

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 559**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4155</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4196</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/422</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4245</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/433</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/14</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2012 E 12757646 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2687524**

54 Título: **Derivado de azol**

30 Prioridad:

**15.03.2011 JP 2011056149**

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

**29.10.2015**

73 Titular/es:

**TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
24-1, Takada 3-chome Toshima-ku  
Tokyo 170-8633, JP**

72 Inventor/es:

**ONO, NAOYA;  
KURODA, SHOICHI;  
SHIRASAKI, YOSHIHISA;  
TAKAYAMA, TETSUO;  
SEKIGUCHI, YOSHINORI;  
USHIYAMA, FUMIHITO y  
OKA, YUSUKE**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 549 559 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

## Derivado de azol

5 **Campo técnico**

[0001] La presente invención se refiere a nuevos compuestos que se unen a FKBP12 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como agentes para la prevención o el tratamiento de la alopecia que contienen tales nuevos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como un ingrediente activo.

10

**Antecedentes de la técnica**

[0002] La alopecia se manifiesta en varios tipos, incluyendo la alopecia de patrón masculino, la alopecia senil, la alopecia areata y alopecia en mujeres posmenopáusicas. Si bien la alopecia no es potencialmente mortal, en muchos casos, la enfermedad es cosméticamente angustiante e implica a menudo el dolor mental; bajo las circunstancias, se desean agentes eficaces para prevenir o tratar la alopecia.

15

[0003] Los cabellos nacen de nuevo a través de tres etapas, las fases anágena, catágena y telógena (fases del ciclo del cabello). Un ciclo de cabello por lo general necesita un período de dos a siete años en completarse y si algo anormal ocurre para acortar este período, el crecimiento del cabello se detiene antes de llegar a la madurez. Como consecuencia, más cabellos se caerán para dar como resultado a una densidad de cabello inferior o el grosor por cabello disminuirá. Los factores que alteran el ritmo del ciclo del cabello incluyen los andrógenos como la testosterona y la dihidrotestosterona, la radiación, medicamentos tales como los medicamentos contra el cáncer, el envejecimiento y el estrés.

20

25

[0004] Se están realizando estudios que utilizan muchos diversos compuestos con miras a la creación de agentes terapéuticos para la alopecia, y se ha informado de que el inmunosupresor FK506 (tacrolimus), por ejemplo, tiene un efecto estimulador del desarrollo del cabello reconocible en un pluralidad de modelos animales (véanse el Documento de Patente 1 y el documento no de Patente 1). La acción de FK506 se ha confirmado en modelos de la alopecia areata que se considera una enfermedad autoinmunitaria (véanse los Documentos no de Patente 2 y 3), así como en las pruebas de desarrollo del cabello utilizando ratones normales y modelos de alopecia medicamentosa (véanse los Documentos no de patente 4 y 5). Sin embargo, debido a su acción inmunosupresora, FK506 tiene alto riesgo de efectos secundarios, por lo que se desea un compuesto más seguro que sea eficaz como agente terapéutico para la alopecia sin presentar la acción inmunosupresora.

30

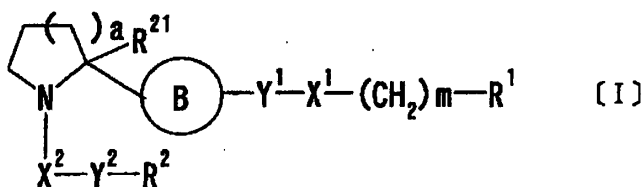
35

[0005] Se ha encontrado recientemente una pluralidad de compuestos que se unen a inmunofilina FKBP12 (una proteína de unión a FK506 con un peso molecular de 12 kDa) sin ejercer la acción inmunosupresora (véanse los documentos de patente 2-10). Se ha descrito que algunos de esos derivados muestran una acción estimuladora del desarrollo del cabello (véanse los Documentos de Patente 11 y 12). Sin embargo, no se ha informado que otros derivados muestren cualquier acción estimuladora del desarrollo del cabello y sigue sin estar claro mucho acerca de la relación entre la actividad de unión a inmunofilina FKBP12 y la actividad estimuladora del desarrollo del cabello. Lo que es más, no se ha descrito que los compuestos que se unen a FKBP 12 referidos tengan las mismas estructuras azólicas como se especifica en la presente invención.

