o un método conocido per se.

- 15 El compuesto (2) puede estar fácilmente disponible comercialmente o puede producirse según un método mostrado en el Esquema 4, o un método conocido per se.

Los compuestos (3) y (6) pueden estar fácilmente disponibles comercialmente o pueden producirse según un método conocido per se.

- 20 El compuesto (I)-1, que es el compuesto (I) en donde p es 1, puede producirse a partir del compuesto (7) según el método mostrado en el siguiente Esquema 2. En las fórmulas, X⁸ es un átomo de halógeno, y los demás símbolos son como se definen anteriormente.

Esquema 2



El compuesto (8) se puede producir sometiendo el compuesto (7) a una reacción de sustitución nucleofílica con el compuesto (2) y una base. Ejemplos de la base a utilizar incluyen bases inorgánicas, bases orgánicas, hidruros de metales alcalinos y similares.

- 5 El compuesto (I)-1 se puede producir sometiendo el compuesto (8) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (9).

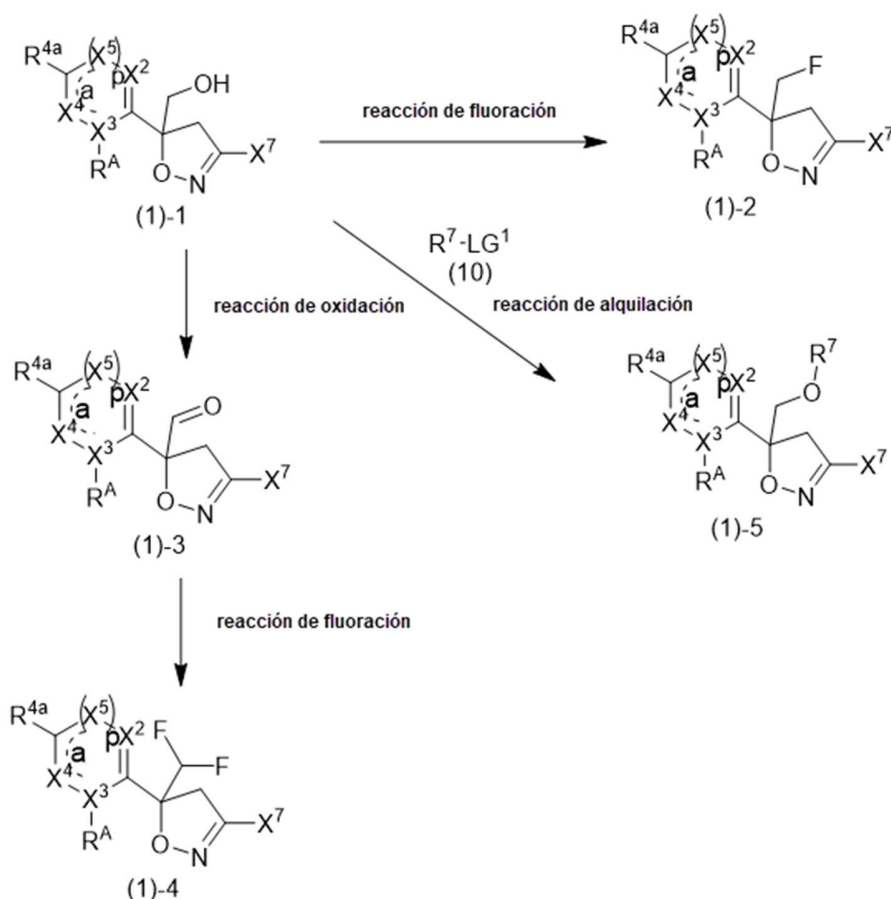
El compuesto (2) puede estar fácilmente disponible comercialmente o puede producirse según un método mostrado en el Esquema 4, o un método conocido per se.

El compuesto (7) puede estar fácilmente disponible comercialmente o puede producirse según un método mostrado en el Esquema 8 o 9, o un método conocido per se.

- 10 El compuestos (9) puede estar fácilmente disponible comercialmente o puede producirse según un método conocido per se

- 15 El compuesto (1)-2, (1)-4 y (1)-5 se puede producir a partir del compuesto (1)-1 según el método mostrado en el siguiente Esquema 3. En las fórmulas, R^7 es un grupo alquilo C_{1-6} , y los otros símbolos son como se definen anteriormente.

Esquema 3



El compuesto (1)-2 se puede producir sometiendo el compuesto (1)-1 a una reacción defluoración. Ejemplos de reactivo de fluoración a utilizar incluyen trifluoruro de (dietilamino)azufre, trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre y similares.

- 5 El compuesto (1)-3 se puede producir sometiendo el compuesto (1)-1 a una reacción de oxidación.

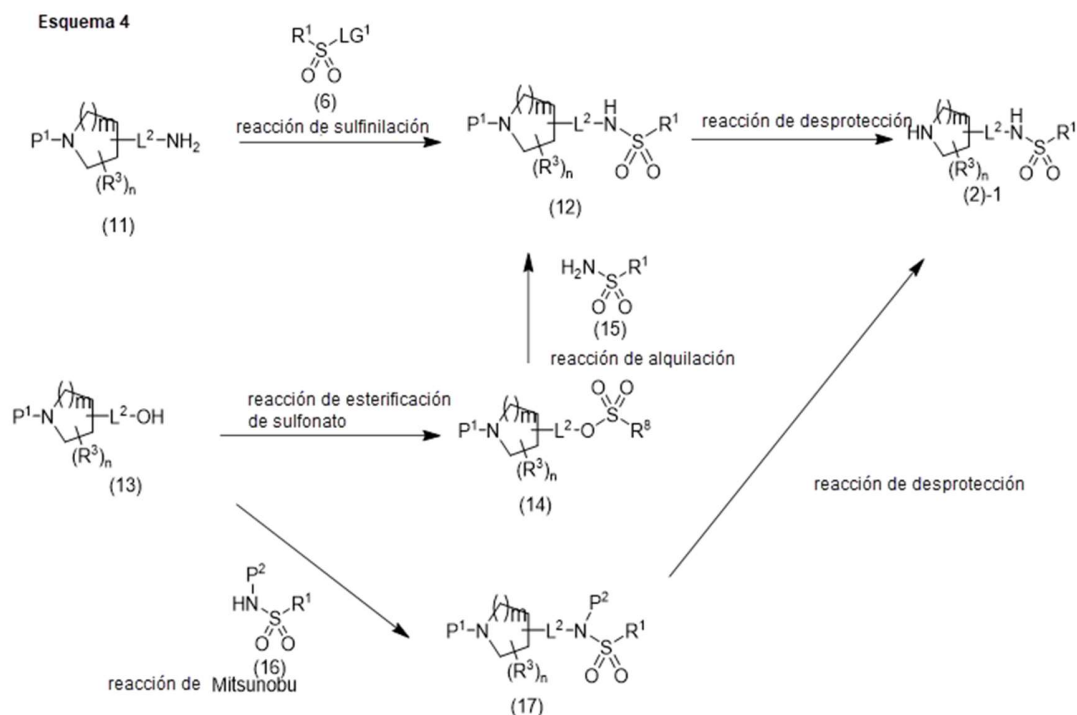
El compuesto (1)-4 se puede producir sometiendo el compuesto (1)-3 a una reacción de fluoración.

- 10 El compuesto (1)-5 se puede producir sometiendo el compuesto (1)-1 a una reacción de alquilación con el compuesto (10).

El compuesto (1)-1 y (10) puede estar fácilmente disponible comercialmente o puede producirse según un método conocido per se.

El compuesto (2)-1 se puede producir a partir del compuesto (11) o el compuesto (13) según el

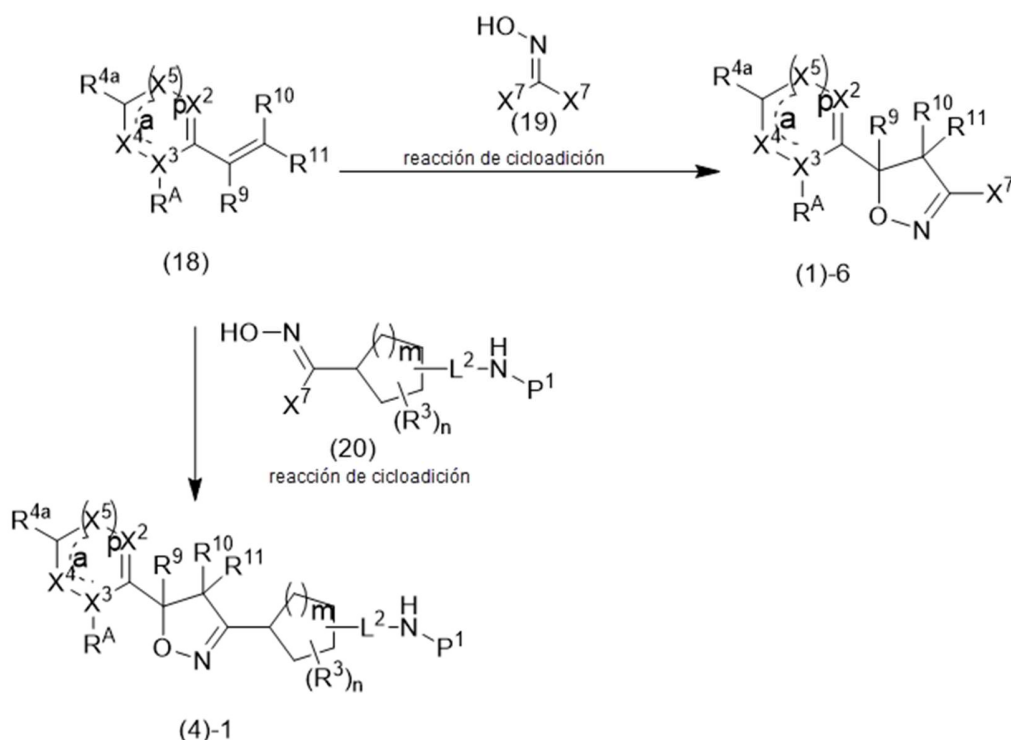
método mostrado en el siguiente Esquema 4. En las fórmulas, P^2 es un grupo protector, R^8 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, y los otros símbolos son como se definen anteriormente.



- 5 El compuesto (12) también se puede producir sometiendo el compuesto (11) a una reacción de sulfonylación con el compuesto (6).
- El compuesto (2)-1 se puede producir sometiendo el compuesto (12) a una reacción de desprotección.
- El compuesto (14) se puede producir sometiendo el compuesto (13) a una reacción de esterificación de sulfonato. Los ejemplos del agente sulfonante a utilizar incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido de p-toluenosulfónico, anhídrido trifluorometanosulfónico y similares.
- 10 El compuesto (12) también se puede producir sometiendo el compuesto (14) a una reacción de alquilación con el compuesto (15).
- 15 El compuesto (17) se puede producir sometiendo el compuesto (13) a una reacción de Mitsunobu con el compuesto (16).
- El compuesto (2)-1 también se puede producir sometiendo el compuesto (17) a una reacción de desprotección.
- Los compuestos (6), (11), (13), (15) y (16) pueden estar fácilmente disponibles comercialmente o
- 20 pueden producirse según un método conocido per se.

El compuesto (1)-6 y el compuesto (4)-1 se pueden producir a partir del compuesto (18) según el método mostrado en el siguiente Esquema 5. En las fórmulas, R^9 y R^{10} y R^{11} son cada uno un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, y los otros símbolos son como se definen anteriormente.

Esquema 5



El compuesto (1)-6 se puede producir sometiendo el compuesto (18) a una reacción de cicloadición con el compuesto (19) y una base. Ejemplos de la base a utilizar incluyen bases inorgánicas, bases orgánicas y similares.

- 10 El compuesto (4)-1 se puede producir sometiendo el compuesto (18) a una reacción de cicloadición con el compuesto (20) y una base. Ejemplos de la base a utilizar incluyen bases inorgánicas, bases orgánicas y similares.

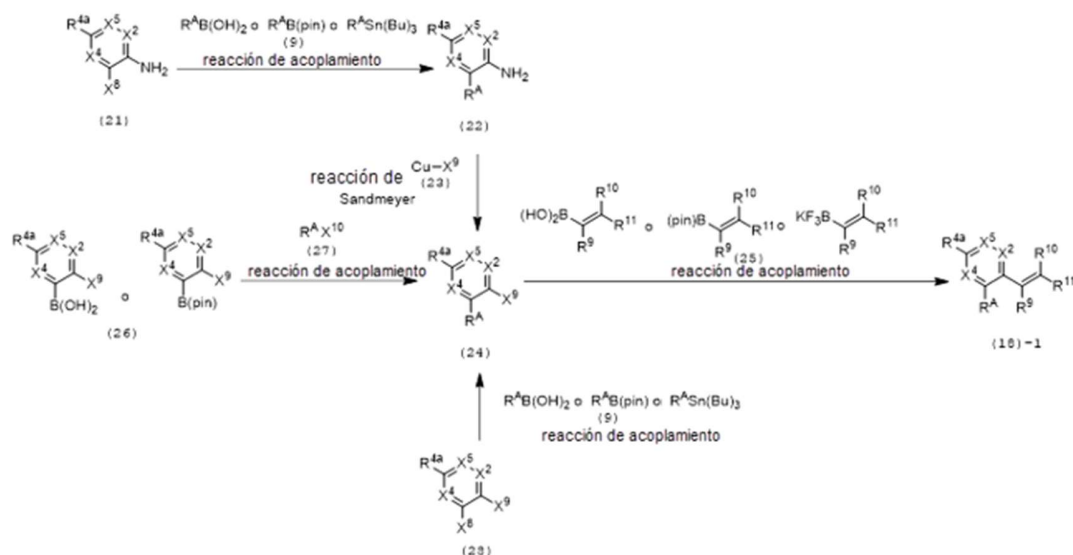
El compuesto (18) puede estar fácilmente disponible comercialmente o puede producirse según un método mostrado en el Esquema 6, o un método conocido per se.

- 15 El compuesto (19) y (20) puede estar fácilmente disponible comercialmente o puede producirse según un método conocido per se.

El compuesto (18)-1 se puede producir a partir del compuesto (21), compuesto (26) o compuesto

(28) según el método mostrado en el siguiente Esquema 6. En las fórmulas, X^9 y X^{10} son cada uno un átomo de halógeno y los demás símbolos son como se definen anteriormente.

Esquema 6



El compuesto (22) se puede producir sometiendo el compuesto (21) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (9).

El compuesto (24) se puede producir sometiendo el compuesto (22) a una reacción de Sandmeyer con el compuesto (23). La reacción de Sandmeyer se lleva a cabo según un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism and Essence, edición revisada (Hideo Togo, Kodansha); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (traducido por Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin) o similares, o el método descrito en los Ejemplos.

El compuesto (24) también se puede producir sometiendo el compuesto (26) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (27).

El compuesto (24) también se puede producir sometiendo el compuesto (28) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (9).

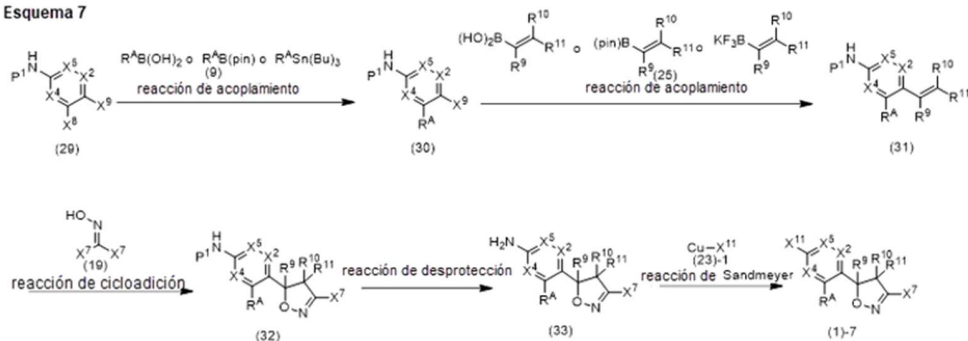
El compuesto (18)-1 se puede producir sometiendo el compuesto (24) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (25).

Los compuestos (9), (21), (23) y (25)-(28) pueden estar fácilmente disponibles comercialmente o pueden producirse según un método conocido per se.

El compuesto (1)-7 se puede producir a partir del compuesto (29) según el método mostrado en el siguiente Esquema 7. En las fórmulas, X^{11} es un átomo de halógeno y los otros símbolos son

como se definen anteriormente.

Esquema 7



El compuesto (30) se puede producir sometiendo el compuesto (29) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (9).

- 5 El compuesto (31) se puede producir sometiendo el compuesto (30) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (25).

El compuesto (32) se puede producir sometiendo el compuesto (31) a una reacción de cicloadición con el compuesto (19) y una base. Ejemplos de la base a utilizar incluyen bases inorgánicas, bases orgánicas y similares.

- 10 El compuesto (33) se puede producir sometiendo el compuesto (32) a una reacción de desprotección.

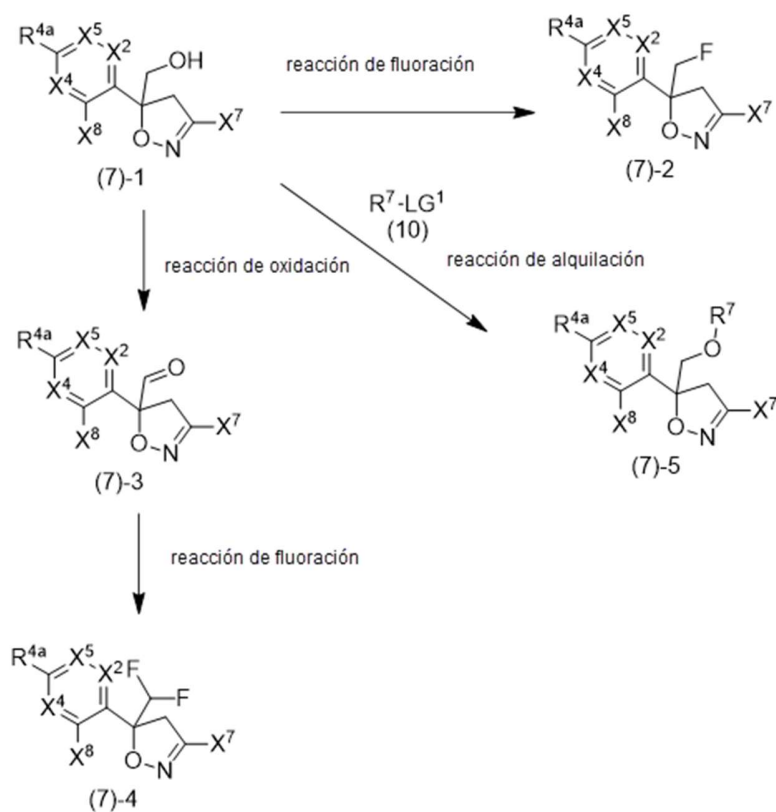
El compuesto (1)-7 se puede producir sometiendo el compuesto (33) a una reacción de Sandmeyer con el compuesto (23)-1.

Los compuestos (9), (19), (23)-1, (25) y (29) pueden estar fácilmente disponibles comercialmente o pueden producirse según un método conocido per se.

15

El compuesto (7)-2, (7)-4 y (7)-5 se puede producir a partir del compuesto (7)-1 según el método mostrado en el siguiente Esquema 8. En las fórmulas, cada símbolo es como se define arriba.

Esquema 8



El compuesto (7)-2 se puede producir sometiendo el compuesto (7)-1 a una reacción de fluoración.

El compuesto (7)-3 se puede producir sometiendo el compuesto (7)-1 a una reacción de oxidación.

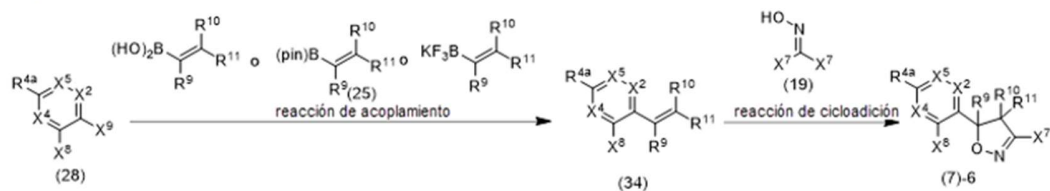
El compuesto (7)-4 se puede producir sometiendo el compuesto (7)-3 a una reacción de fluoración.

El compuesto (7)-5 se puede producir sometiendo el compuesto (7)-1 a una reacción de alquilación con el compuesto (10).

El compuesto (7)-1 y (10) puede estar fácilmente disponible comercialmente o puede producirse según un método conocido per se.

El compuesto (7)-6 se puede producir a partir del compuesto (28) según el método mostrado en el siguiente Esquema 9. En las fórmulas, cada símbolo es como se define arriba.

Esquema 9



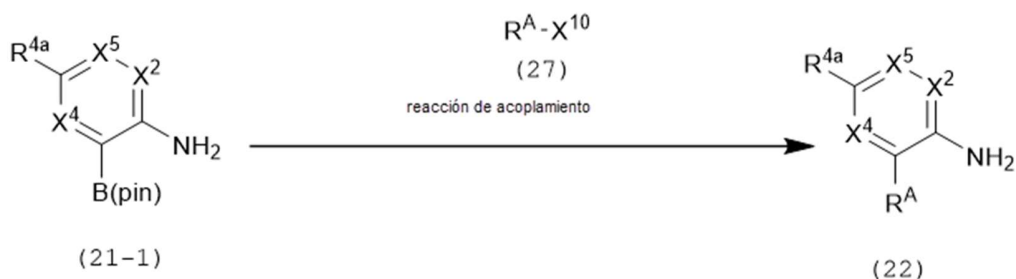
El compuesto (34) se puede producir sometiendo el compuesto (28) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (25).

El compuesto (7)-6 se puede producir sometiendo el compuesto (34) a una reacción de cicloadición con el compuesto (19) y una base. Ejemplos de la base a utilizar incluyen bases inorgánicas, bases orgánicas y similares.

Los compuestos (19), (25) y (28) pueden estar fácilmente disponibles comercialmente o pueden producirse según un método conocido per se.

El compuesto (22) se puede producir a partir del compuesto (21)-1 según el método mostrado en el siguiente Esquema 10. En las fórmulas, cada símbolo es como se define anteriormente.

Esquema 10



El compuesto (22) se puede producir sometiendo el compuesto (21)-1 a una reacción de acoplamiento con el compuesto (27).

Los compuestos (21)-1 y (27) pueden estar fácilmente disponibles comercialmente o pueden producirse según un método conocido per se.

En el compuesto (I) así obtenido, un grupo funcional intramolecular también puede convertirse en un grupo funcional objetivo mediante una combinación de reacciones químicas conocidas per se.

Los ejemplos de reacción química incluyen 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.

En el método de producción mencionado anteriormente, 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 en estos un grupo protector generalmente utilizado en la química de péptidos, y el compuesto objeto se puede obtener eliminando el grupo protector según sea necesario después de la reacción.