40

45

[0006] El documento JP 2001-247569 A se refiere a un derivado de pirrolidina o derivado de piperidina representado por la fórmula general [1] en donde,



50 R<sup>1</sup> es H, un cicloalquilo que puede estar sustituido, un arilo que puede estar sustituido o un heterocíclico que puede estar sustituido; y R<sup>2</sup> es un grupo alquilo que puede estar sustituido, un cicloalquilo que puede estar sustituido, un arilo que puede estar sustituido o un heterocíclico que puede estar sustituido, y una composición medicinal, especialmente un agente para el crecimiento de neuritas preparado mediante la inclusión del compuesto. Se dice que la composición que es útil para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades acompañadas de una lesión del

55 nervio o una neurodegeneración.

[0007] El documento WO 99/62880 A1 se refiere a sulfonamidas conectadas mediante N de ácido carboxílico N-heterocíclico e isómeros de ácido carboxílico, su preparación y el uso para tratar trastornos neurológicos incluyendo

nervios dañados físicamente y enfermedades neurodegenerativas, y para tratar la alopecia y promover el crecimiento del cabello.

**Lista de citas**

5

**Literatura de patentes**

**[0008]**

- 10 Documento de Patente 1: Patente Japonesa Núm. 2925285
- Documento de Patente 2: documento WO 1996/040633
- Documento de Patente 3: documento WO 1992/019593
- Documento de Patente 4: documento WO 2000/027811
- Documento de Patente 5: documento WO 1999/062511
- 15 Documento de Patente 6: documento WO 1999/045006
- Documento de Patente 7: documento WO 2000/005231
- Documento de Patente 8: documento WO 2001/042245
- Documento de Patente 9: documento JP 2004-123556 A
- Documento de Patente 10: documento JP 2004-123557 A
- 20 Documento de Patente 11: documento WO 98/55090
- Documento de Patente 12: documento WO 2008/075735

**Literatura no de patente**

- 25 Documento no de patente 1: Yamamoto et al., "J. Invest. Dermatol.", 102, 160-164, 1994
- Documento no de patente 2: Freyschmidt-Paul et al., "Eur. J. Dermatol.", 11, 405-409, 2001
- Documento no de patente 3: McElwee et al., "Br. J. Dermatol.", 137, 491-497, 1997
- Documento no de patente 4: Jianga et al., "J. Invest. Dermatol.", 104, 523-525, 1995
- Documento no de patente 5: Maurer et al., "Am. J. Pathol.", 150, 1433-1441, 1997

**30 Compendio de la invención**

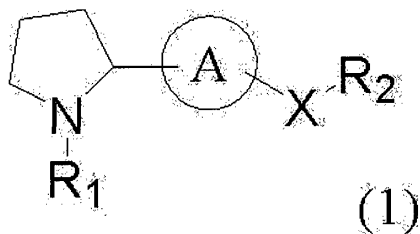
**Problema técnico**

35 **[0010]**Un objeto de la presente invención es encontrar nuevos compuestos que se unen a FKBP12 o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos y proporcionar nuevas terapias útiles en la prevención o tratamiento de la alopecia.

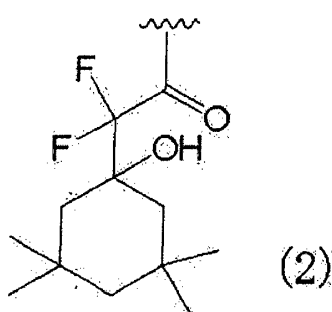
**Solución al problema**

40 **[0011]**Los autores de la presente invención encontraron que los compuestos representados por la siguiente fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden resolver el problema anteriormente mencionado y este hallazgo ha llevado a la realización de la presente invención.