El compuesto (I) obtenido mediante el método de producción mencionado anteriormente se puede aislar y purificar mediante medios conocidos, tales como extracción con disolventes, conversión de líquidos, transferencia de fases, cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

Cuando el compuesto (I) contiene isómero óptico, estereoisómero, regioisómero y rotámero, estos compuestos también se incluyen en el compuesto (I), y cada uno puede obtenerse como un producto único mediante un método de síntesis o un método de separación conocido per se. Por ejemplo, cuando existe un isómero óptico en el compuesto (I), un isómero óptico resuelto a partir del compuesto también está incluido en el compuesto (I).

En este caso, se puede producir un isómero óptico mediante un método conocido per se.

El compuesto (I) puede ser un cristal.

Se puede producir un cristal del compuesto (I) (en lo sucesivo abreviado a veces como el cristal de la presente invención) cristalizando el compuesto (I), aplicando un método de cristalización conocido per se.

En la presente memoria descriptiva, el punto de fusión significa un punto de fusión medido, por ejemplo, mediante un aparato de micropunto de fusión (Yanako, MP-500D o Buchi, B-545), un aparato DSC (análisis de calorimetría diferencial de barrido) (METTLER TOLEDO, DSC1) y similares.

Generalmente, el punto de fusión a veces varía dependiendo del dispositivo de medición, las condiciones de medición y similares. El cristal en la presente memoria descriptiva puede ser un cristal que muestra un punto de fusión diferente de los valores descritos en la presente memoria descriptiva siempre que la diferencia esté dentro de un rango de error general.

El cristal de la presente invención es superior en propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, punto de fusión, solubilidad, estabilidad) y propiedades biológicas (por ejemplo, farmacocinética (absorbibilidad, distribución, metabolismo, excreción), expresión de eficacia), y es extremadamente útil como medicamento.

El compuesto (I) puede usarse como 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 condiciones fisiológicas en el cuerpo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) de la presente invención mediante oxidación, reducción, hidrólisis, etc. según una enzima; un compuesto que se convierte en el compuesto (I) de la presente invención mediante hidrólisis, etc. debido al ácido gástrico, etc.

- 5 Un profármaco del compuesto (I) puede ser
un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo 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
10 y terc-butilación, etc.);
un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, dimetilaminometilcarbonilación, etc.);
15 un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación de etilo, esterificación de fenilo, esterificación de carboximetilo, esterificación de dimetilaminometilo, esterificación de pivaloiloximetilo, esterificación de etoxycarboniloietilo, esterificación de ftalidilo, esterificación de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación y metilamidación de ciclohexiloxycarboniletilo, etc.)
20 y similares. Cualquiera de estos compuestos puede producirse a partir del compuesto (I) mediante un método conocido *per se*.

Un profármaco para el compuesto (I) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I) en una condición fisiológica, como las descritas en *IYAKUJIN no KAIHATSU* (Desarrollo de productos farmacéuticos), 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 aquellas ejemplificadas como una sal del compuesto representado por la fórmula (I) mencionada anteriormente.

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

El compuesto (I) marcado con un isótopo o sustituido por él puede usarse, por ejemplo, como trazador usado para tomografía por 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 la que ^1H se convierte en $^2\text{H}(\text{D})$.

- 5 Además, el compuesto (I) puede ser un cocrystal o una sal de cocrystal farmacéuticamente aceptable. El cocrystal o la 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). La sal de cocrystal o el cocrystal se pueden producir mediante un método de cocrystalización conocido per se.

- 10 El compuesto (I) o un profármaco del mismo (en lo sucesivo, a veces abreviado simplemente como el compuesto de la presente invención) se puede usar tal cual o en forma de una composición farmacéutica (también denominada medicamento) mezclándolo 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 usar diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas usadas convencionalmente como materiales de preparación. Estos se incorporan como excipiente, lubricante, aglutinante y desintegrante de preparados
20 sólidos; o disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, amortiguador y agente calmante para preparaciones líquidas; y similares; y, según sea necesario, se pueden añadir aditivos de preparación tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes y similares.

- Los ejemplos preferibles del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón,
25 almidón gelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa sódica, goma arábiga, pululano, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético y metasilicato de aluminio y magnesio.

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

- 30 Los ejemplos preferibles del aglutinante incluyen almidón gelatinado, sacarosa, gelatina, goma arábiga, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Los ejemplos preferibles del disgregante incluyen lactosa, sacarosa, almidón,

carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, ácido silícico anhidro ligero e hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

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

Los ejemplos preferibles 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.

Los ejemplos preferibles del agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como
10 esteariltrietanolamina, laurilsulfato de sodio, laurilaminopropionato, 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 de polioxietileno.

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

Ejemplos preferibles de amortiguador incluyen tampones de fosfato, acetato, carbonato, citrato, etc.

Ejemplos preferibles de agente calmante incluyen alcohol bencílico.

20 Los ejemplos preferibles de conservantes incluyen ésteres de p-oxibenzoato, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Ejemplos preferibles de antioxidante incluyen sales de sulfito y sales de ascorbato.

Los ejemplos preferibles del colorante incluyen colores de alquitrán alimentario acuosos (por ejemplo, colorantes alimentarios tales como colorante alimentario rojo números 2 y 3, colorante
25 alimentario amarillo números 4 y 5, colorante alimentario azul números 1 y 2 y colorantes alimentarios similares), colorantes lacosos insolubles en agua (por ejemplo, sal de aluminio del colorante de alquitrán alimentario acuoso mencionado anteriormente), colorantes naturales (por ejemplo, β -caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo) y similares.

Los ejemplos preferibles del agente edulcorante incluyen sacarina sódica, glicirricinato dipotásico,
30 aspartamo y stevia.

Ejemplos de la forma de dosificación de la composición farmacéutica mencionada anteriormente incluyen preparaciones orales, tales como comprimidos (incluidos comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos sublinguales, comprimidos que se desintegran por vía oral, comprimidos bucales), cápsulas (incluidas cápsulas blandas,

microcápsulas), píldoras, gránulos, polvos, pastillas, jarabes, líquidos, emulsiones, suspensiones, aerosoles, películas (por ejemplo, películas que se desintegran por vía oral, películas adhesivas para 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), gránulos, preparaciones nasales, preparaciones pulmonares (inhalantes), colirios 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, administraciones intrarrectal, intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, por instilación, intracerebral, intravaginal, intraperitoneal, intratumoral, tumoral proximal y administración a la lesión).

Estas preparaciones pueden ser preparaciones de liberación controlada (por ejemplo, microcápsula de liberación sostenida), tales como una preparación de liberación rápida, una preparación de liberación sostenida y similares.

La composición farmacéutica se puede producir según un método usado convencionalmente en el campo de la formulación farmacéutica, por ejemplo, el 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, aproximadamente del 0,1 al 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 o la sostenibilidad.

Los ejemplos de la base de recubrimiento usado en el recubrimiento incluyen la base de recubrimiento de azúcar, la base de recubrimiento de película soluble en agua, la base de recubrimiento de película entérica y la base de recubrimiento de película de liberación sostenida. Como base de recubrimiento de azúcar, se usa sacarosa, y uno o más tipos seleccionados de talco, y el carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera de carnauba y similares se pueden usar además en combinación.

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

Ejemplos de base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato ftalato 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 tales como goma laca y similares.

Ejemplos de 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.

Se pueden usar dos o más tipos de las bases de recubrimiento antes mencionadas en una mezcla en una proporción apropiada. Además, por ejemplo, también se pueden usar durante el recubrimiento agentes protectores de la luz tales como óxido de titanio, óxido férrico rojo y similares.

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, puede usarse como agente profiláctico o terapéutico, o agente de diagnóstico para diversas enfermedades en mamíferos (por ejemplo, humanos, bovinos, caballos, perros, gatos, monos, ratones, ratas).

Además, se espera que el compuesto de la presente invención sea superior en migración central. 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 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 (p. ej., 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 aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis de Rasmussen, encefalitis de Wernicke, encefalitis límbica, encefalopatía de Hashimoto), coma, pérdida del conocimiento, obesidad (p. ej., mastocitosis maligna, obesidad

exógena, obesidad hiperinsulinar, obesidad hiperplasmática, adiposidad hipofisaria, obesidad hipoplasmática, obesidad hipotiroidea, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad de la parte superior del cuerpo, obesidad alimentaria, obesidad hipogonadal, mastocitosis sistémica, obesidad simple, obesidad central), síndrome de resistencia a la insulina,

5 enfermedad de Alzheimer, alteraciones de la conciencia como coma y similares, efectos secundarios y complicaciones debidos a la anestesia, alteraciones del sueño, problemas 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

10 sueño, terror nocturno, depresión, depresión mayor, sonambulismo, enuresis, trastornos del sueño, Alzheimer crepuscular, enfermedades asociadas con el ritmo circadiano, fibromialgia, afecciones derivadas de la disminución de la calidad del sueño, comer en exceso, trastorno alimentario obsesivo compulsivo, enfermedades relacionadas con la obesidad, hipertensión, diabetes, concentración de insulina en plasma elevado y resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hiperlipemia, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer colorrectal,

15 cáncer, osteoartritis, apnea obstructiva del sueño, colelitiasis, cálculos biliares, enfermedad cardíaca, latidos cardíacos anormales, arritmia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, trastorno cardiovascular, muerte súbita, enfermedad poliquístico-variana, craneofaringioma, síndrome de Froelich, deficiencia de la hormona del crecimiento, estatura baja mutante normal, síndrome de Turner, niños que padecen

20 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 en mujeres embarazadas, trastornos de la motilidad gastrointestinal como el reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, síndrome de hipoventilación por obesidad

25 (síndrome de Pickwick), enfermedades respiratorias como disnea, inflamación tales como 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, dolor de migraña, dolor de cabeza, dolor neuropático, enfermedad de Parkinson, psicosis,

30 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 tales como cirugía de bypass cardíaco y déficit cerebral post-trasplante, accidente cerebrovascular, ictus isquémico, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneoencefálico, hipoxia perinatal, paro cardíaco, lesión del nervio hipoglucémico,
- 5 enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, daño ocular, retinopatía, deterioro cognitivo, espasmo muscular, temblor, epilepsia, trastornos asociados con espasticidad muscular, delirio, trastorno amnésico, deterioro cognitivo relacionado con la edad, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, drogadicción, discinesia, síndrome de fatiga crónica, fatiga, síndrome de parkinsonismo inducido por medicamentos, síndrome de Jill-do La
- 10 Tourette, corea, mioclonos, tic, síndrome de piernas inquietas, distonía, discinesia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno de conducta, incontinencia urinaria, síntomas de abstinencia, neuralgia del trigémino, pérdida de audición, tinnitus, daño a los nervios, retinopatía, degeneración macular, vómitos, edema cerebral, dolor, dolor de huesos, artralgia, dolor de muelas, cataplejía y lesión cerebral traumática (TBI).
- 15 En particular, el compuesto de la presente invención es útil como agente para la profilaxis 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 (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, síndrome de Guillain-Barré y síndrome de Kleine Levin), enfermedad de Alzheimer, obesidad,
- 20 síndrome de resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, enfermedades relacionadas con la pérdida ósea, sepsis, alteraciones de la conciencia como coma y similares, efectos secundarios y complicaciones debidos a la anestesia, y similares, o antagonista anestésico.
- En algunos aspectos, el compuesto de la presente invención es útil como agente para la profilaxis o tratamiento de narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia, síndrome de apnea del sueño,
- 25 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, efectos secundarios y complicaciones debidos a la anestesia.
- 30 En algunos aspectos, el compuesto de la presente invención es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomnia o síndrome de apnea del sueño.
- En algunos aspectos, el compuesto de la presente invención es útil como 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 hipersomnolencia (CDH) incluyen la narcolepsia tipo 1, la narcolepsia tipo 2 y la 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 afección psiquiátrica, también se consideran órdenes centrales de hipersomnolencia. La evaluación de los trastornos centrales de hipersomnolencia (CDH) incluye pruebas del 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 entre la realidad y el sueño. Estos síntomas también pueden ocurrir en personas sin un trastorno del sueño.

Algunos pacientes con narcolepsia también experimentan cataplejía (narcolepsia tipo 1), que es una pérdida del tono muscular provocada por una emoción, normalmente la risa o la anticipación. La cataplexia puede ser generalizada o parcial y no está asociada con ninguna pérdida del conocimiento. Esta debilidad muscular generalmente mejora en cuestión de segundos o minutos. Los pacientes con hipersomnia idiopática (IDH) a menudo describen somnolencia diurna excesiva, duración prolongada del sueño (más de 10 a 11 horas de sueño por noche) y dificultad grave para despertarse por la mañana (inercia del sueño). A diferencia de la narcolepsia, los pacientes con IDH suelen describir siestas diurnas largas y poco refrescantes. Otro síntoma común de la IDH es la “confusión mental”, una sensación de nubosidad cognitiva durante el día. El síndrome de Klein-Levin es un trastorno poco común 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), comprendiendo el método administrar 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 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, al sujeto se le ha diagnosticado narcolepsia tipo 1. En otro aspecto, al sujeto se le ha diagnosticado narcolepsia tipo 2. En otro aspecto más, al sujeto se le ha diagnosticado

hipersomnia idiopática.

Otro aspecto es un método o uso de los aspectos anteriores, en 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 interrupción del sueño en el sujeto.

- 5 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.

- 10 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 cataplexia.

Otro aspecto es un método o uso en donde un compuesto de la presente invención se administra en una cantidad eficaz para disminuir las alteraciones 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 diana, síntoma y similares, por ejemplo, 15 cuando el compuesto de la presente invención se administra por vía oral o parenteral a un paciente adulto, su dosis es, por ejemplo, aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal por dosis, preferentemente 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal por dosis y más preferentemente 0,5 a 20 mg/kg de peso corporal por dosis. Esta cantidad se administra deseablemente en una a 3 porciones diarias.

- 20 El compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con otros fármacos (en adelante se abreviará como fármaco concomitante).

Combinando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, se consigue un efecto superior, por ejemplo,

- 25 (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 que se combinará con el compuesto de la presente invención se puede seleccionar según la condición de los pacientes (caso leve, caso grave y similares),

(3) el período de tratamiento se puede prolongar seleccionando un fármaco concomitante que tenga una acción y un mecanismo diferentes del compuesto de la presente invención,

- 30 (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) se puede conseguir un efecto sinérgico mediante el 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 usado en combinación se denominan "agente combinado de la presente invención". Cuando se utiliza el agente combinado 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 presente invención o una composición farmacéutica del mismo, o el fármaco concomitante o una composición farmacéutica del mismo se puede administrar a un sujeto de administración simultáneamente, o se puede administrar en diferentes momentos. La dosificación del fármaco concomitante se puede determinar según la dosis clínicamente utilizada y se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad, combinación y similares.

El modo de administración del agente combinado 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 durante 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 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 concomitante, que han sido producidos 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, mediante diferentes vías de administración, (5) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, mediante 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 de manera apropiada en función de la dosis empleada en situaciones clínicas. La proporción de mezcla del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se puede determinar apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad diana, 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 normalmente 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 normalmente 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 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 normalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 99,99 % en peso, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 % en peso, basado en la preparación.

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

Ejemplos de fármacos concomitantes incluyen los siguientes. Un fármaco terapéutico para la narcolepsia (p. ej., metilfenidato, anfetamina, pemolina, fenelzina, protriptilina, oxibato de sodio, modafinilo, cafeína), fármaco contra la obesidad (anfetamina, benzofetamina, bromocriptina, bupropión, dietilpropión, exenatida, fenfluramina, liotironina, liraglutida, mazindol, metanfetamina, octreotida, octreotida, orlistat, fendimetrazina, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, Qnexa (marca registrada), fenilpropanolamina, pramlintida, propilhexedrina, leptina recombinante, sibutramina, topiramato, zimelidina, zonisamida, lorcaserina, metformina), ésteres de acetilcolina inhibidor (p. ej., donepezil, rivastigmina, galantamina, zanapezil, idebenona, tacrina), agente antidemencia (p. ej., memantina), inhibidor de β la producción, secreción, acumulación, agregación y/o deposición de proteína amiloide, β inhibidor de la secretasa (p. ej., 6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-(N,N-dimetilamino)metiltetralina, 6-(4-bifenililo) 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 la misma, una sal de la misma y un hidrato de la misma, OM99-2 (WO01/00663)), inhibidor de la γ secretasa, β inhibidor de la agregación de la proteína amiloide (por ejemplo, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (publicación nacional de la solicitud de patente internacional n.º 11-514333), PPI-558 (publicación nacional de la solicitud de patente internacional n.º 2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289), β vacuna

amiloide, β enzima que degrada el 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 monoamino oxidasa (MAO) (por ejemplo, deprenil, selegilina, remacemida, riluzol), agente anticolinérgico (por ejemplo, trihexifenidol, biperiden), inhibidor de COMT (p. ej., entacapona)], fármaco terapéutico para la esclerosis lateral amiotrófica (p. ej., riluzol, etc., factor neurotrófico), fármaco terapéutico para el comportamiento anormal que acompaña al progreso de la demencia, la deambulación y similares (p. ej., sedante, ansiolítico), inhibidor de la apoptosis (p. ej., CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347), promotor de la diferenciación-regeneración neuronal (p. ej., leteprinim, xaliproden; 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]isoindolin, 5,6-dimetoxi-2-[3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolin, 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 ópticamente activa, sal o hidrato de estos), antiinflamatorios no esteroideos (meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, aspirina, indometacina, etc.), esteroides (dexametasona, hexestrol, acetato de cortisona, etc.), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), fármacos anticitocinas (p. ej., inhibidor del TNF, inhibidor de la MAP quinasa), agentes terapéuticos para la incontinencia, micción frecuente (p. ej., clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina), inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej., sildenafil (citrato)), agonistas de la dopamina (p. ej., apomorfina), medicamentos 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, alendronato sódico hidratado, incarronato disódico), hormona paratiroidea (PTH), antagonistas del receptor de calcio, fármaco terapéutico para el insomnio (por ejemplo, medicamentos benzodiazepinas, medicamentos no benzodiazepinas, agonistas de la melatonina, antagonistas de los receptores de la orexina), medicamentos terapéuticos para la esquizofrenia (por ejemplo, antipsicóticos típicos como haloperidol y similares; antipsicóticos atípicos como clozapina, olanzapina, risperidona, aripiprazol y similares; medicamentos que actúan sobre el receptor de glutamato metabotrópico o el receptor de glutamato de tipo conjugado de canal iónico; inhibidor de la fosfodiesterasa), medicamentos con benzodiazepinas (clordiazepóxido, diazepam, clorazepam potásico, lorazepam, clonazepam, alprazolam, etc.), inhibidor de los canales de calcio de tipo L (pregabalina, etc.), antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos (clorhidrato de

imipramina, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de desipramina, clorhidrato de clomipramina, etc.), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (maleato de fluvoxamina, clorhidrato de fluoxetina, clorhidrato de citalopram, clorhidrato de sertralina, clorhidrato de paroxetina, oxalato de escitalopra, 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 5-HT_{1A}, (clorhidrato de buspirona, citrato de tandospirona, clorhidrato de osemozotano, etc.), antagonista 5-HT_{2A}, agonista 5-HT_{2A} inverso, antagonista 5-HT₃ (ciamacina, etc.), inhibidor no selectivo del corazón, β (clorhidrato de propranolol, clorhidrato de oxprenolol, etc.), antagonista de la histamina H₁ (clorhidrato de hidroxizina, etc.), antagonista del CRF, otro ansiolítico (meprobamato, etc.), antagonista de la taquiquinina (MK-869, saredutant, etc.), medicamento que actúa sobre el receptor de glutamato metabotrópico, antagonista de CCK, β antagonista de la adrenalina 3 (clorhidrato de amibegrón, etc.), inhibidor de GAT-1 (clorhidrato de tiagabine, etc.), inhibidor del canal de calcio tipo N, inhibidor de la antihidrasa II carbonica, agonista del resto de glicina NMDA, antagonista del NMDA (memantina, etc.), agonista del receptor de benzodiazepinas periféricas, 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 CB1 cannabinoide (rimonabant, etc.), inhibidor de FAAH, inhibidor del canal 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 la cefalea, fármaco terapéutico para dejar de fumar, fármaco terapéutico para la miastenia gravis, 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 anormalidad lipídica como droga reductora 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 la demencia (sedantes, ansiolíticos, etc.), fármaco terapéutico para la diabetes, agente terapéutico para las complicaciones diabéticas, fármaco terapéutico para la hipertensión, fármaco terapéutico para la hipotensión, diurético, agente quimioterapéutico, agente inmunoterapéutico, agente antitrombótico, agente anticanceroso y similares.

Se pueden usar dos o más tipos del fármaco concomitante mencionado anteriormente en una mezcla en una proporción apropiada.

Cuando el compuesto de la presente invención se aplica a cada una de las enfermedades mencionadas anteriormente, también se puede usar en combinación con productos biológicos (por ejemplo, fármaco anticuerpo, ácido nucleico o derivado de ácido nucleico, fármaco aptámero, preparación de vacuna), o puede ser usado en combinación con un método de terapia génica y similares, o también puede usarse en combinación con un tratamiento en el campo psiquiátrico sin usar fármacos.

Los ejemplos de preparación de fármaco y vacuna con anticuerpos incluyen preparación de vacuna contra angiotensina II, preparación de vacuna contra CETP, anticuerpo CETP, anticuerpo contra anticuerpo TNF α y otras citocinas, preparación de vacuna β amiloide, vacuna para diabetes tipo 1 (p. ej., DIAPEP-277 de Peptor), anticuerpos anti-VIH y preparación de vacunas contra el VIH, así como anticuerpos o preparados de vacunas contra citocinas, enzimas del tipo renina-angiotensina y productos de los mismos, anticuerpos o preparaciones de vacunas contra enzimas o proteínas implicadas en el metabolismo de los lípidos sanguíneos, anticuerpos o vacunas relacionadas a enzimas y proteínas implicadas en la coagulación sanguínea o en el sistema de fibrinólisis, anticuerpos o preparados de vacunas contra proteínas implicadas 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 usa un gen relacionado con la citocina, una enzima de tipo renina-angiotensina y sus productos, una proteína G, un receptor conjugado con proteína G y una enzima fosforilante de los mismos, un método de tratamiento que usa un señuelo de ADN tal como un señuelo de NF κ B y similares, un método de tratamiento que usa antisentido, un método de tratamiento que usa un gen relacionado con una enzima o proteína implicada en el metabolismo de los lípidos en sangre (por ejemplo, un gen relacionado con el metabolismo, la excreción y la absorción de colesterol o triglicéridos o colesterol HDL o fosfolípidos en sangre), un método de tratamiento que utiliza un gen relacionado con una enzima o proteína implicada 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 implicada en la glucosa metabolismo y resistencia a la insulina, antisentido contra citocinas tales como TNF, etc., y similares.

- 5 Ejemplos del método de tratamiento en el campo psiquiátrico sin utilizar fármacos incluyen terapia electroconvulsiva modificada, terapia de estimulación cerebral profunda, terapia de estimulación magnética transcraneal repetitiva, psicoterapia que incluye terapia cognitivo-conductual y similares.

- 10 El compuesto de la presente invención también se puede usar en combinación con diversos métodos de regeneración de órganos tales como regeneración cardíaca, regeneración renal, regeneración pancreática, revascularización y similares, terapia de trasplante de células que utiliza células de la médula ósea (células mononucleares derivadas de la médula ósea, células madre mielogénicas), u órgano artificial que utiliza ingeniería de tejidos (por ejemplo, vaso sanguíneo artificial, lámina de cardiomiocitos).

15

Ejemplos

- La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a 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.

- 20 La "temperatura ambiente" en los siguientes ejemplos es generalmente de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. La proporción de disolvente mezclado es, a menos que se especifique lo contrario, una proporción de mezcla en volumen y % significa % en peso a menos que se especifique lo contrario.

- 25 La elución por cromatografía en columna en los ejemplos se realizó bajo observación mediante TLC (cromatografía en capa fina) a menos que se especifique lo contrario. En la observación por TLC, se usó 60 F₂₅₄ fabricado por Merck como placa de TLC, el disolvente usado como disolvente de elución en la cromatografía en columna se usó como eluyente y se usó un detector UV 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. En HPLC preparativa (cromatografía líquida de alta resolución), la indicación de C18 significa el uso de gel de sílice unido a octadecilo. La proporción del disolvente de elución es, a menos que se especifique lo contrario, una proporción de mezcla en volumen.

Para el análisis de ^1H RMN, se utilizó el software ACD/SpecManager (nombre comercial) y similares. A veces no se describen los picos de un grupo hidroxilo, un grupo amino y similares, que tienen un pico de protón muy leve.

El 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 fragmentado. En el caso de una sal, generalmente se observa un pico de ion molecular o un pico de ion fragmentado de forma libre.

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

El valor del análisis elemental (Anal.) se describe como valor calculado (Calcd) y valor medido real (Encontrado).

El tiempo de retención en los Ejemplos se midió mediante el método de cromatografía líquida. Las condiciones de medición son las siguientes, a menos que se especifique lo contrario.

columna: YMC PackPro C18 2,0 mm d.i. x 75 mm (3 μm)

Fase móvil: la solución se preparó añadiendo solución de amortiguador Britton-Robinson 0,04 M (pH 6,5) a metanol (5:2), mezclándolos bien y ajustando el pH a 7,4 con solución de hidróxido de sodio 0,2 M.

Los picos por difracción de rayos X en polvo en los Ejemplos significan picos medidos a temperatura ambiente por Ultima IV (Rigaku Corporation, Japón) usando radiación Cu K α como fuente de radiación. Las condiciones de medición son las siguientes.

Presión eléctrica/Corriente eléctrica: 40 kV/50 mA

Velocidad de escaneo: 6 grados/min

Rango de escaneo de 2 Theta: 2-35 grados

La cristalinidad mediante difracción de rayos X en polvo en los Ejemplos se calculó mediante el método de Hermans.

En los siguientes Ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas.

mp: punto de fusión

MS: espectro de masas

M: concentración en moles

N: normalidad

CDCl_3 : deuterocloroformo

DMSO-d_6 : deuterodimetilsulfóxido

^1H NMR: resonancia magnética nuclear de protones

LC/MS: cromatografía líquida-espectrometría de masas

ESI: ionización por electropulverización

APCI: Ionización química por presión atmosférica

Et₂O: éter dietílico

DIPEA: diisopropiletilamina

IPE: éter diisopropílico

5 NBS: N-bromosuccinimida

CPME: éter ciclopentilmetílico

DIAD: diisopropiletilamina

NMP: N-metil-2-pirrolidona

TFA: ácido trifluoroacético

10 THF: tetrahidrofurano

DMSO: dimetilsulfóxido

DMA: N,N-dimetilacetamida

DME: 1,2-dimetoxietano

DMF: N,N-dimetilformamida

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

TEA: trietilamina

DPPA: azida de difenilfosforilo

MeOH: metanol

EtOH: etanol

20 IPA: 2-propanol

EtOAc: acetato de etilo

CH₂Cl₂: diclorometano

t-BuOH: alcohol terc-butílico

DAST: trifluoruro de (dietilamino)azufre

25 NCS: N-clorosuccinimida

Pd(Ph₃P)₄: tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)

Pd(OAc)₂: acetato de paladio(II)

Pd(dppf)Cl₂: dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)

Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂: aducto de diclorometano de dicloruro de [1,1'-

30 bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)

SFC: cromatografía en fluido supercrítico

Ejemplo 8

N-{(3S)-1-[5-(2',6'-Difluoro-5-metil[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-

il}etanosulfonamida

A) (3S)-3-[(etanosulfonil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

- A una solución de (S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g) y trietilamina (2,10 ml) en THF (22 ml) se le añadió gota a gota cloruro de etanosulfonilo (0,712 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El material insoluble se eliminó 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 dar el compuesto del título (1,28 g).
- 10 RMN ¹H(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,39 (9H, s), 1,70-1,84 (1H, m), 1,98-2,09 (1H, m), 3,00-3,25 (4H, m), 3,33-3,39 (1H, m), 3,46 (1H, dd, J = 10,9, 6,5 Hz), 3,83 (1H, br s), 7,38 (1H, d, J = 6,3 Hz).

B) Clorhidrato de N-[(3S)-pirrolidin-3-il]etanosulfonamida

- 15 Una mezcla de (3S)-3-[(etanosulfonil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,84 g) y cloruro de hidrógeno 4 M en EtOAc (12,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la suspensión resultante se le añadió heptano con agitación y luego se recogieron los precipitados, se lavaron con EtOAc y se secaron a presión reducida a 50 °C para dar el compuesto del título (2,09 g).
- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,87 (1H, dq, J = 13,5, 6,7 Hz), 2,04-2,22 (1H, m), 2,92- 3,35 (6H, m), 3,99 (1H, sxt, J = 6,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,31 (2H, br s).

C) 3-bromo-5-(2-bromo-4-metilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol

- Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (128 mg) a una mezcla de 2-bromo-4-metil-1-vinilbenceno (150 mg) y dibromuro de hidroxycarbonimídico (232 mg) en EtOAc (3,05 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 7 horas. El precipitado se eliminó 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 dar el compuesto del título (216 mg).
- 25
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,34 (3H, s), 3,03 (1H, dd, J = 17,4, 7,6 Hz), 3,80 (1H, dd, J = 17,4, 11,0 Hz), 5,89 (1H, dd, J = 11,0, 7,7 Hz), 7,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,32-7,51 (2H, m).

D) N-[(3S)-1-[5-(2-Bromo-4-metilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]etanosulfonamida

Una mezcla de clorhidrato de 3-bromo-5-(2-bromo-4-metilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol (55 mg), N-

[(3S)-pirrolidin-3-il]etanosulfonamida (48,1 mg) y carbonato de sodio (91 mg) se agitaron a 130 °C durante 24 horas. La mezcla se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/EtOAc) para dar el

5 compuesto del título (62 mg).

MS: $[M+H]^+$ 416,0.

E) N-[(3S)-1-[5-(2',6'-Difluoro-5-metil[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]etanosulfonamida

10 Se añadieron tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (4,32 mg) y Pd2(dba)3 (4,28 mg) a una mezcla de N-[(3S)-1-[5-(2-bromo-4-metilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]etanosulfonamida (62,0 mg), ácido (2,6-difluorofenil)borónico (47,0 mg), fluoruro de potasio (17,3 mg) en THF (1,24 ml) y agua (0,248 ml). La mezcla se agitó a 140 °C durante 1 hora bajo irradiación con microondas. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (C18, fase

15 móvil: agua (que contiene bicarbonato de amonio 10 mM)/acetonitrilo). Luego se concentraron las fracciones deseadas para dar el compuesto del título (13,0 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (3H, td, J = 7,3, 1,1 Hz), 1,74-1,86 (1H, m), 2,08-2,13 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,80-3,29 (7H, m), 3,41 (1H, ddd, J = 12,4, 10,4, 6,5 Hz), 3,81-3,92 (1H, m), 5,03 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,07 (1H, s), 7,23 (2H, td, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,39 (1H,

20 d, J = 5,0 Hz), 7,47-7,60 (2H, m).

Ejemplo 11

N-[(3R)-4,4-difluoro-1-[(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida

25

A) 5-Metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-amina

Se añadieron tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (1,63 g) y Pd2(dba)3 (1,61 g) a una mezcla de 3-bromo-5-metilpiridin-2-amina (7,00 g), ácido (2,4,6-trifluorofenilo)borónico (9,87 g) y fluoruro de potasio (4,35 g) en THF (104 ml) y agua (20,8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó

30 a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se vertió en salmuera y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice NH y se concentró a presión reducida. El sólido se trituroó con IPE para dar el compuesto del título (9,15 g).

MS: $[M+H]^+$ 239,0.

B) 2-Cloro-5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridina

Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (7,95 g) en agua (5 ml) a una solución de
 5 5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-amina (9,15 g) en solución conc. acuosa de cloruro de
 hidrógeno (80 ml) a -10 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 10 minutos. Se añadió en
 porciones cloruro de cobre (I) (22,8 g) a la mezcla a -10 °C. La mezcla se agitó durante la noche
 a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y la mezcla resultante se extrajo
 con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y agua y se concentró a presión
 10 reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice
 (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (5,50 g).

MS: $[M+H]^+$ 257,9.

C) 2-etenil-5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridina

15 Se añadió $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (190 mg) a una mezcla de 2-cloro-5-metil-3-(2,4,6-
 trifluorofenil)piridina (400 mg), viniltrifluoroborato de potasio (475 mg), carbonato de potasio (429
 mg) en DME (8,63 ml) y agua (1,73 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 110 °C en
 una atmósfera de argón durante 2 horas bajo irradiación con microondas. La capa orgánica se
 separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en
 20 columna de gel de sílice NH (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (358 mg).

MS: $[M+H]^+$ 250,0.

D) 2-(3-Bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridina

25 Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (241 mg) a una mezcla de 2-etenil-5-metil-3-(2,4,6-
 trifluorofenil)piridina (358 mg) y dibromuro de hidroxycarbonimídico (437 mg) en EtOAc (5,75 ml)
 a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 75 °C durante la noche. El precipitado se eliminó
 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 dar el compuesto del título (293
 mg).

30 MS: $[M+H]^+$ 371,0.

E) 2-[(5S)-3-Bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridina

Se resolvió ópticamente 2-(3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-5-metil-3-(2,4,6-
 trifluorofenil)piridina (9,0 g) mediante SFC para dar el compuesto del título con un tiempo de

retención más corto (4,3 g).

Condición de separación quiral

Columna: CHIRALPAK IC (nombre comercial) (250 mm*50 mm, 10µm)

Fase móvil: CO₂/IPA incluido hidróxido de amonio al 0,1 % = 750/250 (v/v)

5 MS: [M+H]⁺ 371,0.

F) N-[(3R)-4,4-difluoro-1-[(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida

Una mezcla de 2-[(5S)-3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridina (1,10 g) y clorhidrato de N-[(3R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (1,40 g) en piridina (7,41 ml) se agitó en un tubo sellado a 135 °C durante 15 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) y mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (EtOAc/hexano). El residuo se cristalizó en EtOAc/hexano para dar el compuesto del título (667 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,15 (1H, dd, J = 15,7, 9,9 Hz), 3,24-3,32 (1H, m), 3,66-4,03 (4H, m), 4,33 (1H, dquin, J = 14,0, 8,9 Hz), 4,84 (1H, d, J = 9,8 Hz), 5,49 (1H, t, J = 9,1 Hz), 6,78 (2H, dtt, J = 17,3, 8,8, 2,3 Hz), 7,40-7,42 (1H, m), 8,53 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Ejemplo 12

20 N-[(3R)-1-{5-[1-(2,6-Difluorofenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida

A) 2-Bromo-1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-4-metil-1H-imidazol

Se añadió carbonato de potasio (1,72 g) a una solución de 2-bromo-4-metil-1H-imidazol (1,00 g) y 1,2,3-trifluoro-5-nitrobenceno (1,65 g) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. A la mezcla se le añadió agua y 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 para dar el compuesto del título (1,40 g) como una mezcla con el regioisómero.

30 MS: [M+H]⁺ 317,9.

B) 4-(2-Bromo-4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,5-difluoroanilina

Se añadió hierro (1,23 g) a una solución de 2-bromo-1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-4-metil-1H-imidazol (1,40 g, incluido el regioisómero) y una solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 M (2

ml) en EtOH (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. El precipitado se eliminó a través de Celite (nombre comercial). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (1,12 g).

MS: $[M+H]^+$ 287,9.

C) 2-Bromo-1-(2,6-difluorofenil)-4-metil-1H-imidazol

A una solución de nitrito de n-pentilo (1,03 ml) en THF (38,9 ml) se añadió 4-(2-bromo-4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,5-difluoroanilina (1,12 g) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Luego se añadió ácido hipofosfórico (2,13 ml) a la solución y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla resultante 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/hexano) para dar el compuesto del título (595 mg).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,28 (3H, s), 6,80 (1H, s), 7,09 (2H, t, $J = 8,3$ Hz), 7,46 (1H, quin, $J = 7,3$ Hz).

D) 1-(2,6-Difluorofenil)-4-metil-2-(prop-1-en-2-il)-1H-imidazol

Se añadió $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (93,0 mg) a una mezcla de 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)-4-metil-1H-imidazol (205 mg), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (191 mg), carbonato de potasio (235 mg) en DME (4 ml) y agua (0,800 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 110 °C en una atmósfera de argón durante 2 horas bajo irradiación con microondas. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (125 mg).

MS: $[M+H]^+$ 235,0.

E) 3-Bromo-5-[1-(2,6-difluorofenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol

Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (134 mg) a una solución de 1-(2,6-difluorofenil)-4-metil-2-(prop-1-en-2-il)-1H-imidazol (125 mg) y dibromuro hidroxicarbonimídico (216 mg) en EtOAc (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 5 horas. El precipitado se eliminó

por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (71,0 mg).

MS: $[M+H]^+$ 355,9.

5

F) N-[(3R)-1-{5-[1-(2,6-Difluorofenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida

Una mezcla de 3-bromo-5-[1-(2,6-difluorofenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol (71 mg), clorhidrato de N-[(3R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (70,8 mg) en piridina (0,498 ml) se agitó a 140 °C durante la noche. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) y mediante HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua (que contiene bicarbonato de amonio 10 mM)/acetonitrilo). Luego se concentraron las fracciones deseadas para dar el compuesto del título (46,3 mg).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,49 (3H, d, J = 2,3 Hz), 2,12 (3H, d, J = 0,8 Hz), 2,99 (3H, d, J = 0,6 Hz), 3,03-3,26 (2H, m), 3,43-3,91 (4H, m), 4,07-4,48 (1H, m), 6,97 (1H, dd, J = 1,7, 1,1 Hz), 7,18-7,37 (2H, m), 7,47-7,72 (1H, m), 7,95 (1H, dd, J = 9,1, 4,1 Hz).

Ejemplo 20

N-[(1s,3s)-3-({5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}oxi)ciclobutil]metanosulfonamida

A) 2-Cloro-3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridina

Se añadieron tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0,703 g) y $Pd_2(dba)_3$ (1,11 g) a una mezcla de 3-bromo-2-cloro-5-metilpiridina (5,00 g), ácido (2,6-difluorofenil)borónico (4,97 g) y fluoruro de potasio (2,81 g) en THF (67,3 ml) y agua (13,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se vertió en salmuera y la mezcla resultante 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 NH (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (5,55 g).

MS: $[M+H]^+$ 239,9.

B) 3-(2,6-Difluorofenil)-2-etenil-5-metilpiridina

Se añadió $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,562 g) a una mezcla de 2-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-5-

metilpiridina (1,10 g), viniltrifluoroborato de potasio (1,35 g), carbonato de potasio (1,27 g) en DME (17 ml) y agua (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 110 °C en una atmósfera de argón durante 3,5 horas bajo irradiación con microondas. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (6,10 g).

MS: $[M+H]^+$ 232,0.

C) 2-(3-Bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridina

Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (7,34 g) a una mezcla de 3-(2,6-difluorofenil)-2-etenil-5-metilpiridina (5,05 g) y dibromuro de hidroxycarbonimídico (8,86 g) en EtOAc (87 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. El precipitado se eliminó 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 dar el compuesto del título (6,37 g).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,41 (3H, s), 3,41 (1H, dd, J = 17,1, 11,0 Hz), 3,89 (1H, dd, J = 17,1, 9,0 Hz), 5,55-5,71 (1H, m), 6,95-7,09 (2H, m), 7,30-7,48 (2H, m), 8,57 (1H, d, J = 1,8 Hz).

D) [(1s,3s)-3-({5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}oxi)ciclobutil]carbamato de terc-butilo

A una solución de ((1s,3s)-3-hidroxyciclobutil)carbamato de terc-butilo (31,8 mg) en THF (0,5 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite, 6,80 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 2-(3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridina (40 mg) en THF (0,1 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a temperatura ambiente y la mezcla resultante 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) para dar el compuesto del título (29,4 mg).

MS: $[M+H]^+$ 460,1.

E) ácido (1s,3s)-3-({5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}oxi)ciclobutan-1-amina trifluoroacético

A una solución de [(1s,3s)-3-({5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}oxi)ciclobutil]carbamato de terc-butilo (29,4 mg) en tolueno (1 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión

reducida para dar el compuesto del título (30,3 mg).

MS: $[M+H-(TFA)]^+$ 360,1.

F) N-[(1s,3s)-3-({5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}oxi)ciclobutil]metanosulfonamida

A una mezcla enfriada (0 °C) de (1s,3s)-3-({5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}oxi)ciclobutan-1-amina ácido trifluoroacético (30,3 mg) y TEA (0,089 ml) en THF (1 ml) se añadió anhídrido metanosulfónico (14,5 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar la mezcla resultante, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (23,5 mg).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,06-2,15 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,94-3,12 (3H, m), 3,56-3,76 (2H, m), 4,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,60 (1H, t, J = 7,0 Hz), 5,52 (1H, t, J = 9,7 Hz), 6,95-7,05 (2H, m), 7,34-7,44 (2H, m), 8,56 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Ejemplo 22

N-[(3R)-1-({(5S)-5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il)etanosulfonamida

A) 2-[(5S)-3-Bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridina

2-(3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridina (253 mg) se resolvió ópticamente mediante HPLC. La fracción con un tiempo de retención más corto se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (111 mg).

Condición de separación quiral

Columna: CHIRALPAK IH (nombre comercial) (20 mmID*250 mmL, 5 μ m)

Fase móvil: Hexano/IPA = 800/200 (v/v)

MS (encontrado): 353,1, 355,1.

B) N-[(3R)-1-({(5S)-5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il)etanosulfonamida

Una mezcla de 2-[(5S)-3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridina (50,0 mg), clorhidrato de N-[(3R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]etanosulfonamida (71,0 mg) en piridina (0,354 ml) se agitó en un tubo sellado a 140 °C durante 15 horas. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). La fracción deseada se concentró a

presión reducida. El residuo se trituró con IPE para dar el compuesto del título (22,1 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,40 (3H, s), 3,09-3,21 (3H, m), 3,27 (1H, t, J = 9,6 Hz), 3,69-3,86 (3H, m), 3,91 (1H, dd, J = 9,9, 7,9 Hz), 4,11-4,41 (1H, m), 4,66 (1H, d, J = 9,5 Hz), 5,51 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,76-7,11 (2H, m), 7,29-7,47 (2H, m), 8,54 (1H, d, J = 2,0 Hz).

5

Ejemplo 23

N-[(1s,3s)-3-{5-[5-Metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}ciclobutil]metanosulfonamida

-

10 A) [(1s,3s)-3-{5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}ciclobutil]carbamato de terc-butilo

Una mezcla de ((1s,3s)-3-formilciclobutil)carbamato de terc-butilo (1,24 g), clorhidrato de hidroxilamina (0,388 ml) y piridina (1,01 ml) en EtOH (10 ml) y agua (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Una mezcla del residuo y NCS (0,831 g) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera tres veces, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el residuo. Se añadió TEA (0,380 ml) a una mezcla de 5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)-2-vinilpiridina (200 mg) y 339 mg del residuo en THF (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (355 mg).

25 MS: [M+H]⁺ 462,1.

B) N-[(1s,3s)-3-{5-[5-Metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}ciclobutil]metanosulfonamida

Una mezcla de [(1s,3s)-3-{5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}ciclobutil]carbamato de terc-butilo (355 mg) en TFA (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida. A una solución del residuo y TEA (0,537 ml) en THF (2 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (132 mg). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Luego se añadieron a la mezcla TEA (0,3 ml) y cloruro de metanosulfonilo (30,0 mg) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 10

minutos a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (265 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,14-2,28 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,63-2,78 (2H, m), 2,81-2,96 (4H, m), 3,10 (1H, dd, $J = 16,8, 10,7$ Hz), 3,53 (1H, dd, $J = 16,9, 7,9$ Hz), 3,96 (1H, sxt, $J = 8,2$ Hz),
 5 4,84-5,04 (1H, m), 5,45 (1H, dd, $J = 10,2, 8,7$ Hz), 6,64-6,90 (2H, m), 7,34-7,45 (1H, m), 8,52 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

Ejemplo 30

10 N-[(3S)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]-1-fluorociclopropano-1-sulfonamida

A) (3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)(1-fluorociclopropano-1-sulfonil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

15 A una solución de ((1-fluorociclopropil)sulfonil)carbamato de terc-butilo (479 mg), (R)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (374 mg) y trifenilfosfina (1,05 g) en tolueno (20 ml) se añadió DIAD 1,9 M en tolueno (2,63 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se vertió en 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
 20 en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (587 mg).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,39 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,61-1,83 (4H, m), 2,07-2,19 (1H, m), 2,20-2,33 (1H, m), 3,12-3,28 (1H, m), 3,36-3,59 (3H, m), 4,77-4,96 (1H, m).

B) Clorhidrato de 1-fluoro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]ciclopropano-1-sulfonamida

25 Se disolvió (3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)(1-fluorociclopropano-1-sulfonil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (587 mg) en cloruro de hidrógeno 4 M en CPME (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera seca durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se trituró con EtOAc y se filtró para dar el compuesto del título (364 mg).

30 RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,34-1,62 (4H, m), 1,89 (1H, td, $J = 13,6, 7,2$ Hz), 2,18 (1H, dq, $J = 13,6, 7,0$ Hz), 3,01 (1H, dd, $J = 12,0, 6,0$ Hz), 3,13-3,30 (2H, m), 3,35-3,46 (1H, m), 4,15 (1H, quin, $J = 6,4$ Hz), 8,26-8,72 (1H, m), 9,10 (2H, br s).