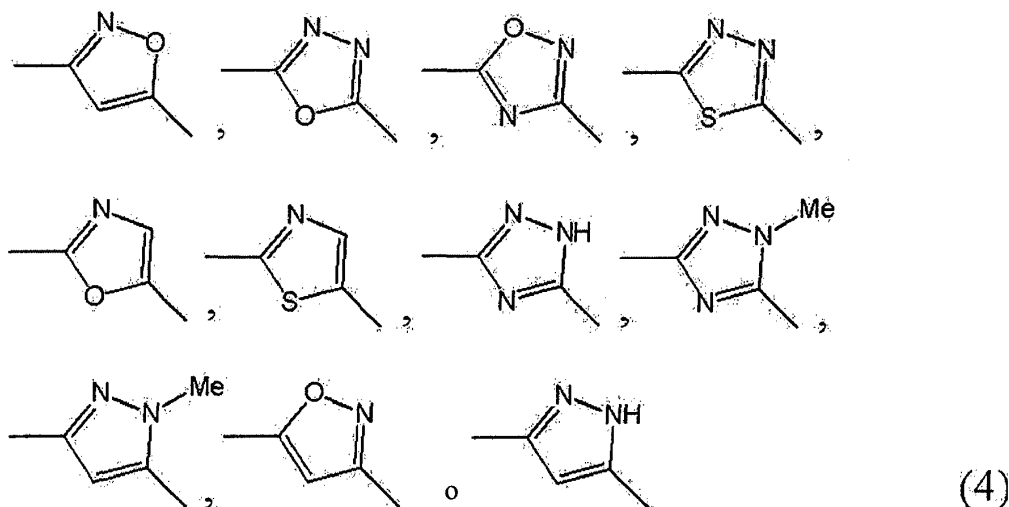
45 **[0012]**Por consiguiente, la presente invención se refiere a:  
(I) Un compuesto representado por la fórmula (1)



[en donde R<sub>1</sub> representa la siguiente fórmula (2)]



el anillo A representa o bien uno de los anillos representados por la siguiente fórmula (4)



X representa  $-(CH_2)_m-X_1-(CH_2)_n-$ ;

$X_1$  representa un enlace,  $-O-$ ,  $-NR^aC(=O)-$ ,  $-C(=O)NR^b-$ ,  $-NR^cS(=O)_2-$ ,  $O-S(=O)_2NR^d-$ ;

$R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  que pueden ser iguales o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_6$ ;

m y n, que pueden ser iguales o diferentes representan cada uno un número entero de de 0-3;

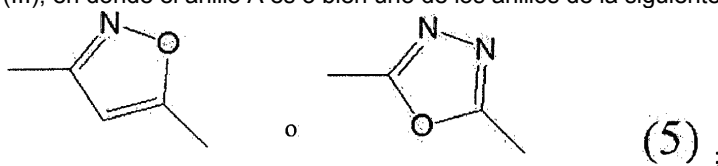
$R_2$  representa un grupo arilo, un grupo heteroarilo (dichos grupos arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con 1-3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , y un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  (dicho grupo alquilo  $C_1-C_6$  o grupo alcoxi  $C_1-C_6$  pueden estar sustituidos con 1-3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo)), un grupo 1,3-benzodioxolanilo, un grupo indolilo, un grupo morfolilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (dicho grupo alquilo  $C_1-C_6$  puede estar sustituido con 1-2 grupos hidroxilo), un grupo amino, un grupo monoalquil( $C_1-C_6$ )amino, un grupo di-alquil( $C_1-C_6$ )amino, un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ , un grupo alquil( $C_1-C_6$ )sulfonilo, un grupo piridonilo, o un grupo pirimidinonilo] o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

(II) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (I),

en donde X es un enlace,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2-NHC(=O)-$ ,  $-CH_2-NHC(=O)-CH_2-$ , o  $-CH_2-NHS(=O)_2-$ ;

(III) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (I), en donde X es  $-CH_2O-$  o  $-CH_2-$ ;

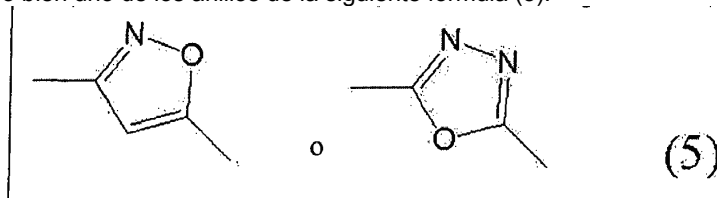
(IV) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (III), en donde el anillo A es o bien uno de los anillos de la siguiente fórmula (5):



(V) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (IV), en donde  $R_2$  es un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo o un grupo pirimidilo (dicho grupo fenilo, grupo piridilo o grupo pirimidilo pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno o grupos metoxi), un grupo piridonilo, o un grupo pirimidinonilo;

(VI) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (V), en donde R<sub>2</sub> es un grupo fenilo o un grupo piridilo (dicho grupo fenilo o grupo piridilo pueden estar sustituidos por 1-3 grupos metoxi);

5 (VII) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (I), en donde el anillo A es o bien uno de los anillos de la siguiente fórmula (5):



X es -CH<sub>2</sub>O- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,

10 R<sub>2</sub> es un grupo fenilo o un grupo piridilo (dicho grupo fenilo o grupo piridilo pueden estar sustituidos con 1-3 grupos metoxi).