C) N-[(3S)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]-1-fluorociclopropano-1-sulfonamida

A una mezcla de 2-[(5S)-3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridina (43,3 mg) y DIPEA (0,143 ml) en NMP (0,50 ml) se añadió clorhidrato de 1-fluoro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]ciclopropano-1-sulfonamida (20 mg). La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla se inactivó con agua y la mezcla resultante 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 y NH, EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (18 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40-1,58 (4H, m), 1,82-1,93 (1H, m), 2,09-2,19 (1H, m), 2,36 (3H, s), 3,09 (1H, dd, J = 10,4, 5,5 Hz), 3,17-3,28 (3H, m), 3,45 (1H, dd, J = 10,4, 6,6 Hz), 3,70 (1H, dd, J = 15,6, 8,8 Hz), 4,03- 4,09 (1H, m), 5,21 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,19-7,29 (2H, m), 7,49-7,60 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,33 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo 39

N-[(3R)-1-{5-[5-Cloro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)

A) [6-cloro-5-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-3-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0,755 g) y Pd₂(dba)₃ (0,794 g) a una mezcla de (5-bromo-6-cloropiridin-3-il)carbamato de terc-butilo (5,34 g), ácido (2,4,6-trifluorofenil)borónico (3,66 g) y fluoruro de potasio (2,02 g) en THF (55 ml) y agua (11 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y la mezcla resultante 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 NH (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (5,58 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (9H, s), 6,59 (1H, s), 6,78 (2H, dd, J = 8,7, 7,3 Hz), 8,09 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,8 Hz).

B) [6-etenil-5-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-3-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (221 mg) a una mezcla de [6-cloro-5-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-3-il]carbamato de terc-butilo (648 mg), viniltrifluoroborato de potasio (532 mg), carbonato de potasio (749 mg) en DME (10 ml) y agua (2,00 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 110 °C en una atmósfera de argón durante 3,5 horas bajo irradiación con microondas. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice NH (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (510 mg).

MS: $[M+H]^+$ 351,0.

C) [6-(3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-5-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-3-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (489 mg) a una mezcla de [6-etenil-5-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-3-il]carbamato de terc-butilo (510 mg) y dibromuro de hidroxicarbonimídico (591 mg) en EtOAc (6,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. El precipitado se eliminó 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 dar el compuesto del título (577 mg).

MS: $[M+H]^+$ 472,0.

D) 2-(3-Bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-5-cloro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridina

Se añadió TFA (3 ml) a [6-(3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-5-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-3-il]carbamato de terc-butilo (577 mg) en un matraz a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió hasta obtener ácido clorhídrico conc. (5 ml). A la mezcla se añadió nitrito de sodio (253 mg) en agua (1 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió en porciones cloruro de cobre (I) (726 mg). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió EtOAc y agua y 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 cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (270 mg).

MS: $[M+H]^+$ 390,9.

E) N-[(3R)-1-{5-[5-Cloro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida

Una mezcla de 2-(3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-5-cloro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridina (100 mg), clorhidrato de N-[(3R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (121 mg) en piridina (0,638 ml) se agitó en un tubo sellado a 140 °C durante 15 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (95 mg).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,09 (3H, s), 3,12-3,41 (2H, m), 3,69-3,95 (4H, m), 4,34 (1H, dtd, J

= 13,3, 8,9, 4,3 Hz), 4,80-4,95 (1H, m), 5,49 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,63-7,05 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,53-8,79 (1H, m).

F) N-[(3R)-1-{5-[5-Cloro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)

N-[(3R)-1-{5-[5-Cloro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (77,5 mg) se resolvió ópticamente mediante HPLC. La fracción con un tiempo de retención más largo se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (40,2 mg).

10 Condición de separación quiral

Columna: CHIRALPAK IB-N5 (nombre comercial) (20 mmID*250 mmL, 5 µm)

Fase Móvil: Hexano/EtOH = 600/400 (v/v)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,09 (3H, s), 3,14-3,39 (2H, m), 3,64-3,98 (4H, m), 4,34 (1H, dt, J = 13,8, 8,9 Hz), 4,75 (1H, d, J = 9,8 Hz), 5,50 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,72-6,87 (2H, m), 7,59-7,64 (1H, m), 8,65 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 42

N-[(3R)-1-{5-[5-Cloro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]etanosulfonamida (isómero óptico)

20

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

A una solución de (R)-4-amino-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,13 g) y TEA (3,53 ml) en DME (20 ml) se le añadió cloruro de etanosulfonilo (0,675 ml) a 5 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C. 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 dar el compuesto del título (0,708 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9H, s), 3,06-3,26 (3H, m), 3,62-3,90 (2H, m), 3,91- 4,09 (1H, m), 4,12-4,36 (1H, m), 4,57 (1H, d, J = 9,8 Hz).

B) Clorhidrato de N-[(3R)-4,4-Difluoropirrolidin-3-il]etanosulfonamida

A una solución de (4R)-4-[(etanosulfonil)amino]-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (708 mg) en EtOAc (5,0 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M en EtOAc (10 ml) a temperatura

ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con EtOAc y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (513 mg).

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15-1,30 (3H, m), 2,98-3,16 (3H, m), 3,58-3,88 (3H, m), 4,23-4,52 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,15-9,77 (2H, m).

C) N-[(3R)-1-{5-[5-Cloro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]etanosulfonamida

10 Una mezcla de 2-(3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-5-cloro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridina (100 mg), clorhidrato de N-[(3R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]etanosulfonamida (128 mg) en piridina (0,638 ml) se agitó en un tubo sellado a 140 °C durante 15 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (115 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,97-3,44 (4H, m), 3,63-3,99 (4H, m), 4,22-4,44 (1H, m), 4,70 (1H, t, J = 10,6 Hz), 5,49 (1H, t, J = 8,7 Hz), 6,57-6,93 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,64 (1H, dd, J = 2,2, 1,5 Hz).

D) N-[(3R)-1-{5-[5-Cloro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]etanosulfonamida (isómero óptico)

20 N-[(3R)-1-{5-[5-Cloro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]etanosulfonamida (101 mg) se resolvió ópticamente mediante HPLC. La fracción con un tiempo de retención más largo se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con IPE para dar el compuesto del título (38,7 mg).

Condición de separación quiral

25 Columna: CHIRALPAK IB-N5 (nombre comercial) (20 mmID*250 mmL, 5 μm)

Fase Móvil: Hexano/Etanol=700/300 (v/v)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,04-3,35 (4H, m), 3,64-4,00 (4H, m), 4,21-4,42 (1H, m), 4,63 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,49 (1H, t, J = 8,7 Hz), 6,70-6,88 (2H, m), 7,58-7,64 (1H, m), 8,65 (1H, d, J = 2,3 Hz).

30

Ejemplo 49

N-[(3R)-1-{5-[5-Cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)

A) 5-Cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-amina

Una mezcla de 3-bromo-5-cloro-piridin-2-amina (15,0 g), ácido (2,6-difluorofenil)borónico (14,8 g), Pd₂(dba)₃ (3,31 g), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (3,15 g) y fluoruro de potasio (8,40 g) en THF (150 ml) y agua (30 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno.

- 5 La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla resultante 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 dar el compuesto del título (17,0 g).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,98 (2H, s), 7,16-7,24 (2H, m), 7,46-7,57 (2H, m), 8,03 (1H, d, J = 2,4 Hz).

B) 5-Cloro-3-(2,6-difluorofenil)-2-yodopiridina

A una mezcla de 5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-amina (8,50 g), diyodometano (37,8 g) y yoduro de cobre (I) (10,1 g) en THF (90 ml) se añadió nitrito de n-pentilo (8,28 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 5 horas. El sólido se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (6,70 g).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,26-7,32 (2H, m), 7,60-7,69 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,4 Hz).

20

C) 5-Cloro-3-(2,6-difluorofenil)-2-etenilpiridina

A una mezcla de 5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-2-yodopiridina (6,70 g), viniltrifluoroborato de potasio (5,11 g) y carbonato de potasio (5,27 g) en DME (100 ml) y agua (20 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2,33 g). La mezcla se agitó a 100 °C durante 14 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla resultante 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 dar el compuesto del título (3,20 g).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,46-5,51 (1H, m), 6,35-6,40 (1H, m), 6,41-6,48 (1H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,57 -7,66 (1H, m), 8,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,4 Hz).

30

D) 2-(3-Bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridina

A una solución de dibromuro de hidroxycarbonimídico (11,1 g) y 5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-2-etenilpiridina (6,90 g) en EtOAc (70 ml) se le añadió hidrogenocarbonato de sodio (9,21 g). La

mezcla se agitó a 60 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (8,50 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,62-3,75 (2H, m), 5,48-5,55 (1H, m), 7,30 (2H, q, J = 9,2 Hz),
 5 7,58-7,67 (1H, m), 8,17 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,84 (1H, d, J = 2,4 Hz).

E) 2-(3-Bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridina (isómero óptico)
 2-(3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridina (8,50 g) se resolvió
 ópticamente mediante SFC. La fracción con un tiempo de retención más largo se concentró a
 10 presión reducida para dar el compuesto del título (4,02 g).

Condición de separación quiral

Columna: CHIRALPAK AY (nombre comercial) (250 mm*50 mm, 10µm)

Fase móvil: CO₂/EtOH incluido hidróxido de amonio al 0,1 % = 850/150 (v/v)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,66-3,72 (2H, m), 5,48-5,54 (1H, m), 7,30 (2H, q, J = 9,2 Hz),
 15 7,58-7,67 (1H, m), 8,17 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,84 (1H, d, J = 2,4 Hz).

F) N-[(3R)-1-{5-[5-Cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-
 difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)

Una mezcla de 2-(3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridina
 20 (isómero óptico) (1,00 g), clorhidrato de N-[(3R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida
 (1,27 g) en piridina (9 ml) se agitó en un tubo sellado a 140 °C durante la noche. La mezcla se
 inactivó con agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se
 lavó con solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 M y salmuera, se secó sobre sulfato de
 magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante
 25 cromatografía en columna (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (671 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,99 (3H, s), 3,12-3,23 (1H, m), 3,27-3,37 (1H, m), 3,56-3,87 (4H,
 m), 4,23-4,42 (1H, m), 5,29 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,23-7,32 (2H, m), 7,55-7,66 (1H, m), 7,98 (1H, s),
 8,12 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,80 (1H, d, J = 2,4 Hz).

30 Ejemplo 50

N-[(3S)-1-{5-[2-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}]pirrolidin-3-
 il]metanosulfonamida

A) 2-(2-Cloro-5-metilfenil)-3,5-difluoropiridina

Una mezcla de ácido (2-cloro-5-metilfenil)borónico (527 mg), 2-bromo-3,5-difluoropiridina (500 mg), Pd(Ph₃P)₄ (149 mg) y carbonato de sodio (546 mg) en DME (10 ml) y agua (2,50 ml) se agitaron a 80 °C en una atmósfera de argón durante 3,5 horas. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa 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 dar el compuesto del título (544 mg).

MS: [M+H]⁺ 239,9.

B) 2-(2-Etenil-5-metilfenil)-3,5-difluoropiridina

- 10 Una mezcla de 2-(2-cloro-5-metilfenil)-3,5-difluoropiridina (540 mg), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,956 ml), Pd₂(dba)₃ (206 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (278 mg) y carbonato de sodio (478 mg) en tolueno (10 ml) y agua (2,3 mL) se calentó a 110 °C durante 8 horas bajo irradiación con microondas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica 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 dar el compuesto del título (504 mg).

MS: [M+H]⁺ 231,9.

20 C) 2-[2-(3-Bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-5-metilfenil]-3,5-difluoropiridina

- Una mezcla de 2-(2-etenil-5-metilfenil)-3,5-difluoropiridina (500 mg), dibromuro de hidroxycarbonimídico (877 mg) y carbonato de hidrógeno de sodio (727 mg) en EtOAc (7,5 ml) se agitó a 65 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 7 horas. El sólido se eliminó 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 dar el compuesto del título (617 mg).

MS: [M+H]⁺ 352,9.

D) N-[(3S)-1-{5-[2-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida

- 30 Una mezcla de 2-[2-(3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-5-metilfenil]-3,5-difluoropiridina (20,0 mg), clorhidrato de N-[(3S)-pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (28,4 mg) y DIPEA (0,099 ml) en NMP (0,35 ml) se agitó en un tubo sellado a 120 °C durante 6 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua (que contiene bicarbonato de amonio 10 mM)/acetonitrilo). La fracción deseada se recogió y se extrajo con EtOAc, 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 (3,2 mg).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,73-1,90 (1H, m), 2,03-2,17 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,85-2,92 (1H, m), 2,94 (3H, s), 2,99-3,08 (1H, m), 3,13-3,28 (3H, m), 3,38-3,49 (1H, m), 3,85-3,98 (1H, m), 5,15-5,25 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,31-7,39 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,08 (1H, td, $J = 9,4, 2,5$ Hz), 8,61 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

Ejemplo 59

N-[(3R)-1-{5-(Difluorometil)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)

A) 2-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]prop-2-en-1-ol

Se añadió Pd(dppf)Cl $_2$ •CH $_2$ Cl $_2$ (348 mg) a una mezcla de 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-ol (783 mg), 2-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridina (510 mg), carbonato de potasio (588 mg) en DME (12 ml) y agua (2,4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 110 °C en una atmósfera de argón durante 3 horas bajo irradiación con microondas. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (616 mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262,0.

B) {3-Bromo-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}metanol

Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (3,01 g) a una mezcla de 2-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]prop-2-en-1-ol (2,34 g) y dibromuro de hidroxycarbonimídico (3,63 g) en EtOAc (35,8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. El precipitado se eliminó 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 dar el compuesto del título (2,14 g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382,9.

C) 2-[3-Bromo-5-(difluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridina

Se añadió cloruro de oxalilo (0,110 ml) a una solución de DMSO (0,119 ml) en THF (4,18 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió {3-Bromo-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}metanol (160 mg)

en THF (5 ml). La mezcla se agitó a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió TEA (0,291 ml). La mezcla se agitó a -78°C a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla resultante 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 para dar el residuo. Se añadió DAST (0,089 ml) a una solución del residuo en CH₂Cl₂ (4 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante el fin de semana. La mezcla se inactivó con agua a temperatura ambiente y la mezcla resultante 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 dar el compuesto del título (76 mg).

MS: [M+H]⁺ 402,9.

- 15 D) N-[(3R)-1-{5-(Difluorometil)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida

Una mezcla de 2-[3-bromo-5-(difluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridina (76 mg), clorhidrato de N-[(3R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (89 mg) en piridina (0,47 ml) se agitó en un tubo sellado a 140 °C durante 15 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (41 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,39 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,13-3,29 (1H, m), 3,49-3,99 (5H, m), 4,30 (1H, dt, J = 14,1, 8,8 Hz), 4,76 (1H, dd, J = 9,8, 3,4 Hz), 5,68-6,32 (1H, m), 6,84-7,11 (2H, m), 7,30-7,43 (2H, m), 8,48 (1H, s).

25

- E) N-[(3R)-1-{5-(Difluorometil)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)

N-[(3R)-1-{5-(Difluorometil)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (40,2 mg) se resolvió ópticamente mediante HPLC.

- 30 La fracción con un tiempo de retención más corto se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (17,8 mg).

Condición de separación quiral

Columna: CHIRALPAK IG (nombre comercial) (20 mmID*250 mmL, 5 μm)

Fase Móvil: Hexano/EtOH = 500/500 (v/v)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,39 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,20 (1H, t, $J = 9,4$ Hz), 3,52 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 3,64 (2H, dd, $J = 19,0, 8,5$ Hz), 3,82 (1H, dd, $J = 10,7, 7,7$ Hz), 3,90-4,02 (1H, m), 4,25-4,42 (1H, m), 4,72 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 5,87-6,31 (1H, m), 6,91-7,06 (2H, m), 7,34-7,42 (2H, m), 8,46-8,52 (1H, m).

5

Ejemplo 64

N-(4,4-Difluoro-3-metil-1-((5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il)metanosulfonamida

10 A) 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4,4-difluoro-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo

A una solución de ácido 1-((benciloxi)carbonil)-4,4-difluoro-3-metilpirrolidin-3-carboxílico (161 mg) en t-BuOH (2 ml) se le añadieron TEA (0,150 ml) y DPPA (0,175 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (130 mg).

15 MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 393,1.

B) 3,3-difluoro-4-[(metanosulfonil)amino]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo

Una mezcla de 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4,4-difluoro-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo (130 mg) y cloruro de hidrógeno 4 M en CPME (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se combinó con THF (2 ml) y después se añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,136 ml) y TEA (0,391 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua y la mezcla resultante 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) para dar el compuesto del título (37,2 mg).

MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 371,0.

C) N-(4,4-Difluoro-3-metilpirrolidin-3-il)metanosulfonamida

30 En atmósfera de hidrógeno, se utilizó una mezcla de 3,3-difluoro-4-[(metanosulfonil)amino]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (45,6 mg), paladio sobre carbono al 10 % (10 mg) y MeOH (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se combinó con hidróxido de paladio sobre carbón al 20 % (10 mg) y MeOH (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una

atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (26,5 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,56 (3H, d, $J = 3,0$ Hz), 3,12 (3H, s), 3,15-3,51 (4H, m).

- 5 D) N-(4,4-Difluoro-3-metil-1-((5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il)metanosulfonamida

Una mezcla de 2-[(5S)-3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridina (45,9 mg), N-(4,4-difluoro-3-metilpirrolidin-3-il)metanosulfonamida (26,5 mg) y piridina (0,3 ml) se agitó en un tubo sellado a 140 °C durante la noche. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua (que contiene bicarbonato de amonio 10 mM)/acetonitrilo).
10 Luego se concentraron las fracciones deseadas para dar el compuesto del título (6,8 mg).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,51 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,03 (3H, d, $J = 1,9$ Hz), 3,22-3,31 (1H, m), 3,41- 3,51 (1H, m), 3,59-3,84 (4H, m), 5,27 (1H, t, $J = 9,6$ Hz), 7,28-7,44 (2H, m), 7,54-8,02 (2H, m), 8,54 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

15

Ejemplo 72

N-[(3R)-4,4-Difluoro-1-[5-[6-metoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-3-il]-4,5-dihidro-1,2 -oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida

- 20 A) 2-metoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridina

A una solución de 4-bromo-2-metoxipiridina (1,59 g) y ácido (2,4,6-trifluorofenil)borónico (2,97 g) en DME (20 ml) y agua (10,0 ml) se le añadió fluoruro de potasio (1,47 g), $\text{Pd}2(\text{dba})_3$ (0,581 g) y tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (0,491 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla
25 se inactivó con agua y la mezcla resultante 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) para dar el compuesto del título (1,67 g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 240,0.

30

- B) 5-Bromo-2-metoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridina

A una solución de 2-metoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridina (900 mg) en DMF (20 ml) se le añadió NBS (1,01 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 100 °C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua y la mezcla resultante 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) para dar el compuesto del título (300 mg).

MS: $[M+H]^+$ 317,9.

5

C) 5-etenil-2-metoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridina

La mezcla de 5-bromo-2-metoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridina (300 mg), viniltrifluoroborato de potasio (253 mg), carbonato de potasio (261 mg) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (116 mg) en DME (4 ml) y agua (1,00 ml) se calentó a 110 °C durante 2 horas bajo irradiación con microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla se le añadieron carbonato potásico (130 mg), viniltrifluoroborato potásico (126 mg) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (95 mg), y la mezcla se calentó a 120 °C durante 2 horas bajo irradiación con microondas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (223 mg).

10

MS: $[M+H]^+$ 265,9.

D) 5-(3-Bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-2-metoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridina

A una solución de 5-etenil-2-metoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridina (220 mg) y dibromuro de hidroxycarbonimídico (336 mg) en EtOAc (10 ml) se le añadió hidrogenocarbonato de sodio (279 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 horas a 70 °C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (226 mg).

20

RMN ^1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 3,24 (1H, dd, $J = 17,5, 9,6$ Hz), 3,59 (1H, dd, $J = 17,5, 11,5$ Hz), 3,91 (3H, s), 5,49 (1H, t, $J = 10,4$ Hz), 6,77-7,01 (1H, m), 7,27-7,49 (2H, m), 8,38 (1H, s).

E) N-[(3R)-4,4-Difluoro-1-{5-[6-metoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-3-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida

A una solución de 5-(3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-2-metoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridina (50 mg) y clorhidrato de N-[(3R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (45,8 mg) en NMP (0,5 ml) se añadió DIPEA (0,226 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 130 °C en un tubo sellado. Luego, el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua (que contiene bicarbonato de amonio 10 mM)/acetonitrilo) y las fracciones deseadas

30

se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (11 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,78-2,98 (1H, m), 3,07 (3H, s), 3,10-3,30 (2H, m), 3,62-3,87 (3H, m), 3,95-4,01 (3H, m), 4,22-4,43 (1H, m), 5,03-5,18 (1H, m), 5,25-5,41 (1H, m), 6,62 (1H, s), 6,75-6,90 (2H, m), 8,45 (1H, s).

Ejemplo 73

N-[1-((5S)-5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-3-(metoximetil)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)

A) 3-[(metanosulfonil)amino]-3-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

Una mezcla de 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (2,00 g) y cloruro de hidrógeno 4 M en CPME (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la evaporación, a una mezcla del residuo y TEA (1,53 ml) en THF (20 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,637 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 30 minutos. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C y la mezcla resultante 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) para dar el compuesto del título (1,61 g).

MS: [M+H]⁺ 365,0.

B) N-[1-((5S)-5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-3-(metoximetil)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida

En atmósfera de hidrógeno, una mezcla de 3-[(metanosulfonil)amino]-3-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (1,61 g) y 10 % de paladio sobre carbón (1 g) en MeOH (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Una mezcla de 83,0 mg del residuo y 2-[(5S)-3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridina (70,0 mg) en NMP (0,6 ml) se agitó en un tubo sellado a 120 °C durante 6 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano y MeOH/EtOAc) para dar el compuesto del título (75,7 mg).

MS: [M+H]⁺ 481,1

C) N-[1-((5S)-5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-3-

(metoximetil)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)

N-[1-{(5S)-5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-3-

(metoximetil)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (100 mg) se resolvió ópticamente mediante HPLC.

La fracción con un tiempo de retención más largo se concentró a presión reducida para dar el

5 compuesto del título (48,2 mg).

Condición de separación quiral

Columna: CHIRALPAK IC (nombre comercial) (20 mmID*250 mmL, 5 µm)

Fase Móvil: Hexano/EtOH = 250/750 (v/v)

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,90-2,04 (1H, m), 2,06-2,17 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,13-3,37 (7H, m), 3,44 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,49 (2H, d, J = 1,1 Hz), 3,66 (1H, dd, J = 15,4, 8,7 Hz), 5,21 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,24 (2H, q, J = 8,9 Hz), 7,33 (1H, s), 7,48-7,59 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1,5Hz)

Ejemplo 82

15 1-fluoro-N-[(3R,4S)-4-fluoro-1-{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida

A) [(3R,4S)-4-fluoro-1-{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]carbamato de bencilo

20 Una mezcla de 2-[(5S)-3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridina (250 mg), DIPEA (1,18 ml), hidrocloreuro de ((3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)carbamato de bencilo (278 mg) en NMP (2,0 ml) se agitó en un tubo sellado a 140 °C durante la noche. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (138 mg).

25 MS: [M+H]⁺ 529,1.

B) (3R,4S)-4-fluoro-1-{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-amina

30 A una mezcla de [(3R,4S)-4-fluoro-1-{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]carbamato de bencilo (137 mg) en EtOH (2 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10 % (20 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se quitó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (98 mg).

MS: [M+H]⁺ 395,0.

C) 1-Fluoro-N-[(3R,4S)-4-fluoro-1-[(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida

A una solución agitada de (3R,4S)-4-fluoro-1-[(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-amina (30 mg) y DIPEA (0,027 ml) en THF (2 ml) se añadió
 5 cloruro de fluorometanosulfonilo (12,1 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se inactivó con agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua (que contiene
 10 bicarbonato de amonio 10 mM)/acetonitrilo) y mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (18,5 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (3H, s), 3,11-3,24 (1H, m), 3,26-3,37 (1H, m), 3,58-3,77 (2H, m), 3,78-3,93 (2H, m), 4,18-4,36 (1H, m), 5,02-5,16 (2H, m), 5,17-5,27 (2H, m), 5,49 (1H, t, J = 9,3 Hz), 6,70-6,85 (2H, m), 7,39-7,46 (1H, m), 8,50-8,57 (1H, m).

15

Ejemplo 99

N-[(3S)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]-1-fluoroetano-1-sulfonamida

20 A) (3S)-3-[(Etanosulfonilo)[(4-metoxifenil)metil]amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo
 Se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (3,90 ml) a una suspensión de (3S)-3-[(etanosulfonil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (6,67 g) y carbonato de potasio (9,93 g) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La
 25 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 NH (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (9,55 g).

MS: [M+Na]⁺ 421,1.

30 B) (3S)-3-[(1-fluoroetanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo
 Se añadió gota a gota n-butil-litio (1,6 M en hexano, 17,3 ml) a una solución de (3S)-3-[(etanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,0 g) en THF (50 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla una solución de N-fluorobis(fenilsulfonil)amina (8,70 g) en THF (10 ml) y

la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y la mezcla resultante 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) y mediante HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua (que contiene bicarbonato de amonio 10 mM)/acetonitrilo). Luego se concentraron las fracciones deseadas para dar el compuesto del título (1,60 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 (9H, s), 1,53-1,70 (3H, m), 1,84-3,70 (6H, m), 3,74 (3H, s), 4,31-4,50 (3H, m), 5,67-5,96 (1H, m), 6,88-6,96 (2H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,3 Hz).

C) 1-Fluoro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]etano-1-sulfonamida

Una mezcla de (3S)-3-[(1-fluoroetanosulfonil)[(4-metoxifenil)metil]amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,58 g), TFA (20 ml) y agua (1,00 ml) se agitó a 60 °C durante el fin de semana. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (340 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,51-1,65 (3H, m), 1,71-1,83 (1H, m), 2,03-2,16 (1H, m), 2,85 (1H, td, J = 12,3, 5,7 Hz), 2,97-3,17 (2H, m), 3,24 (1H, ddd, J = 11,6, 7,0, 4,2 Hz), 3,94-4,02 (1H, m), 4,89-6,48 (2H, m), 5,51-5,72 (1H, m).

D) N-[(3S)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]-1-fluoroetano-1-sulfonamida

Una mezcla de 2-[(5S)-3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridina (50 mg), 1-fluoro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]etano-1-sulfonamida (50,0 mg) y DIPEA (0,247 ml) en NMP (0,4 ml) se agitó en un tubo sellado a 120 °C durante 6 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (18,0 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,62-1,75 (3H, m), 1,97-2,12 (2H, m), 2,14-2,27 (1H, m), 2,38 (3H, s), 3,16 (1H, dd, J = 15,6, 9,6 Hz), 3,27-3,40 (2H, m), 3,42-3,59 (2H, m), 3,74 (1H, ddd, J = 15,7, 8,9, 3,2 Hz), 4,12-4,23 (1H, m), 5,11-6,38 (2H, m), 6,93-7,07 (2H, m), 7,30-7,44 (2H, m), 8,50 (1H, dd, J = 4,1, 1,9 Hz).

Ejemplo 107

Isómero óptico de 1-fluoro-N-[(3R,4S)-4-fluoro-1-[(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]ciclopropano-1-sulfonamida o 1-fluoro-N-[(3S,4R)-4-

fluoro-1-[(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]ciclopropano-1-sulfonamida

A) (3S,4S)-3-fluoro-4-[(trifluorometanosulfonil)oxi]pirrolidina-1-carboxilato de rac-terc-butilo

- 5 A una mezcla de (3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de rac-terc-butilo (528 mg), piridina (0,6 ml) y acetonitrilo (10 ml) se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,6 ml) a -10 °C, y la mezcla se agitó a -10 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, 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) para dar el compuesto del título (833 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,41 (9H, s), 3,46-3,89 (4H, m), 5,39-5,64 (1H, m), 5,70-5,86 (1H, m).

- 15 B) 1-Fluorociclopropano-1-sulfonamida

Una mezcla de ((1-fluorociclopropil)sulfonil)carbamato de terc-butilo (893 mg) y TFA (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (580 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30-1,56 (4H, m), 7,51 (2H, s).

20

C) (3S,4R)-3-fluoro-4-[(1-fluorociclopropano-1-sulfonil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de rac-terc-butilo

- A una solución de 1-fluorociclopropano-1-sulfonamida (575 mg) y DMF (9 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite, 179 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota una solución de (3S,4S)-3-fluoro-4-[(trifluorometanosulfonil)oxi]pirrolidina-1-carboxilato de rac-terc-butilo (1,23 g) en DMF (3 ml) a 0 °C, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se inactivó con solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, 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) para dar el compuesto del título (0,575 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32-1,63 (13H, m), 3,13 (1H, td, J = 10,1, 3,6 Hz), 3,41-3,49 (1H, m), 3,53-3,69 (2H, m), 4,08-4,34 (1H, m), 4,84-5,16 (1H, m), 8,49 (1H, d, J = 8,7 Hz).

D) clorhidrato de rac-1-fluoro-N-((3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)ciclopropano-1-sulfonamida

Una mezcla de (3S,4R)-3-fluoro-4-[(1-fluorociclopropano-1-sulfonyl)amino]pirrolidina-1-carboxilato de rac-terc-butilo (575 mg), cloruro de hidrógeno 4 M en CPME (4,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el sólido se recogió mediante filtración y se lavó con IPE/EtOAc para dar el compuesto del título (411 mg).
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,39-1,66 (4H, m), 3,04 (1H, t, J = 11,3 Hz), 3,43-3,67 (3H, m), 4,16-4,43 (1H, m), 4,99-5,26 (1H, m), 8,69 (1H, br), 9,43 (2H, br s).

E) Isómero óptico de 1-fluoro-N-[(3R,4S)-4-fluoro-1-[(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]ciclopropano-1-sulfonamida o 1-fluoro-N-[(3S,4R)-4-fluoro-1-[(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]ciclopropano-1-sulfonamida

Una mezcla de 2-[(5S)-3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridina (59,2 mg), clorhidrato de rac-1-fluoro-N-((3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)ciclopropano-1-sulfonamida (62,2 mg), carbonato de cesio (144 mg) y t-BuOH (0,8 mL) se agitó a 140 °C durante 5 horas en un tubo sellado. La mezcla se inactivó con solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, 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). La fracción deseada se concentró a presión reducida. El residuo se solidificó mediante IPE para dar el compuesto del título (19,1 mg).
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40-1,63 (4H, m), 2,36 (3H, s), 3,13-3,27 (2H, m), 3,42-3,79 (4H, m), 4,10-4,35 (1H, m), 4,94-5,19 (1H, m), 5,25 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,27-7,42 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,49-8,61 (2H, m).

Ejemplo 109

N-[(3R)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida

A) 2-Cloro-3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridina

Se añadieron tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0,414 g) y Pd₂(dba)₃ (0,653 g) a una mezcla de 3-bromo-2-cloro-5-fluoropiridina (3,00 g), ácido (2,6-difluorofenil)borónico (2,93 g) y fluoruro de potasio (1,66 g) en THF (39,6 ml) y agua (7,92 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en salmuera y la mezcla resultante 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 NH (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (3,11 g).

MS: $[M+H]^+$ 243,9.

5

B) 2-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]prop-2-en-1-ol

Se añadió Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (0,654 g) a una mezcla de 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-ol (1,96 g), 2-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridina (1,30 g), carbonato de potasio (2,21 g) en DME (15 ml) y agua (3,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 120 °C en una atmósfera de argón durante 10 horas bajo irradiación con microondas. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, y el material insoluble se eliminó a través de Celite (nombre comercial). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se pasó 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 dar el compuesto del título (0,850 g).

10

MS: $[M+H]^+$ 266,0.

C) {3-Bromo-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}metanol

Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (1,77 g) a una mezcla de 2-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]prop-2-en-1-ol (1,40 g) y dibromuro de hidroxycarbonimídico (2,14 g) en EtOAc (21,1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. El precipitado se eliminó 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 dar el compuesto del título (0,871 g).

20

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,10 (1H, dd, J = 7,7, 7,0 Hz), 3,37-3,61 (1H, m), 3,66-3,86 (2H, m), 4,14-4,16 (1H, m), 6,72-7,12 (2H, m), 7,30-7,48 (2H, m), 8,48 (1H, d, J = 2,6 Hz).

D) 2-[3-Bromo-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridina

30 Se añadió DAST (0,743 ml) a una solución de {3-bromo-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}metanol (871 mg) en CH₂Cl₂ (15 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Se añadió DAST (0,149 ml) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla

se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y la mezcla resultante 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 dar el

5 compuesto del título (580 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,52-3,67 (1H, m), 3,71-3,95 (1H, m), 4,58-5,11 (2H, m), 6,80-7,09 (2H, m), 7,30-7,54 (2H, m), 8,49 (1H, d, J = 2,6 Hz).

E) 2-[(5S)-3-Bromo-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridina

10 Se resolvió ópticamente 2-[3-bromo-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridina (6,00 g) por SFC. La fracción con un tiempo de retención más largo se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,78 g).

Condición de separación quiral

Columna: CHIRALCEL OJ (nombre comercial) (250 mm*50 mm, 10µm)

15 Fase móvil: CO₂/EtOH incluido hidróxido de amonio al 0,1 % = 850/150 (v/v)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,51-3,57 (1H, m), 3,64-3,71 (1H, m), 4,76-4,86 (1H, m), 4,87-4,97 (1H, m), 7,14 -7,22 (2H, m), 7,50-7,59 (1H, m), 7,96 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,8 Hz).

20 F) (4R)-3,3-difluoro-4-[(metanosulfonyl)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de (R)-4-amino-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,65 g), TEA (3,10 ml) y THF (35 ml) se añadió una solución de anhídrido metanosulfónico (1,94 g) en THF (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante la noche.

A la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio a 0

25 °C y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (1,63 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,41 (9H, s), 2,99 (3H, s), 3,08-3,19 (1H, m), 3,60-3,76 (2H, m),

30 3,76-3,85 (1H, m), 4,23-4,44 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 9,0 Hz).

G) Clorhidrato de N-[(3R)-4,4-Difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida

Una mezcla de (4R)-3,3-difluoro-4-[(metanosulfonyl)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,62 g) y cloruro de hidrógeno 4 M en EtOAc (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1

hora. Luego, el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadió una mezcla de EtOAc/hexano (1/1). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con EtOAc/hexano (1/1) para dar el compuesto del título (1,07 g).

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,02 (3H, s), 3,06-3,18 (1H, m), 3,68-3,82 (3H, m), 4,35-4,49 (1H, m), 8,11 (1H, d, J = 9,2 Hz), 9,81 (2H, br s).

H) N-[(3R)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida

10 Una mezcla de 2-[(5S)-3-bromo-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridina (1,70 g), clorhidrato de N-[(3R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (2,07 g) y piridina (10,9 ml) se agitó en un tubo sellado a 135 °C durante la noche. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) y mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (EtOAc/hexano). El residuo se cristalizó en EtOAc/hexano para dar el compuesto del título (924 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,07 (3H, s), 3,12-3,19 (1H, m), 3,46 (1H, dd, J = 16,4, 0,9 Hz), 3,54-3,71 (3H, m), 3,77 (1H, dd, J = 9,9, 8,3 Hz), 4,15-4,39 (1H, m), 4,58-4,89 (3H, m), 6,91-7,06 (2H, m), 7,28-7,38 (2H, m), 8,49 (1H, d, J = 2,8 Hz).

Ejemplo 131

20 N-[(3R)-1-[5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(metoximetil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida

A) 2-[3-Bromo-5-(metoximetil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridina

25 A una solución de {3-bromo-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}metanol (150 mg) y N,N,N',N'-tetrametil-1,8-naftalenodiamina (415 mg) en EtOAc (5 ml) se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (229 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró, inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante 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 NH (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (134 mg).

MS: [M+H]⁺ 400,9.

B) N-[(3R)-1-[5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(metoximetil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-

il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida

Una mezcla de 2-[3-bromo-5-(metoximetil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridina (30,0 mg), clorhidrato de N-[(3R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (35,4 mg) en piridina (0,25 ml) se agitó en un tubo sellado a 140 °C durante 6 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua (que contiene bicarbonato de amonio 10 mM)/acetonitrilo). Luego se concentraron las fracciones deseadas para dar el compuesto del título (23,6 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,98 (3H, s), 3,00-3,10 (1H, m), 3,18-3,23 (3H, m), 3,36-3,74 (7H, m), 4,20-4,37 (1H, m), 7,08-7,19 (2H, m), 7,42-7,53 (1H, m), 7,76-7,82 (1H, m), 7,93 (1H, br s), 8,69 (1H, dd, J = 2,8, 1,5 Hz).

Ejemplo 147

N-[(3R)-4,4-Difluoro-1-{5-(fluorometil)-5-[5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)

A) 5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-amina

Se añadieron tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0,304 g) y Pd₂(dba)₃ (0,301 g) a una mezcla de 3-bromo-5-fluoropiridin-2-amina (2,00 g), ácido (2,4,6-trifluorofenil)borónico (3,32 g) y fluoruro de potasio (1,22 g) en THF (29,1 ml) y agua (5,82 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se vertió en salmuera y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice NH y se concentró a presión reducida. El sólido se trituró con IPE para dar el compuesto del título (1,81 g).

MS: [M+H]⁺ 242,9.

B) 5-Fluoro-2-yodo-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridina

A una mezcla agitada de 5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-amina (1,70 g), diyodometano (4,52 ml), yoduro de cobre (I) (2,01 g) en THF (35 ml) se añadió nitrito de n-pentilo (3,73 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 5 horas. El sólido se eliminó 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 dar el compuesto del título (1,58 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,76-6,87 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J = 8,2, 3,0 Hz), 8,37 (1H, d, J =

3,0 Hz).

C) 2-[5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]prop-2-en-1-ol

Una mezcla de 5-fluoro-2-yodo-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridina (900 mg), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-ol (704 mg), carbonato de potasio (1,06 g), PdCl₂(dppf) (187 mg),
 5 DME (15 ml) y agua (3,00 ml) se calentó a 110 °C durante 1 hora bajo irradiación con microondas. La mezcla se inactivó con agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y 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) para dar el
 10 compuesto del título (546 mg).

MS: [M+H]⁺ 283,9.

D) {3-Bromo-5-[5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}metanol

Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (485 mg) a una mezcla de 2-[5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]prop-2-en-1-ol (545 mg) y dibromuro de hidroxycarbonimídico (781 mg) en
 15 EtOAc (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 75 °C durante la noche. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (586 mg).

20 MS: [M+H]⁺ 404,9.

E) 2-[3-Bromo-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridina

Se añadió DAST (0,477 ml) a una solución de {3-bromo-5-[5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}metanol (585 mg) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó
 25 gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y la mezcla resultante 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
 30 gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (375 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,57-3,83 (2H, m), 4,62-4,94 (2H, m), 6,73-6,85 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,3, 2,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,8 Hz).

F) 2-[3-Bromo-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridina

(isómero óptico)

Se resolvió ópticamente 2-[3-Bromo-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridina (4,00 g) por SFC. La fracción deseada con un tiempo de retención más corto se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,74 g).

5 Condición de separación quiral

Columna: CHIRALPAK IG (nombre comercial) (250 mm*50 mm, 10µm)

Fase móvil: CO₂/MeOH incluido hidróxido de amonio al 0,1 % = 900/100 (v/v)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,47-3,55 (1H, m), 3,66-3,74 (1H, m), 4,76-4,86 (1H, m), 4,88-4,98 (1H, m), 7,28 -7,36 (2H, m), 7,99 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 8,76 (1H, d, J = 2,8 Hz).

10

G) N-[(3R)-4,4-Difluoro-1-{5-(fluorometil)-5-[5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)

Una mezcla de 2-[3-bromo-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridina (isómero óptico) (90,0 mg), clorhidrato de N-[(3R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (105 mg) y piridina (0,553 ml) se agitó en un tubo sellado a 135 °C durante la noche. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). El residuo se trituró con IPE/EtOAc para dar el compuesto del título (38,4 mg).

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,07 (3H, s), 3,13-3,23 (1H, m), 3,47 (1H, dd, J = 16,4, 0,9 Hz), 3,58-3,71 (3H, m), 3,80 (1H, dd, J = 9,9, 8,2 Hz), 4,19-4,36 (1H, m), 4,56-4,68 (1H, m), 4,69-4,77 (2H, m), 6,66-6,82 (2H, m), 7,28 (1H, dd, J = 8,4, 2,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,7 Hz).

20

Ejemplo 149

N-[(3R)-1-{(5S)-5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]-1-fluorometanosulfonamida

25

A) (4R)-3,3-difluoro-4-[(fluorometanosulfonil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (R)-4-amino-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg) en piridina (4 ml) se le añadió gota a gota cloruro de fluorometanosulfonilo (179 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se inactivó con agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 M 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) para dar el compuesto del título (321 mg).

30

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (9H, s), 3,20-3,33 (1H, m), 3,60-3,91 (2H, m), 3,92-4,07 (1H,

m), 4,19-4,41 (1H, m), 5,08 (1H, s), 5,23 (1H, s), 5,31 (1H, s).

B) Clorhidrato de N-[(3R)-4,4-Difluoropirrolidin-3-il]-1-fluorometanosulfonamida

A una solución de (4R)-3,3-difluoro-4-[(fluorometanosulfonyl)amino]pirrolidina-1-carboxilato de
5 terc-butilo (321 mg) en EtOAc (5 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M en EtOAc (5 ml). La
mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió
por filtración y se lavó con EtOAc para dar el compuesto del título (217 mg).

RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,05-3,23 (1H, m), 3,61-3,89 (3H, m), 4,29-4,58 (1H, m), 5,17-
5,70 (2H, m), 8,45 -9,13 (1H, m), 9,95 (2H, s).

10

C) N-[(3R)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-
oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]-1-fluorometanosulfonamida

Una mezcla de 2-[(5S)-3-bromo-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-3-(2,6-difluorofenil)-5-
15 fluoropiridina (50,0 mg), clorhidrato de N-[(3R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]-1-
fluorometanosulfonamida (49,1 mg) en piridina (0,40 ml) se agitó en un tubo sellado a 140 °C
durante la noche. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH
(MeOH/EtOAc) y mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar
el compuesto del título (23,0 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,15-3,27 (1H, m), 3,41-3,78 (5H, m), 4,18-4,38 (1H, m), 4,59-4,73
20 (1H, m), 4,76-4,89 (1H, m), 5,06 (1H, s), 5,21 (1H, s), 5,37-5,54 (1H, m), 6,91-7,04 (2H, m), 7,29-
7,44 (2H, m), 8,49 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo 154

N-[(3R)-1-{5-[2-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-4-metilfenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-
25 difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida

A) 3-Bromo-5-(2-bromo-6-fluoro-4-metilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol

Se añadió dibromuro de hidroxycarbonimídico (943 mg) a una mezcla de 1-bromo-3-fluoro-5-metil-
2-vinilbenceno (500 mg), hidrogenocarbonato de sodio (1,56 g) y EtOAc (10 ml) a temperatura
30 ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 horas. El precipitado se eliminó 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 dar el compuesto del título (793 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,32 (3H, s), 3,40 (1H, td, J = 8,8, 1,2 Hz), 3,80 (1H, ddd, J =
17,6, 12,2, 2,3 Hz), 6,02-6,10 (1H, m), 7,19 (1H, dt, J = 11,9, 0,7 Hz), 7,40 (1H, s).

B) N-[(3R)-1-[5-(2-Bromo-6-fluoro-4-metilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida

Se añadió clorhidrato de N-[(3R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (492 mg) a una
 5 solución de 3-bromo-5-(2-bromo-6-fluoro-4-metilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol (500 mg) en piridina (3,71 ml). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 140 °C durante la noche. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y la mezcla resultante 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
 10 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (309 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,31 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,15-3,29 (2H, m), 3,39-3,56 (1H, m), 3,68-3,90 (3H, m), 4,25-4,46 (1H, m), 5,79 (1H, t, J = 10,3 Hz), 7,14 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,37 (1H, s), 7,99 (1H, dd, J = 9,1, 4,2 Hz).

15

C) N-[(3R)-1-{5-[2-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-4-metilfenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida

Se añadió hexa-n-butilditina (0,391 ml) a una mezcla de 2-bromo-3,5-difluoropiridina (100 mg), triciclohexilfosfina (14,5 mg) y Pd₂(dba)₃ (47,2 mg) en DME (1,5 ml) a temperatura ambiente. La
 20 mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró directamente a través de Celite (nombre comercial) con EtOAc. El filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DMF (1,5 ml) y se añadió a un matraz que contenía N-[(3R)-1-[5-(2-bromo-6-fluoro-4-metilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (25,0 mg) y Pd(Ph₃P)₄ (12,7
 25 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 110 °C durante 6 horas en atmósfera de argón. La mezcla se filtró a través de Celite (nombre comercial), el filtrado se diluyó con agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Posteriormente, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua (que contiene
 30 bicarbonato de amonio 10 mM)/acetonitrilo) y mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (5,0 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,36 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,08-3,27 (2H, m), 3,35-3,46 (1H, m), 3,53-3,83 (3H, m), 4,24-4,41 (1H, m), 5,18-5,32 (1H, m), 7,02 (1H, s), 7,23 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,98 (1H, s), 8,07 (1H, td, J = 9,3, 1,7 Hz), 8,58 (1H, t, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 164

Isómero óptico de N-((3R,4S)-4-fluoro-4-metil-1-[(5S)-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il)metanosulfonamida o N-((3S,4R)-4-fluoro-4-metil-1-[(5S)-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il)metanosulfonamida o N-((3R,4S)-4-fluoro-4-metil-1-[(5R)-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il)metanosulfonamida o N-((3S,4R)-4-fluoro-4-metil-1-[(5R)-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidina-3-il)metanosulfonamida

- 10 A) 4-((terc-butoxicarbonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-2-fluoro-3-hidroxi-2-metilbutanoato de etilo
- En una atmósfera de argón, a una solución de diisopropilamina (15,8 g) en THF (150 ml) se le añadió gota a gota n-butilitio (1,6 M en hexano, 97 ml) a 0 °C, después de lo cual la mezcla se agitó durante 15 minutos. Luego se enfrió la mezcla a -78 °C, después de lo cual se añadió gota a gota una solución de 2-fluoropropanoato de etilo (15,6 g) en THF (50 ml) a la misma
- 15 temperatura. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de (4-metoxibencil)(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (14,5 g) en THF (50 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora, después de lo cual se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa
- 20 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) para dar el compuesto del título (13,3 g).