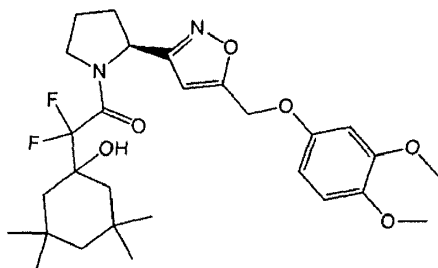
(VIII) El compuesto de acuerdo con (I), que es

15 (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,  
 (S)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((piridin-3-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona,  
 (S)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((3,4,5-trimetoxifenoxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona,  
 20 (S)-N-((3-(1-(2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)metil)benzamida,  
 (S)-N-((3-(1-(2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)metil)benzenosulfonamida,  
 (S)-1-(2-(5-((dimetilamino)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,  
 25 (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,  
 (S)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-(fenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)etanona,  
 30 (S)-N-((5-(1-(2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)benzamida,  
 (S)-1-(2-(5-((dimetilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,  
 (S)-1-(2-(3-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,  
 35 (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,  
 (S)-1-(2-(3-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)isoxazol-5-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,  
 40 (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,  
 (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,  
 (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,  
 45 (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,  
 (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)oxazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,  
 50 (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,  
 (S)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-(fenoximetil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona,  
 (S)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((pirimidin-5-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona,  
 55 (S)-1-((3-(1-(2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona,  
 (S)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((pirimidin-4-iloxi)metil)isoxazol-3-

il)pirrolidin-1-il)etanona,  
 (S)-2,2-difluoro-1-(2-(5-((3-fluorofenoxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona, o  
 (S)-1-((3-(1-(2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)metil)piridin-4(1H)-ona, o

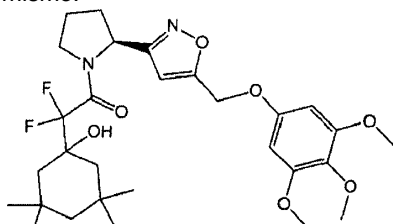
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(IX) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (I), en donde el compuesto es (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona representado por la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



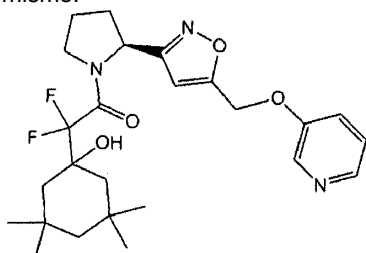
(X) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (I), en donde el compuesto es (S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(XI) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (I), en donde el compuesto es (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((3,4,5-trimetoxifenoxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona representado por la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



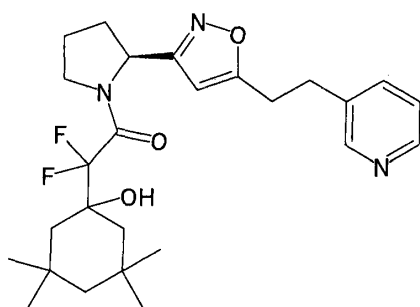
(XII) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (I), en donde el compuesto es (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-(fenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(XIII) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (I), en donde el compuesto es (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((piridin-3-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona representado por la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



(XIV) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (I), en donde el compuesto es (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((piridin-4-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(XV) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (I), en donde el compuesto es un compuesto representado por la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(XVI) Un medicamento que comprende como ingrediente activo el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (XV); y

(XVII) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (XV) para su uso en la prevención o tratamiento de la alopecia.