MS: [M+Na]⁺ 422,2.

- 25 B) rac-(3R,4S)-3-Fluoro-4-hidroxi-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-metilpirrolidin-2-ona
- Una mezcla de 4-((terc-butoxicarbonil)[(4-metoxifenil)metil]amino)-2-fluoro-3-hidroxi-2-metilbutanoato de etilo (13,3 g) y cloruro de hidrógeno 4 M en EtOAc (130 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida. Una mezcla del residuo, DIPEA (17,5 ml) y EtOH (400 ml) se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se
- 30 concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (2,22 g).

MS: [M+H]⁺ 254,1.

C) rac-(3R,4R)-4-Azido-3-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-metilpirrolidin-2-ona

En atmósfera de argón, a una solución de rac-(3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxi-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-metilpirrolidin-2-ona (8,73 g) y piridina (13,9 ml) en acetonitrilo (150 ml) se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (14,6 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con agua y la mezcla resultante 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. Una mezcla del residuo, azida de tetra-n-butilamonio (30,6 g) y acetonitrilo (150 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua a temperatura ambiente y la mezcla resultante 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) para dar el compuesto del título (8,80 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35-1,61 (3H, m), 3,08 (1H, ddd, J = 10,7, 4,0, 1,1 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 10,9, 6,0 Hz), 3,74 (3H, s), 4,20-4,37 (2H, m), 4,39-4,61 (1H, m), 6,85-6,99 (2H, m), 7,08-7,21 (2H, m).

D) rac-(3R,4R)-4-Amino-3-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-metilpirrolidin-2-ona

En atmósfera de hidrógeno, una mezcla de rac-(3R,4R)-4-azido-3-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-metilpirrolidin-2-ona (8,80 g) y paladio al 10 % sobre carbono (880 mg) en MeOH (90 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El catalizador se quitó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (7,80 g).

MS: [M+H]⁺ 253,1.

E) rac-N-[(3R,4R)-4-Fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-5-oxopirrolidin-3-il]metanosulfonamida

A una solución de rac-(3R,4R)-4-amino-3-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-metilpirrolidin-2-ona (7,80 g) en THF (80 ml) se le añadió anhídrido metanosulfónico (8,08 g) y TEA (8,62 ml) a 0 °C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (8,60 g).

MS: [M+H]⁺ 331,1.

F) rel-N-[(3R,4R)-4-Fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-5-oxopirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)

rac-N-[(3R,4R)-4-Fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-5-oxopirrolidin-3-il]metanosulfonamida

(10 g) se resolvió ópticamente mediante SFC. La fracción deseada con un tiempo de retención más largo se concentró al vacío para dar el compuesto del título (4,77 g).

Condición de separación quiral

Columna: CHIRALPAK AY (nombre comercial) (250×30 mm ID, 10 µm)

5 Fase móvil: CO₂/EtOH =750/250 (v/v)

MS: [M+H]⁺ 331,1.

G) rel-N-[(3R,4S)-4-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metilpirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)

10 A una solución de rel-N-[(3R,4R)-4-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-5-oxopirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico) (1,00 g) en THF (10 ml) se añadió complejo de sulfuro de dimetilo de borano en THF (1,9 M, 7,97 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente después de lo cual se añadieron gota a gota MeOH (10 ml) y solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (10

15 ml). La mezcla se agitó a 65 °C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y salmuera y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se lavó con EtOAc/hexano (1/1) para dar el compuesto del título (653 mg).

20 MS: [M+H]⁺ 317,0.

H) rel-N-[(3R,4S)-4-fluoro-4-metilpirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)

En atmósfera de hidrógeno, una mezcla de rel-N-[(3R,4S)-4-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metilpirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico) (653 mg) y paladio sobre carbón al 10 %

25 (439 mg) en THF (40 ml) y MeOH (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con hexano/EtOAc (1/4) para dar el compuesto del título (350 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28-1,44 (3H, m), 2,59-2,70 (1H, m), 2,87-2,96 (4H, m), 2,98-3,02 (1H, m), 3,07 -3,18 (1H, m), 3,23-3,60 (2H, m), 7,03-7,39 (1H, m).

30

I) 2-etenil-2',3,5,6'-tetrafluoro-1,1'-bifenilo

Una mezcla de 1-bromo-3,5-difluoro-2-vinilbenceno (0,816 ml), 2-(2,6-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,52 g), carbonato de cesio (6,84 g), cloruro de cobre (I) (0,520 g), Pd(OAc)₂ (0,059 g) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0,431 g) en DMF (27 ml)

se agitó a 100 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua dos veces y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (0,500 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,42 (1H, dt, J = 11,8, 1,6 Hz), 5,55 (1H, dt, J = 17,9, 1,3 Hz),
5 6,25 (1H, dd, J = 17,9, 11,7 Hz), 7,17-7,69 (5H, m).

J) 3-Bromo-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol

Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (1,67 g) a una mezcla de 2-etenil-2',3,5,6'-tetrafluoro-1,1'-bifenilo (500 mg) y dibromuro de hidroxycarbonimídico (804 mg) en EtOAc (7,93 ml) a
10 temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. El precipitado se eliminó 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 dar el compuesto del título (540 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,37 (1H, ddd, J = 17,6, 9,2, 1,0 Hz), 3,70 (1H, ddd, J = 17,5,
15 12,2, 2,2 Hz), 5,42 (1H, dd, J = 11,5, 9,9 Hz), 7,21-7,33 (3H, m), 7,49-7,65 (2H, m).

K) 3-Bromo-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol (isómero óptico)

3-Bromo-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol (1,50 g) se resolvió ópticamente mediante SFC para dar el compuesto del título con un tiempo de retención más corto
20 (601 mg).

Condición de separación quiral

Columna: CHIRALCEL OJ (nombre comercial) (250mm*50mm, 10µm)

Fase móvil: CO₂/MeOH incluido hidróxido de amonio al 0,1 % = 900/100 (v/v)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,35-3,47 (1H, m), 3,63-3,75 (1H, m), 5,37-5,46 (1H, m), 7,21-
25 7,32 (3H, m), 7,47 -7,64 (2H,m)

L) Isómero óptico de N-((3R,4S)-4-fluoro-4-metil-1-[(5S)-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]- 2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il)metanosulfonamida o N-((3S,4R)-4-fluoro-4-metil-1-[(5S)-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-

30 il)metanosulfonamida o N-((3R,4S)-4-fluoro-4-metil-1-[(5R)-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il)metanosulfonamida o N-((3S,4R)-4-fluoro-4-metil-1-[(5R)-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidina-3-il)metanosulfonamida

La mezcla de 3-bromo-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol (óptico

isómero) (37,4 mg), rel-N-[(3R,4S)-4-Fluoro-4-metilpirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico) (39,2 mg) y DIPEA (0,052 ml) en t-BuOH (0,3 ml) se calentó a 140 °C durante 14 horas bajo irradiación con microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) y mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (26,4 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35-1,52 (3H, m), 2,97 (3H, s), 3,10-3,22 (1H, m), 3,26-3,30 (2H, m), 3,36-3,41 (1H, m), 3,48 (1H, s), 3,60-3,71 (1H, m), 3,73-3,96 (1H, m), 5,07 (1H, t, J = 10,4 Hz), 7,09-7,36 (3H, m), 7,38-7,69 (3H, m).

10 Ejemplo 165

N-[(3R)-1-{(5S)-5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida

A) 2-(3-Bromo-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridina

15 A una mezcla de 2-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridina (78,0 g), isopropeniltrifluoroborato de potasio (142 g), carbonato de potasio (133 g) y yoduro de cobre (I) (3,05 g) en DME (780 ml) y agua (156 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (39,2 g) a 20 °C. La mezcla se agitó a 110 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para dar 3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (73 g, bruto). A una mezcla de 3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (73,0 g, bruto) y dibromuro de hidroxycarbonimídico (42,8 g) en EtOAc (800 ml) se añadió hidrogenocarbonato de sodio (29,5 g). La mezcla se agitó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para dar el compuesto del título en bruto, que se disolvió con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (36,5 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,63 (3H, s), 3,46-3,50 (1H, m, superpuesto con la señal de agua), 3,78-3,83 (1H, m), 7,08-7,24 (2H, m), 7,44-7,59 (1H, m), 7,85-7,88 (1H, m), 8,72 (1H, d, J = 2,8 Hz).

B) 2-[(5S)-3-Bromo-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridina

2-(3-bromo-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridina (37,8 g) se resolvió ópticamente mediante SFC. La fracción deseada con mayor tiempo de retención se concentró al vacío. El residuo se resolvió ópticamente nuevamente mediante SFC. La fracción deseada con mayor tiempo de retención se concentró. El residuo se diluyó 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 para dar el compuesto del título (9,33 g).

Condición de separación quiral

Columna: CHIRALCEL OJ (nombre comercial) (250mm*50mm,10µm)

10 Fase móvil: CO₂/IPA incluido hidróxido de amonio al 0,1 % = 800/200 (v/v)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,62 (3H, s), 3,45-3,50 (1H, m), 3,78-3,82 (1H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,48-7,56 (1H, m), 7,84-7,87 (1H, m), 8,71 (1H, d, J = 2,8 Hz).

C) N-[(3R)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-Difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida

15 A una mezcla de 2-[(5S)-3-bromo-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridina (50,0 mg) en piridina (1 ml) se añadió clorhidrato de N-[(3R)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (63,8 mg). La mezcla se agitó a 140 °C durante 4 horas bajo irradiación con microondas. La mezcla se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua (que contiene bicarbonato de amonio 10 mM)/acetonitrilo). Luego se concentraron las fracciones deseadas para dar el compuesto del título (23,6 mg).

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,53 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,06 (1H, t, J = 9,3 Hz), 3,17 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,50-3,65 (2H, m), 3,65-3,78 (2H, m), 4,16-4,36 (1H, m), 7,07-7,18 (2H, m), 7,40-7,53 (1H, m), 7,73-7,78 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 2,8 Hz).

Ejemplo 167

N-[(3R)-1-{5-[2-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-4-metilfenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)

30

N-[(3R)-1-{5-[2-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-4-metilfenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (110 mg) se resolvió ópticamente mediante SFC para dar el compuesto del título con un tiempo de retención más largo (36 mg).

Condición de separación quiral

Primera separación

Columna: CHIRALPAK AD (nombre comercial) (250*30mm I.D., 10µm)

Fase móvil: CO₂/IPA = 750/250 (v/v)

Segunda separación

5 Columna: CHIRALPAK AS (nombre comercial) (250*30mm I.D., 10µm)

Fase móvil: CO₂/EtOH = 850/150 (v/v)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,36 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,08-3,30 (2H, m), 3,36-3,48 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,25-4,43 (1H, m), 5,24 (1H, t, J = 10,7 Hz), 7,03 (1H, s), 7,23 (1H, d, J = 12,1 Hz), 7,99 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,03-8,11 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 2,4 Hz).

10

Ejemplo 171

N-[(3R)-1-{5-[4-Cloro-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluorofenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida

15 A) 4-Cloro-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoroanilina

Una mezcla de 4-cloro-2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (233 mg), 2-bromo-3,5-difluoropiridina (183 mg), Pd₂(dba)₃ (157 mg), fluoruro de cesio (261 mg) y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (124 mg) en THF (4 ml) se agitó a 60 °C durante 4 horas en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró directamente a través de celite (nombre comercial) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) y mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (117 mg).

20

MS: [M+H]⁺ 258,8.

25 B) 2-(5-Cloro-3-fluoro-2-yodofenil)-3,5-difluoropiridina

A una solución agitada de 4-cloro-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoroanilina (113 mg) en THF (4 ml) se le añadieron yoduro de cobre (I) (125 mg), diyodometano (0,282 ml) y nitrito de n-pentilo (0,232 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 6 horas en atmósfera de argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio. 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/hexano) para dar el compuesto del título (28,0 mg).

30

MS: [M+H]⁺ 369,9.

C) 2-[2-(3-Bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-5-cloro-3-fluorofenil]-3,5-difluoropiridina

La mezcla de 2-(5-cloro-3-fluoro-2-yodofenil)-3,5-difluoropiridina (28 mg), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,014 ml), carbonato de potasio (31,4 mg), PdCl₂(dppf) (5,54 mg) y DME (1 ml)/agua (0,20 ml) se calentaron a 90 °C durante 1,5 horas bajo irradiación con microondas. La mezcla se filtró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar 2-(5-cloro-2-etenil-3-fluorofenil)-3,5-difluoropiridina (19 mg, bruto). A este producto bruto se le añadió EtOAc (1 ml), después se le añadió hidrogenocarbonato de sodio (63,7 mg) y dibromuro de hidroxycarbonimídico (30,7 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 horas. La mezcla se filtró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (19 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 3,42-3,80 (2H, m), 5,61-5,78 (1H, m), 7,28-7,34 (1H, m), 7,46 (1H, dd, J = 10,8, 2,1 Hz), 7,75 (1H, ddd, J = 9,4, 8,5, 2,4 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,4 Hz).

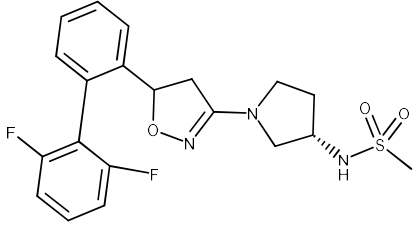
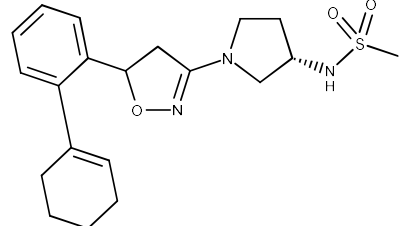
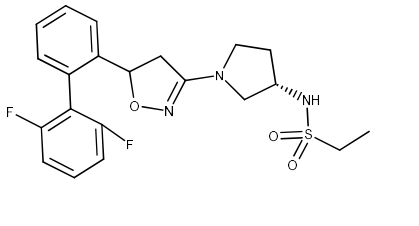
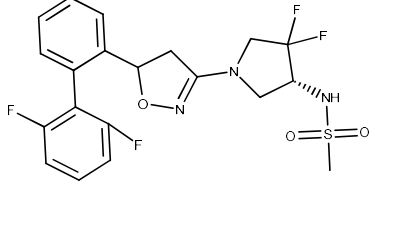
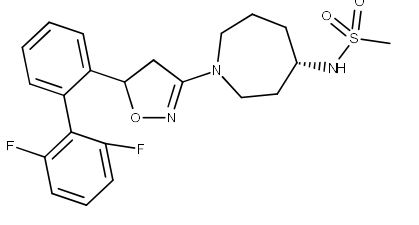
D) N-[(3R)-1-{5-[4-Cloro-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluorofenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida

Se añadió clorhidrato de N-[(3R)-4,4-Difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (17,2 mg) a una mezcla de piridina (0,3 ml) y 2-[2-(3-bromo-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-5-cloro-3-fluorofenil]-3,5-difluoropiridina (19 mg). La mezcla se calentó en un tubo sellado a 140 °C durante la noche. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua (que contiene bicarbonato de amonio 10 mM)/acetonitrilo) para dar el compuesto del título (2,3 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 3,05 (3H, s), 3,27 (1H, d, J = 9,9 Hz), 3,43-3,91 (5H, m), 4,45 (1H, dd, J = 14,4, 8,1 Hz), 5,57 (1H, td, J = 10,6, 5,4 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 1,9, 1,0 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 10,7, 2,1 Hz), 7,74 (1H, td, J = 8,9, 2,4 Hz), 8,41-8,50 (1H, m).

Los compuestos de los Ejemplos se muestran en las siguientes tablas. En estas tablas, MS representa un ion molecular observado (encontrado). Los compuestos descritos en los Ejemplos 1-7, 9, 10, 13-19, 21, 24-29, 31-38, 40, 41, 43-48, 51-58, 60-63, 65-71, 74-81, 83-93, 96-98, 100-106, 108, 110-130, 132-146, 148, 150-153, 155-163, 166, 168-170, y 172-178 se sintetizaron de la misma manera que en la reacción y purificación descritas en los Ejemplos mencionados anteriormente.

Tabla 1-1

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
1	N-{(3S)-1-[5-(2',6'-difluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il] pirrolidin-3-il}metanosulfonamida		422,2
2	N-{(3S)-1-[5-(2',3',4',5'-tetrahidro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il}metanosulfonamida		390,2
3	N-{(3S)-1-[5-(2',6'-difluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il}etanosulfonamida		436,2
4	N-{(3R)-1-[5-(2',6'-difluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il] -4,4-difluoropirrolidin-3-il}metanosulfonamida		458,1
5	N-{(4S)-1-[5-(2',6'-difluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il] azepan-4-il}metanosulfonamida		450,1

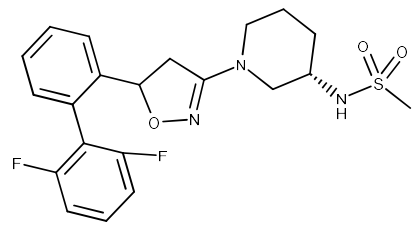
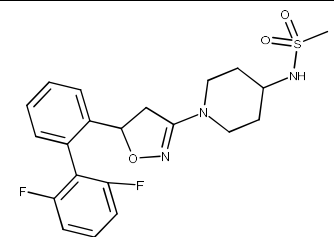
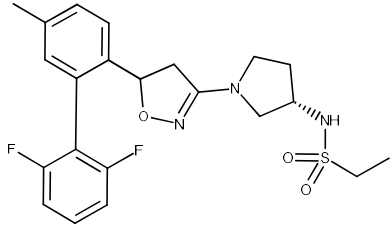
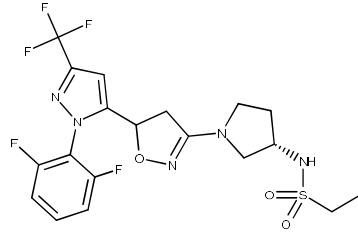
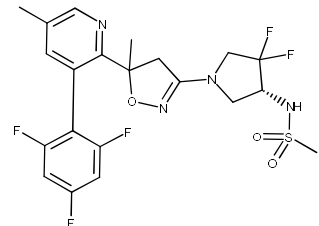
N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
6	N-[(3S)-1-[5-(2',6'-difluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]piperidin-3-il]metanosulfonamida		436,1

Tabla 1-2

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
7	N-{1-[5-(2',6'-difluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]piperidin-4-il}metanosulfonamida		436,1
8	N-[(3S)-1-[5-(2',6'-difluoro-5-metil[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]etanosulfonamida		450,2
9	N-[(3S)-1-{5-[1-(2,6-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]etanosulfonamida		494,2
10	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-{5-metil-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		505,2

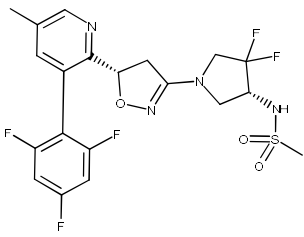
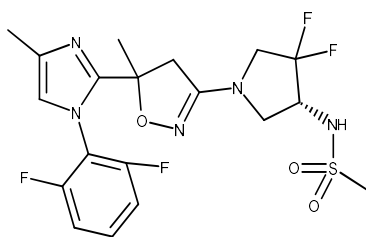
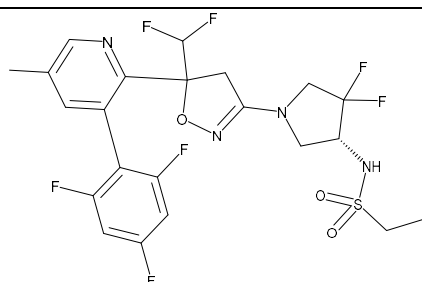
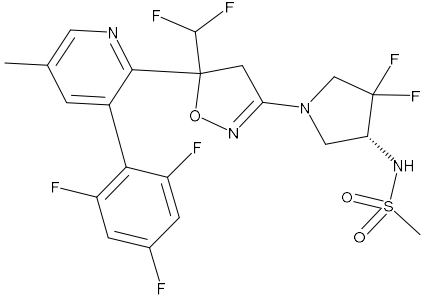
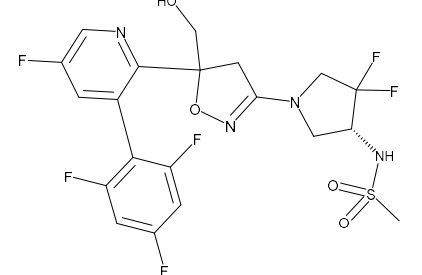
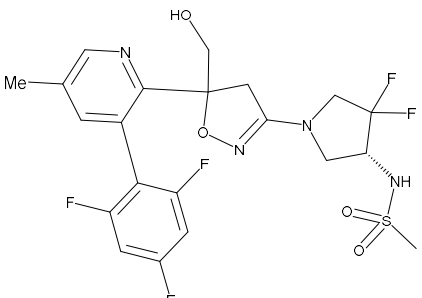
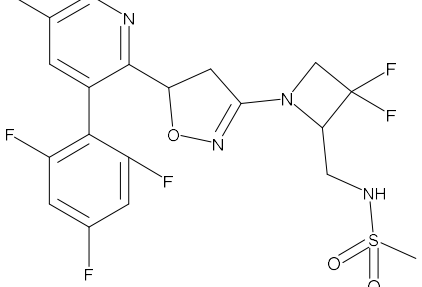
N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
11	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-[(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		491,2
12	N-[(3R)-1-{5-[1-(2,6-difluorofenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		476,2

Tabla 1-3

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
13	N-[(3R)-1-{5-(difluorometil)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		555,1

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
14	N-[(3R)-1-{5-(difluorometil)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		540,9
15	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-{5-[5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-5-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		525,1
16	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-{5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		521,2
17	N-[(3,3-difluoro-1-{5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}azetidin-2-il)metil]metanosulfonamida		491,2

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
18	N-[(3R)-1-{5-[5-ciclopropil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		517,1

Tabla 1-4

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
19	N-[(1S,3R)-3-{5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}ciclopentil]metanosulfonamida (isómero óptico)		454,2
20	N-[(1s,3s)-3-({5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il }oxi)ciclobutil]metanosulfonamida		438,1
21	N-[(3R)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		473,1

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
22	N-[(3R)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]etanosulfonamida		487,1
23	N-[(1s,3s)-3-{5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}ciclobutil]metanosulfonamida		440,2
24	N-[(1s,4s)-4-{5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}ciclohexil]metanosulfonamida		468,3

Tabla 1-5

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
25	N-[(1S,3S)-3-{5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}ciclopentil]metanosulfonamida		454,2

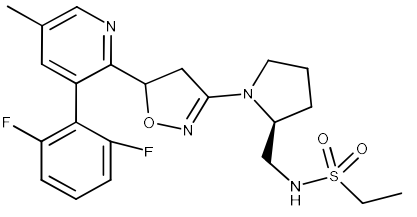
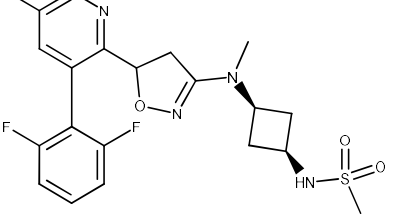
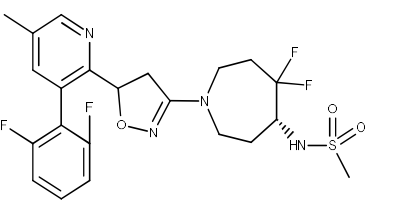
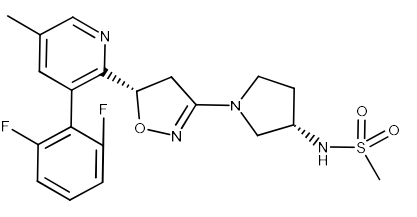
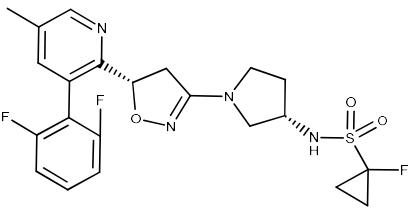
N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
26	N-[(2S)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-2-il]metil}etanosulfonamida		465,3
27	N-[(1s,3s)-3-{[5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il](metil)amino]ciclobutil]metanosulfonamida		451,3
28	N-[(4R)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-5,5-difluoroazepan-4-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		501,2
29	N-[(3S)-1-{(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		437,3
30	N-[(3S)-1-{(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]-1-fluorociclopropano-1-sulfonamida		481,3

Tabla 1-6

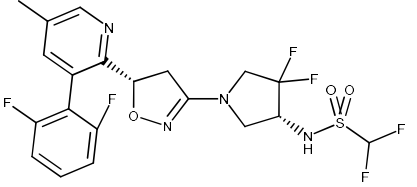
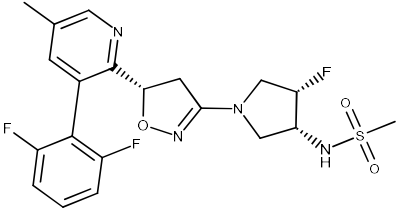
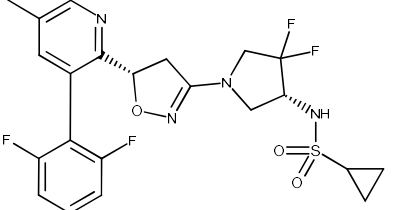
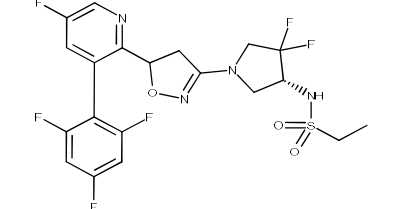
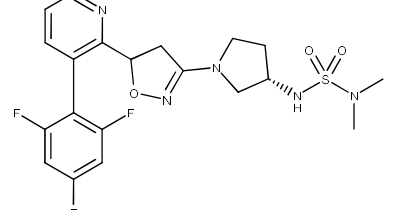
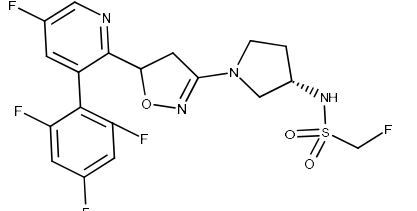
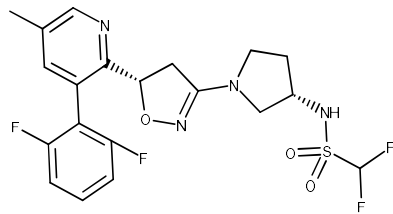
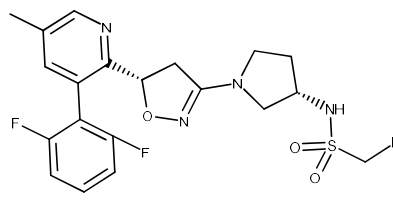
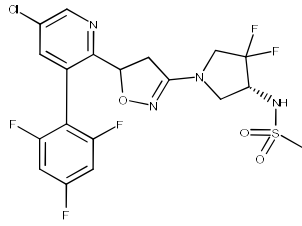
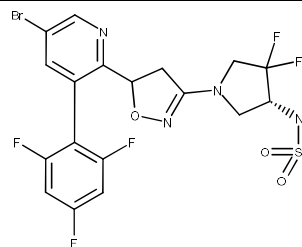
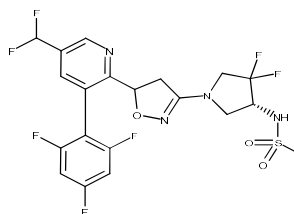
N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
31	N-[(3R)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]-1,1-difluorometanosulfonamida		509,2
32	N-[(3R,4S)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4-fluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		455,2
33	N-[(3R)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]ciclopropanosulfonamida		499,3
34	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-{5-[5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]etanosulfonamida		509,2
35	Diamida N,N-dimetil-N'-[(3S)-1-{5-[3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]sulfúrica		470,3
36	1-fluoro-N-[(3S)-1-{5-[5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		477,2

Tabla 1-7

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
37	N-[(3S)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]-1,1-difluorometanosulfonamida		473,2
38	N-[(3S)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]-1-fluorometanosulfonamida		455,3
39	N-[(3R)-1-[5-[5-cloro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		511,1
40	N-[(3R)-1-[5-[5-bromo-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		555,1
41	N-[(3R)-1-[5-[5-(difluorometil)-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		527,1

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
42	N-[(3R)-1-{5-[5-cloro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]etanosulfonamida (isómero óptico)		525,1

Tabla 1-8

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
43	N-[(3R)-1-{5-[5-bromo-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]etanosulfonamida (isómero óptico)		569,0
44	N-[(3R,4R)-1-{(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		455,2
45	N-[(3S)-1-{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		455,2
46	1-fluoro-N-[(3S)-1-{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]ciclopropano-1-sulfonamida		499,3

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
47	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]etanosulfonamida		505,2
48	N-[(3R,4R)-4-fluoro-1-{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		473,2

Tabla 1-9

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
49	N-[(3R)-1-{5-[5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		493,2
50	N-[(3S)-1-{5-[2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		437,3
51	mezcla de N-[(3R,4S)-1-{(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4-fluoro-4-metilpirrolidin-3-il]metanosulfonamida y N-[(3S,4R)-1-{(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-		469,3

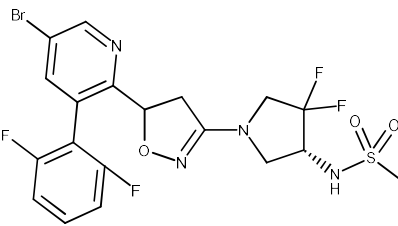
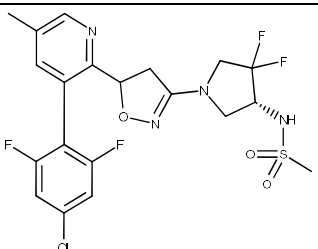
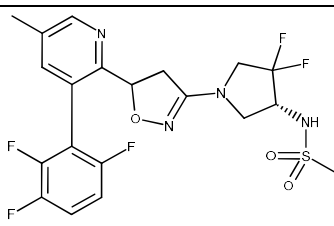
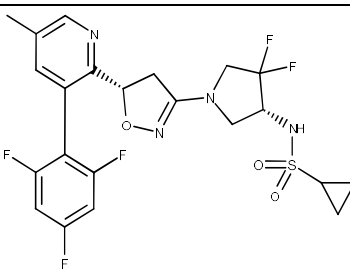
N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
	metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4-fluoro-4-metilpirrolidin-3-il]metanosulfonamida		
52	N-[(3R)-1-{5-[5-bromo-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		537,1
53	N-[(3R)-1-{5-[3-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		507,2

Tabla 1-10

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
54	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-{5-[5-metil-3-(2,3,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		491,2
55	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]ciclopropanosulfonamida		517,2

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
56	1-fluoro-N-[(3S)-1-[(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		473,3
57	N-[(3R,4S)-4-fluoro-1-[(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		473,3
58	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-[(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]-1-fluorometanosulfonamida		509,2
59	N-[(3R)-1-[(5-(difluorometil)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		523,2

Tabla 1-11

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
60	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-[(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]-1,1-difluorometanosulfonamida		527,1

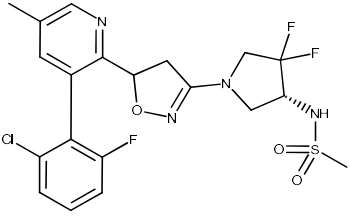
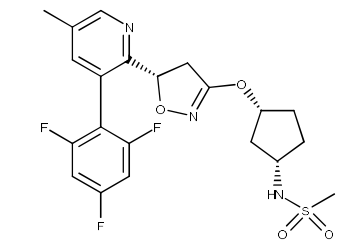
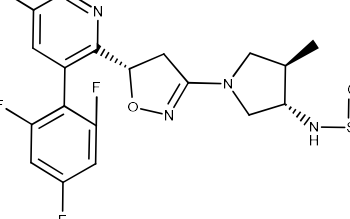
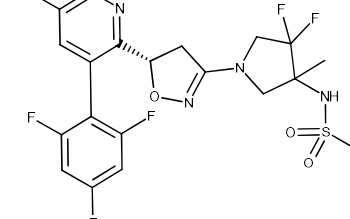
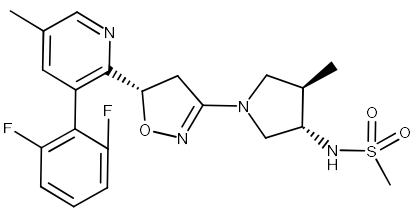
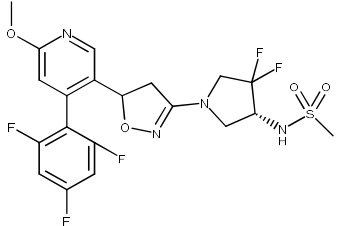
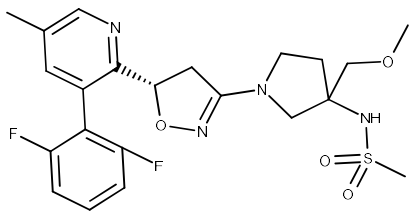
N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
61	N-[(3R)-1-{5-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		489,2
62	mezcla de N-[(1R,3S)-3-({(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}oxi)ciclopentil]metanosulfonamida y N-[(1S,3R)-3-({(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenilo)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}oxi)ciclopentil]metanosulfonamida		470,3
63	N-[(3S,4R)-4-metil-1-{{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		469,3
64	N-(4,4-difluoro-3-metil-1-{{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		505,2

Tabla 1-12

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
65	N-[(3R,4R)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4-fluoropirrolidin-3-il]-1-fluorometanosulfonamida		473,2
66	1,1-difluoro-N-[(3S)-1-[(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		491,2
67	N-[(3R)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]ciclopropanosulfonamida		503,2
68	N-[(3R,4S)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4-fluoropirrolidin-3-il]-1-fluorometanosulfonamida		473,3
69	N-[(3R)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		477,2
70	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-{5-[5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero		495,2

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
	óptico)		

Tabla 1-13

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
71	isómero óptico de N-[(3S,4R)-1-{{(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-metilpirrolidin-3-il]metanosulfonamida o N-[(3R,4S)-1-{{(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridina-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-metilpirrolidin-3-il]metanosulfonamida		451,2
72	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-{5-[6-metoxi-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-3-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		507,2
73	N-[1-{{(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-3-(metoximetil)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		481,3

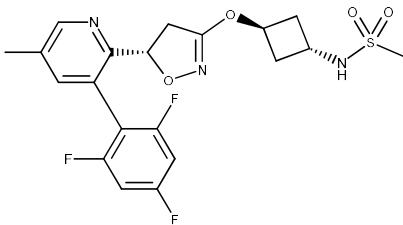
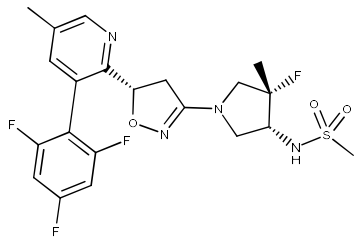
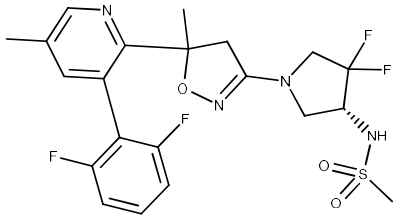
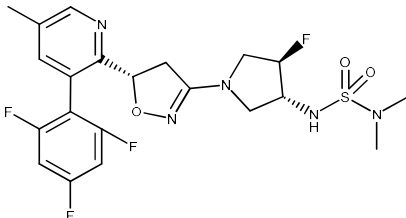
N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
74	N-[(1s,3r)-3-({(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}oxi)ciclobutil]metanosulfonamida		456,2

Tabla 1-14

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
75	isómero óptico de N-[(3R,4S)-4-fluoro-4-metil-1-{{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il}]metanosulfonamida o N-[(3S,4R)-4-fluoro-4-metil-1-{{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il}]metanosulfonamida		487,2
76	N-[(3R)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		487,2
77	Diamida N'-[(3R,4R)-4-fluoro-1-{{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]-N,N-dimetilsulfúrica		502,3

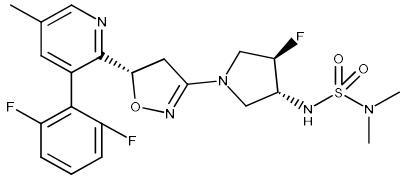
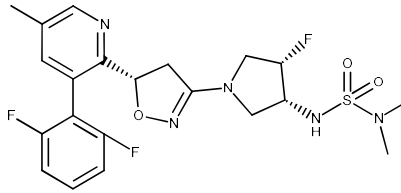
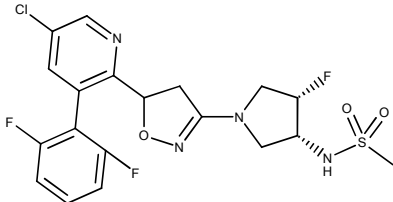
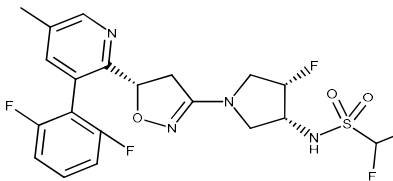
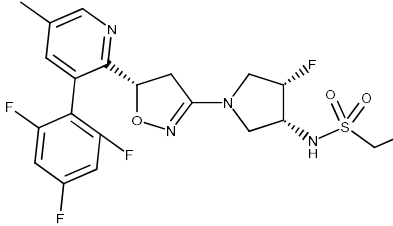
N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
78	Diamida N'-[(3R,4R)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4-fluoropirrolidin-3-il]-N,N-dimetilsulfúrica		484,3
79	Diamida N'-[(3R,4S)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4-fluoropirrolidin-3-il]-N,N-dimetilsulfúrica		484,3

Tabla 1-15

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
80	N-[(3R,4S)-1-{5-[5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4-fluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		475,2
81	N-[(3R,4S)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4-fluoropirrolidin-3-il]-1,1-difluorometanosulfonamida		491,2
82	1-fluoro-N-[(3R,4S)-4-fluoro-1-[(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		491,2

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
83	Diamida N'-[(3R,4S)-4-fluoro-1-{{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]-N,N-dimetilsulfúrica		502,2
84	N-[(3R,4S)-1-{5-[5-cloro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		493,3
85	N-[(3R,4S)-1-{5-[5-bromo-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		537,0

Tabla 1-16

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
86	N-[(3R,4S)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		487,2
87	N-[(3S)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		473,3

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
88	N-[(3S)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]etanosulfonamida		487,3
89	N-[(3S)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]-1-fluorociclopropano-1-sulfonamida		517,3
90	N-[(3R,4S)-4-fluoro-1-{5-[5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		477,2
91	N-[(3R,4S)-4-fluoro-1-{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]-1-metoximetanosulfonamida		503,3

Tabla 1-17

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
92	N-[(3R,4S)-4-fluoro-1-{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]etanosulfonamida		487,2

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
93	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-{5-(fluorometil)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		523,2
96	N-[(3R,4S)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		469,3
97	N-[(3R,4S)-4-fluoro-1-{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]ciclopropanosulfonamida		499,2
98	N-[(3R,4S)-1-{5-[5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]ciclopropanosulfonamida		501,2
99	N-[(3S)-1-{(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]-1-fluoroetano-1-sulfonamida		469,3

Tabla 1-18

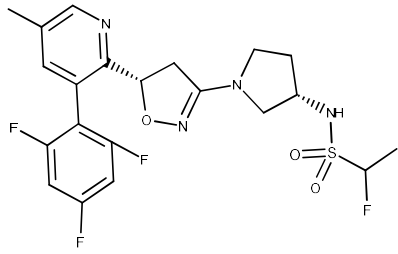
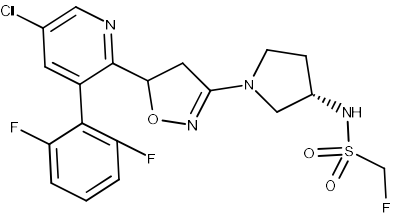
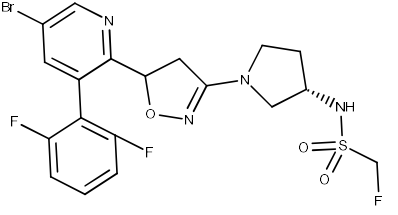
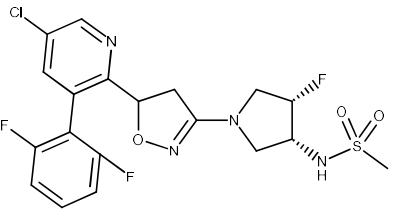
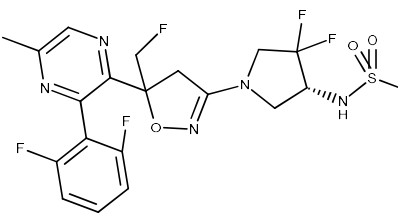
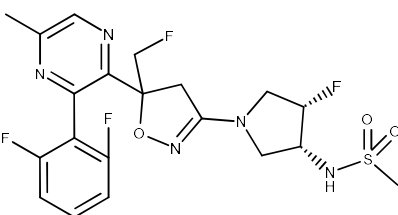
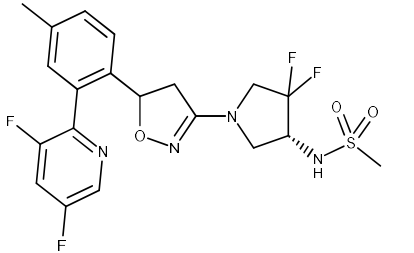
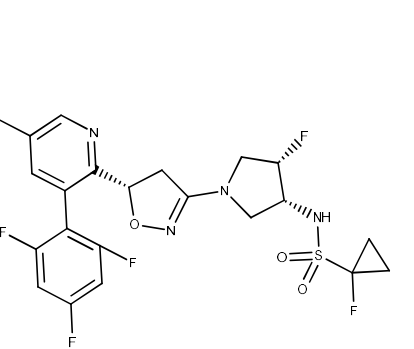
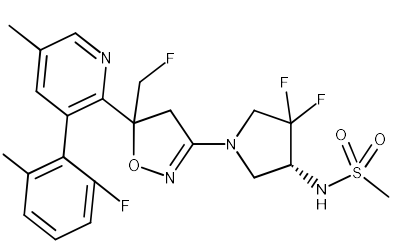
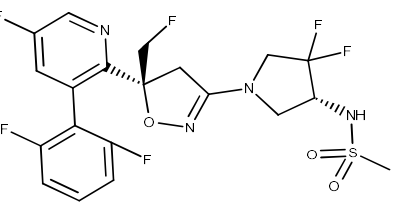
N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
100	1-fluoro-N-[(3S)-1-[(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]etano-1-sulfonamida		487,2
101	N-[(3S)-1-{5-[5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]-1-fluorometanosulfonamida		475,2
102	N-[(3S)-1-{5-[5-bromo-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]-1-fluorometanosulfonamida		519,1
103	N-[(3R,4S)-1-{5-[5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		475,2
104	N-[(3R)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpirazin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		506,2
105	N-[(3R,4S)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpirazin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		488,3

Tabla 1-19

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
106	N-[(3R)-1-{5-[2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		473,2
107	Isómero óptico de 1-fluoro-N-[(3R,4S)-4-fluoro-1-{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]ciclopropano-1-sulfonamida o 1-fluoro-N-[(3S,4R)-4-fluoro-1-{(5S)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]ciclopropano-1-sulfonamida		517,2
108	N-[(3R)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		505,3
109	N-[(3R)-1-{(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		509,2

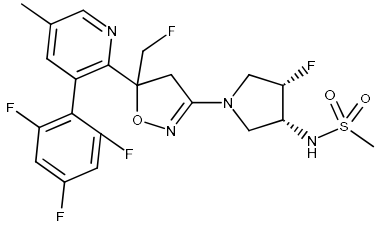
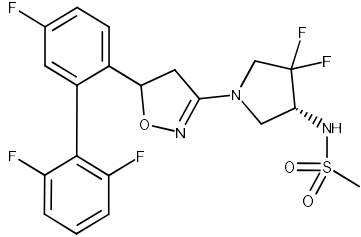
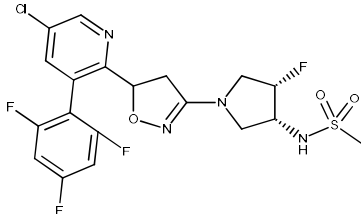
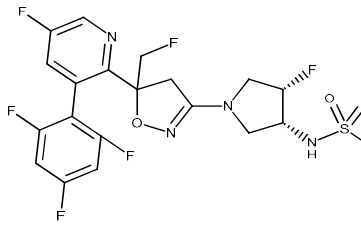
N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
110	N-[(3R,4S)-4-fluoro-1-{5-(fluorometil)-5-[5-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		505,2

Tabla 1-20

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
111	N-{(3R)-4,4-difluoro-1-[5-(2',5,6'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il}metanosulfonamida		476,3
112	N-[(3R,4S)-1-{5-[5-cloro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		493,2
113	N-[(3R,4S)-4-fluoro-1-{5-(fluorometil)-5-[5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		509,2

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
114	N-[(3R)-1-{5-[2-(2,6-difluorofenil)-6-metilpiridin-3-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		473,3
115	N-[(3R,4S)-1-{5-[5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]etanosulfonamida		521,1
116	N-[(3R,4S)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		491,3