5

### Efectos ventajosos de la invención

[0013] Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se unían a FKBP 12 e inhibían su actividad peptidil-prolil isomerasa (rotamasa). Además, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tenían tan alta solubilidad que mostraron perfiles preferidos para uso externo. Por otra parte, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos mostraron una acción estimuladora del desarrollo del cabello excepcional.

10

[0014] Los compuestos de las sales presente invención y farmacéuticamente aceptables del mismo no suprimen notablemente la proteína fosfatasa calcineurina, de manera que no tiene actividad inmunosupresora grave. En consecuencia, se espera que las preparaciones que contienen los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos exhiban característica de alta seguridad cuando se utilicen como agentes para prevenir o tratar la alopecia.

15

20

### Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra el efecto estimulador del desarrollo del cabello efecto del Compuesto 1 en modelos de ratón afeitado.

25

La FIG. 2 muestra el efecto estimulador del desarrollo del cabello del Compuesto 40 en modelos de ratón afeitado.

La FIG. 3 muestra el efecto estimulador de la inducción de anágena de los Compuestos 40, 52, 59, 61, 63, y 64 en modelos de ratón afeitado.

### Descripción de las realizaciones

30

[0016] Las siguientes son las definiciones de varios términos importantes que se utilizan en esta memoria descriptiva.

[0017] El término "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

35

[0018] El término "grupo alquilo C1-C6" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y los ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, etc.

40

[0019] El término "grupo alcoxi C1-C6" significa un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y los ejemplos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo hexiloxi, un grupo isopropoxi, un grupo isobutoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo isopentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo terc-pentiloxi, un grupo 1,2-dimetilpropoxi, etc.

45

[0020] El término "grupo arilo" significa un grupo carbocíclico aromático, que es de monocíclico a tetracíclico, y que se compone de 6 a 18 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antrilo, un grupo fenantrilo, un grupo tetraceno, un grupo pirenilo, etc.

50

[0021] El término "grupo heteroarilo" significa un grupo heterocíclico monocíclico o aromático cíclico condensado y los ejemplos incluyen un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo furilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo 1,2,3-

5 triazolilo, un 1,2,4 grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo naftiridinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo indolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoisoxazolilo, un grupo 1H-indazolilo, un grupo 2H-indazolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzoxadiazolilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo indolizínilo, un grupo benzofurazanilo, un grupo tienopiridilo, un grupo pirazolopiridilo, un grupo imidazopiridilo, un grupo imidazopirazinilo, un grupo pirazolopirimidinilo, un grupo triazolopirimidinilo, un grupo tienotienilo, un grupo imidazotiazolilo, etc.

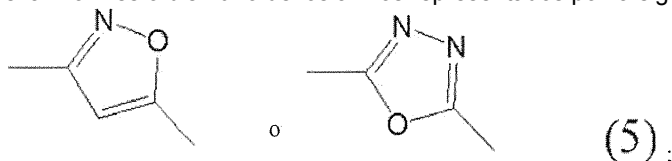
10 **[0022]**El término "grupo monoalquil(C1-C6)amino" significa un grupo amino sustituido con un único grupo alquilo C1-C6 como se ha definido anteriormente y los ejemplos incluyen un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo butilamino, un grupo pentilamino, un grupo hexilamino, un grupo isopropilamino, un grupo isobutilamino, un grupo terc-butilamino, un sec-butilamino grupo, un grupo isopentilamino, un grupo neopentilamino, un grupo terc-pentilamino, un grupo 1,2-dimetilpropilamino, etc.

15 **[0023]**El término "grupo dialquil(C1-C6)amino" significa un grupo amino sustituido por dos grupos alquilo C1-C6 respectivamente independientes como se ha definido anteriormente y los ejemplos incluyen un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, un grupo dibutilamino, un grupo dipentilamino, un grupo dihexilamino, un grupo diisopropilamino, un grupo diisobutilamino, un grupo di-terc-butilamino, un di grupo sec-butilamino, un grupo di-isopentilamino, un grupo di-neopentilamino, un grupo di-terc-pentilamino, un grupo di-1,2-dimetilpropilamino, un grupo etilmetilamino, un grupo isopropilmetilamino, un grupo isobutylisopropilamino, etc.