Tabla 1-21

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
117	Isómero óptico de N-[(3R,4S)-1-{{(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il}-1-fluorociclopropano-1-sulfonamida o N-[(3S,4R)-1-{{(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-metilpiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il}-1-fluorociclopropano-1-sulfonamida		499,2

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
118	N-[(3R,4S)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		473,3
119	N-{(3R,4S)-4-fluoro-1-[5-(2',5,6'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il}metanosulfonamida		458,2
120	Diamida N'-[(3R,4S)-4-fluoro-1-{5-[5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]-N,N-dimetilsulfúrica (isómero óptico)		506,2
121	Diamida N'-[(3R,4S)-1-{5-[5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]-N,N-dimetilsulfúrico		504,2

Tabla 1-22

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
122	N-[(3S)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		455,3

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
123	Diamida N'-[(3R,4S)-1-{5-[4-cloro-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]-N,N-dimetilsulfúrica		504,2
124	N-[(3R,4S)-1-{5-[2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		455,3
125	Diamida N'-[(3R,4S)-1-{5-[2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]-N,N-dimetilsulfúrica		484,3
126	N-[(3R)-1-{5-(difluorometil)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		527,1
127	N-[(3R)-1-{5-[4-(2,6-difluorofenil)-6-metilpiridin-3-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		473,0

Tabla 1-23

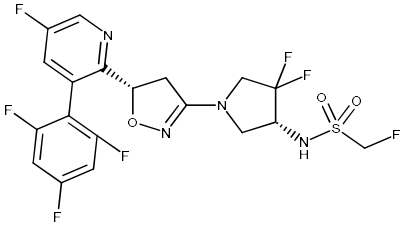
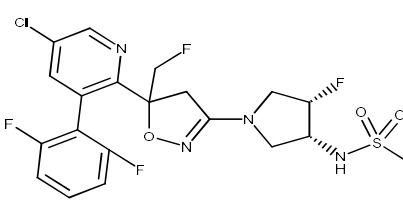
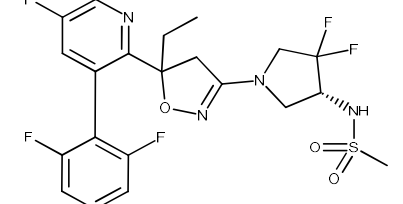
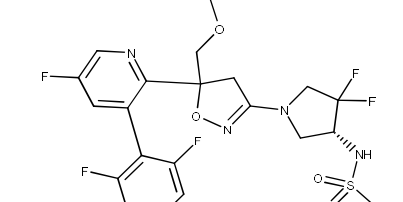
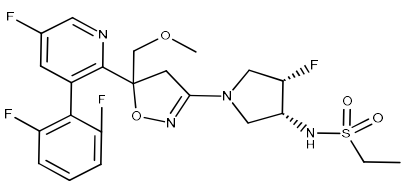
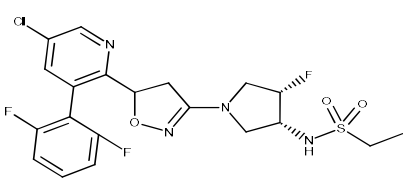
N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
128	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-{(5S)-5-[5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]-1-fluorometanosulfonamida (isómero óptico)		513,2
129	N-[(3R,4S)-1-{5-[5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		507,2
130	N-[(3R)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-etil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		505,3
131	N-[(3R)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(metoximetil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		521,2
132	N-[(3R,4S)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(metoximetil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		517,2
133	N-[(3R,4S)-1-{5-[5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		489,2

Tabla 1-24

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
134	N-[(3R)-1-{5-[4-(2,6-difluorofenil)-2-metilpirimidin-5-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		474,2
135	N-[(3R)-1-{5-[5-(difluorometil)-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-5-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		539,2
136	N-{(3R)-4,4-difluoro-1-[5-(2',3,6,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il}metanosulfonamida		494,2
137	N-{(3R,4S)-4-fluoro-1-[5-(2',5,6,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il}metanosulfonamida		476,2
138	N-[(3R)-1-{5-[2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4,6-difluorofenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		495,2

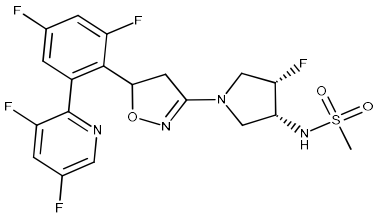
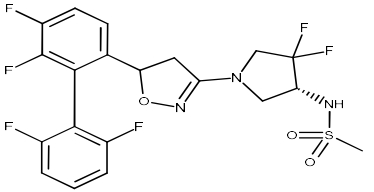
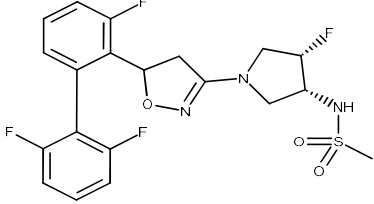
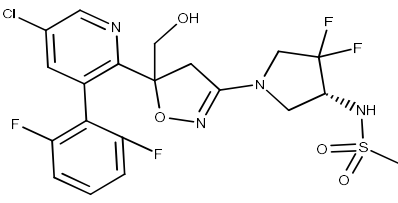
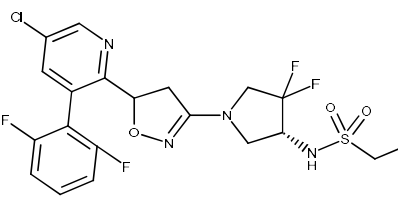
N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
139	N-[(3R,4S)-1-{5-[2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4,6-difluorofenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		477,2

Tabla 1-25

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
140	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-[5-(2',5,6,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		494,2
141	N-[(3R,4S)-4-fluoro-1-[5-(2',3,6'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		458,2
142	N-[(3R)-1-{5-[5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-5-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		523,1
143	N-[(3R)-1-{5-[5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]etanosulfonamida (isómero óptico)		507,3

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
144	N-{(3R,4S)-4-fluoro-1-[5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il}metanosulfonamida (isómero óptico)		476,3
145	N-{(3R)-4,4-difluoro-1-[5-(2',3,4,6'-tetrafluoro-5-metil[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il}metanosulfonamida		508,2

Tabla 1-26

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
146	N-{(3R)-4,4-difluoro-1-[5-(2',3,6'-trifluoro-5-metil[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il}metanosulfonamida		490,2
147	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-{5-(fluorometil)-5-[5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		527,2
148	N-[(3R)-1-{5-[5-cloro-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]-1-fluorometanosulfonamida		511,1

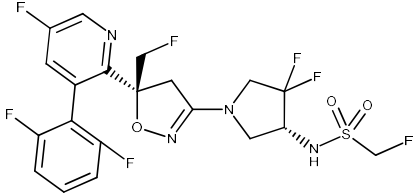
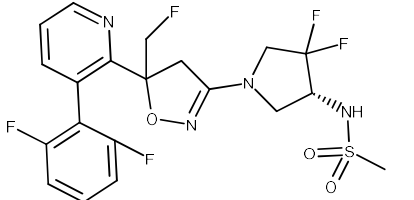
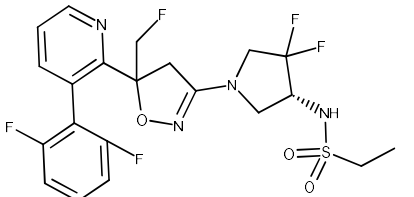
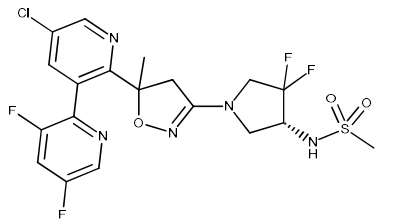
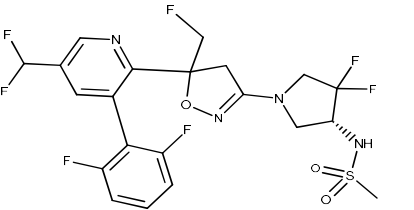
N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
149	N-[(3R)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]-1-fluorometanosulfonamida		527,2
150	N-[(3R)-1-[5-[3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		491,3
151	N-[(3R)-1-[5-[3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]etanosulfonamida (isómero óptico)		505,2

Tabla 1-27

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
152	N-[(3R)-1-[5-(5'-cloro-3,5-difluoro[2,3'-bipiridin]-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		508,2
153	N-[(3R)-1-[5-[5-(difluorometil)-3-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		541,2

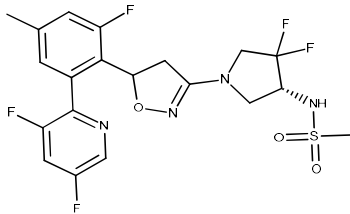
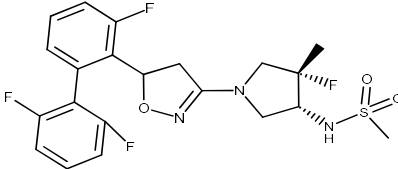
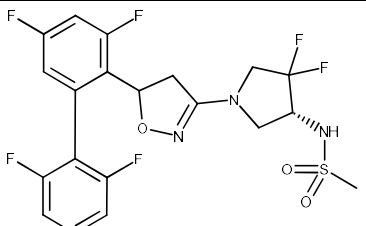
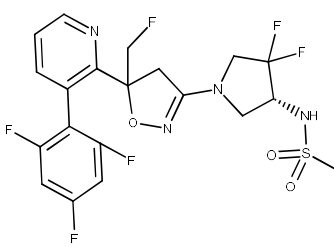
N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
154	N-[(3R)-1-{5-[2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-4-metilfenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il}metanosulfonamida		491,2
155	N-[(3R,4S)-4-fluoro-4-metil-1-[5-(2',3,6'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il}metanosulfonamida o N-[(3S,4R)-4-fluoro-4-metil-1-[5-(2',3,6'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il}metanosulfonamida		472,3
156	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-[5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il}metanosulfonamida (isómero óptico)		494,1

Tabla 1-28

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
157	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-{5-(fluorometil)-5-[3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il}metanosulfonamida (isómero óptico)		509,2

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
158	N-[(3R)-1-{5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		491,1
159	N-{(3R,4S)-4-fluoro-1-[5-(2',3,6,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il}metanosulfonamida (isómero óptico)		476,2
160	N-{(3R)-4,4-difluoro-1-[5-(2',3,6'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il}metanosulfonamida (isómero óptico)		476,3
161	N-[(3R)-1-{5-[2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3 il}-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		487,2
162	N-[(3R,4S)-1-{(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-(fluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-4-fluoropirrolidin-3-il]-1-fluorometanosulfonamida		509,2

Tabla 1-29

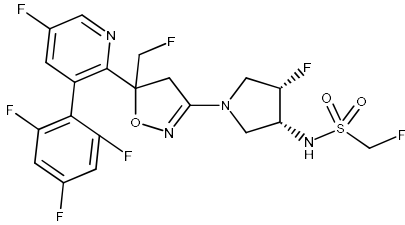
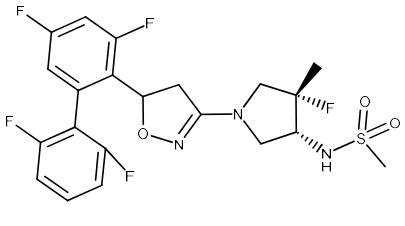
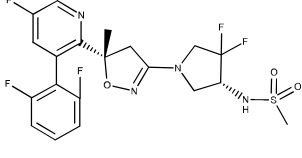
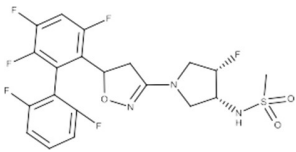
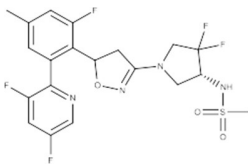
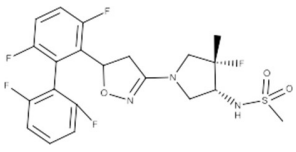
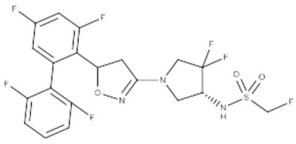
N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
163	1-fluoro-N-[(3R,4S)-4-fluoro-1-{5-(fluorometil)-5-[5-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		527,1
164	Isómero óptico de N-[(3R,4S)-4-fluoro-4-metil-1-[(5S)-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida o N-[(3S,4R)-4-fluoro-4-metil-1-[(5S)-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida o N-[(3R,4S)-4-fluoro-4-metil-1-[(5R)-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida o N-[(3S,4R)-4-fluoro-4-metil-1-[(5R)-5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidina-3-il]metanosulfonamida		490,2

Tabla 1-30

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
165	N-[(3R)-1-[(5S)-5-[3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropiridin-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		491,1

166	N-((3R,4S)-4-fluoro-1-[5-(2',3,5,6,6'-pentafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il)metanosulfonamida (isómero óptico)		494,0
167	N-((3R)-1-[5-[2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-4-metilfenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il)metanosulfonamida (isómero óptico)		491,0
168	isómero óptico de N-((3R,4S)-4-fluoro-4-metil-1-[(5S)-5-(2',3,6,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il)metanosulfonamida o N-((3S,4R)-4-fluoro-4-metil-1-[(5S)-5-(2',3,6,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il)metanosulfonamida o N-((3R,4S)-4-fluoro-4-metil-1-[(5R)-5-(2',3,6,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il)metanosulfonamida o N-((3S,4R)-4-fluoro-4-metil-1-[(5R)-5-(2',3,6,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il)metanosulfonamida		490,2
169	N-((3R)-4,4-difluoro-1-[5-(2',3,5,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il)-1-fluorometanosulfonamida (isómero óptico)		512,2

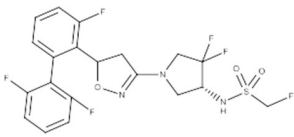
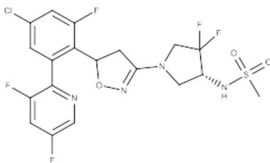
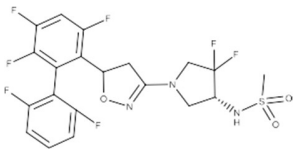
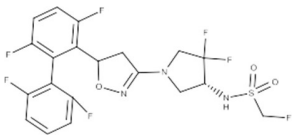
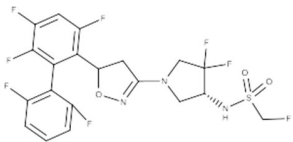
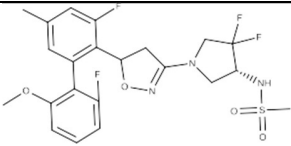
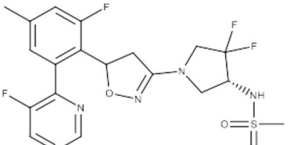
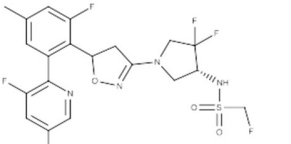
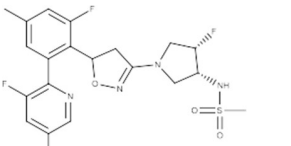
170	N-((3R)-4,4-difluoro-1-[5-(2',3,6'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il)-1-fluorometanosulfonamida		494,2
171	N-((3R)-1-[5-[4-cloro-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluorofenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		511,2

Tabla 1-31

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
172	N-((3R)-4,4-difluoro-1-[5-(2',3,5,6,6'-pentafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il]metanosulfonamida (isómero óptico)		511,9
173	N-((3R)-4,4-difluoro-1-[5-(2',3,6,6'-tetrafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il)-1-fluorometanosulfonamida (isómero óptico)		512,0
174	N-((3R)-4,4-difluoro-1-[5-(2',3,5,6,6'-pentafluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]pirrolidin-3-il)-1-fluorometanosulfonamida (isómero óptico)		530,1
	N-((3R)-1-[5-(2',3-difluoro-6'-metoxi-5-metil[1,1'-bifenil]-2-il)-4,5-dihidro-1,2-		

175	oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		502,3
176	N-[(3R)-4,4-difluoro-1-{5-[2-fluoro-6-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}pirrolidin-3-il]metanosulfonamida		473,2
177	N-[(3R)-1-{5-[2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-4-metilfenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4,4-difluoropirrolidin-3-il]-1-fluorometanosulfonamida		509,2
178	N-[(3R,4S)-1-{5-[2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-4-metilfenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-4-fluoropirrolidin-3-il]metanosulfonamida		473,2

Ejemplo experimental 1: Adquisición de células que expresan de forma estable el receptor de orexina humana tipo 2 (hOX2R)

Para obtener clones celulares que expresen de manera estable el receptor de orexina humana tipo 2, se construyó orexina humana tipo 2 (residuos 1-444, secuencia de referencia NCBI: AK314279) en un vector pcDNA3.1 (+) (Invitrogen) para expresar en células de mamíferos. Este ADN plasmídico se transfectó en células CHO-K1 mediante electroporación y se obtuvieron clones estables mediante dilución limitante usando resistencia a G418 como marcador de selección.

10

Ejemplo experimental 2: Medición de la actividad agonista del receptor de orexina tipo 2

Se sembraron células CHO en las que se expresó de forma forzada el receptor OX2 humano a razón de 10 000 células/pocillo en una placa de fondo transparente negro de 384 pocillos (BD falcon), y se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ durante 1 día después de la incubación a temperatura ambiente por 30 minutos. Después de retirar el medio de la placa celular, el amortiguador de

15

ensayo que contiene el indicador de calcio A (HBSS (Thermo Fisher Scientific), HEPES 20 mM (Thermo Fisher Scientific), BSA al 0,1 % (Sigma-Aldrich), Fluo-4 AM 2,5 µg/mL (Dojin Kagaku), se añadió Pluronic F127 al 0,08 % (Dojin Kagaku), probenecid 1,25 mM (Dojin Kagaku)) a 30 µl/pocillo. Después de la incubación en una incubadora con CO₂ al 5 % a 37 °C durante 30 minutos, se incubó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. Agregar 10 µL/pocillo del compuesto de prueba diluido con amortiguador de ensayo B (HBSS, HEPES 20 mM, BSA al 0,1 %) y usar 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 añade DMSO en lugar del compuesto de prueba se define como 0 %, y la cantidad de valor de fluorescencia cuando se añade 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 queda claro a partir de este resultado, se demostró que el compuesto de la presente invención tiene actividad activadora del receptor de orexina tipo 2.

Tabla 2-1

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3 µM, %)
1	103
2	77
3	95
4	104
5	106
6	98
7	53
8	104
9	13
10	102
11	96
12	71
13	107
14	106
15	92

16	99
17	80
18	103
19	92
20	65
21	100
22	102
23	42
24	20
25	88
26	42
27	77
28	93
29	96
30	104

Tabla 2-2

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3 μ M, %)
31	104
32	98
33	102
34	105
35	92
36	103
37	103
38	104
39	97
40	103
41	107
42	100
43	103
44	95
45	101

46	99
47	93
48	94
49	95
50	99
51	99
52	93
53	98
54	92
55	104
56	92
57	105
58	103
59	101
60	105

Tabla 2-3

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3 μ M, %)
61	98
62	17
63	101
64	100
65	97
66	99
67	98
68	104
69	95
70	94
71	108
72	105
73	102
74	58
75	105

76	108
77	102
78	102
79	100
80	97
81	100
82	98
83	103
84	97
85	99
86	95
87	104
88	112
89	93
90	98

Tabla 2-4

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3 μ M, %)
91	98
92	92
93	99
96	99
97	103
98	108
99	101
100	99
101	98
102	95
103	96
104	102
105	97
106	108

107	98
108	105
109	101
110	100
111	102
112	98
113	100
114	87
115	100
116	100
117	105
118	100
119	101
120	102
121	98
122	102

Tabla 2-5

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3 μ M, %)
123	100
124	97
125	104
126	98
127	100
128	105
129	102
130	104
131	112
132	110
133	107
134	103
135	115
136	114

137	102
138	105
139	94
140	89
141	97
142	102
143	109
144	98
145	105
146	102
147	98
148	98
149	96
150	95
151	107
152	107

Tabla 2-6

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3 μ M, %)
153	96
154	102
155	99
156	94
157	92
158	100
159	99
160	104
161	103
162	103
163	98
164	97

Tabla 2-7

Compuesto de prueba	Actividad agonista de OX2R (3 μ M, %)
165	100
166	102
167	102
168	103
169	98
170	102
171	109
172	99
173	100
174	107
175	112
176	109
177	106
178	111

Ejemplo experimental 3: Evaluación de 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), a monos cynomolgus macho (de 2 a 3 años de edad, Hamri Co., Ltd., Ibaraki, Japón) se les implantaron quirúrgicamente transmisores de radiotelemetría (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 de EMG bilaterales en los músculos cervicales posteriores.

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 60 ancho x 55 profundidad x 75 alto (cm)) ubicada en una habitación insonorizada y eléctricamente blindada cuando los animales durmieron lo suficiente en la sala de experimentos. El EEG cortical, el EMG y la actividad locomotora se registraron utilizando el sistema de telemetría (plataforma de telemetría PhysioTel Digital, Data Sciences International Inc.). Las señales se calificaron de forma semiautomática en períodos de 20 segundos mediante un sistema de puntuación del sueño (SleepSign, Kissei Comtec Co., Ltd., Nagano, Japón).

El compuesto de prueba (3 mg/kg) suspendido en solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 % o

vehículo (es decir, solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 %) se administró por vía oral (p.o.) a monos en el tiempo de zeitgeber 12 en un volumen de 5 ml/kg de peso corporal con un diseño preprueba-posprueba (n = 2), y luego se registró el EEG, EMG y actividad locomotora. El tiempo de vigilia durante 4 horas después de la administración (% del tratamiento con vehículo) se calculó utilizando SleepSign. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo n.º	Dosis (mg/kg, p.o.)	Tiempo de vigilia (% de tratamiento de vehículo) (Media, n=2)
11	3	638,80
109	3	558,37
149	3	282,21
165	3	716,25

Como queda claro en 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 eran terapias potenciales para la narcolepsia.

Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsula)

- | | | |
|----|----------------------------|-------|
| 15 | 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 |
- 20 1), 2), 3) y 4) se mezclan y se introducen en una cápsula de gelatina.

Ejemplo de formulación 2 (producción de tableta)

- | | | |
|----|---------------------------------|------|
| | 1) compuesto del Ejemplo 1 | 30 g |
| | 2) lactosa | 50 g |
| 25 | 3) almidón de maíz | 15 g |
| | 4) carboximetilcelulosa cálcica | 44 g |
| | 5) estearato de magnesio | 1 g |

1000 comprimidos

140 g en total

La cantidad total de 1), 2), 3) y 30 g de 4) se amasan con agua, se secan al vacío y se tamizan.

El polvo tamizado se mezcla con 14 g de 4) y 1 g de 5), y la mezcla se perfora mediante una máquina para formar tabletas. De esta forma se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30

5 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.

10 Esta solicitud se basa en la solicitud de patente n.º 63/385,598 presentada el 30 de noviembre de 2022 en Estados Unidos, cuyo contenido se abarca en su totalidad en el presente documento.