20 **[0024]**El término "grupo alquilsulfoniloxi C1-C6" significa un grupo sulfoniloxi sustituido por el grupo alquilo C1-C6 definido anteriormente y los ejemplos incluyen un grupo metilsulfoniloxi, un grupo etanosulfoniloxi, un grupo n-propilsulfoniloxi, un grupo isopropilsulfoniloxi, un grupo n-butilsulfoniloxi, un grupo 2-metil-n-butilsulfoniloxi, un grupo terc-butilsulfoniloxi, un n- grupo pentilsulfoniloxi, un grupo n-hexilsulfoniloxi, etc.

25 **[0025]**En los compuestos de la presente invención, X es preferiblemente un enlace,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{O})-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ , o  $-\text{CH}_2-\text{NHS}(=\text{O})_2-$ ; y X es más preferiblemente  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ; además, preferiblemente,

30 el anillo A es o bien uno de los anillos representados por la siguiente fórmula (5)



35 y  $\text{R}_2$  es un grupo fenilo o un grupo piridilo (dicho grupo fenilo o grupo piridilo pueden estar sustituidos con 1-3 grupos metoxi).

40 **[0026]**El término "alopecia" significa una afección en la que algunos o todos los cabellos se han desprendido o han desaparecido o han cambiado a cabellos más finos y más cortos. La alopecia se manifiesta en diversos tipos, que incluyen, pero no se limitan particularmente a, alopecia de patrón masculino, alopecia seborreica, alopecia senil, alopecia areata, medicamentosa alopecia debida, por ejemplo, a la administración de fármacos de control del cáncer, alopecia cicatricial, y alopecia postparto que se manifiesta después del alumbramiento. La alopecia a menudo resulta de un ciclo del cabello alterado y se desencadena por una fase anágena acortada debido, por ejemplo, a la detención de la proliferación celular.

45 **[0027]**El término "ciclo del cabello" se refiere al ciclo de crecimiento de los cabellos y representa un período que consta de tres etapas, (1) la fase anágena (el período durante el cual el folículo del cabello repite división para causar el crecimiento activo de los cabellos; la fase anágena dura de dos a seis años para los cabellos del cuero cabelludo); (2) la fase catágena (el período durante el cual el crecimiento del cabello se reduce y el folículo se encoge; la fase catágena dura de una a dos semanas para el cabello del cuero cabelludo); y (3) la fase telógena (el período durante el cual el folículo degenera completamente y permanece en estado latente; la fase telógena dura de tres a cuatro meses para el cabello del cuero cabelludo). Por lo general, de 80 al 90 por ciento de los cabellos están en la fase anágena y menos de uno por ciento se encuentran en la fase catágena, y el resto en la fase telógena. La alopecia implica anomalías en el ciclo del cabello y, en particular en la alopecia de patrón masculino, la duración de la fase anágena se acorta y el cabello hace una transición a la fase catágena/telógena antes de que crezca a un cabello terminal más grueso, por lo que el porcentaje de cabellos en la fase telógena aumenta y el cabello terminal cambia a un vello fino.

55 **[0028]**El término "agentes para prevenir o tratar la alopecia", de acuerdo con la presente invención se refiere a medicamentos que tienen cualquiera de las siguientes acciones: (1) inducir una transición de la fase telógena a la fase anágena (es decir, inducir el desarrollo de cabello); (2) estimular el crecimiento del cabello; (3) extender la fase



anágena; y (4) inhibir, retrasar o reducir el desprendimiento de cabellos; se desean fármacos que tengan más de una acción.

5 **[0029]**El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa sales que son aceptables desde un punto de vista farmacéutico. Los ejemplos incluyen: sales con ácidos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido etilsuccínico, ácido malónico, ácido lactobiónico, ácido glucónico, ácido glucoheptónico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico (ácido tosílico), ácido laurilsulfúrico, ácido málico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido adípico, cisteína, N-acetilcisteína, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido yodhídrico, ácido nicotínico, ácido oxálico, ácido pícrico, ácido tiocianico, ácido undecanoico, polímero de ácido acrílico y polímero de carboxivinilo; sales con bases inorgánicas tales como sales de litio, sales de sodio, sales de potasio, y sales de calcio; y sales con aminas orgánicas (p. ej., morfolina y piperidina) y aminoácidos.

15 **[0030]**Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden aparecer en diversas formas solvatadas. También se pueden convertir en hidratos desde el punto de vista de la aplicabilidad como productos farmacéuticos.

20 **[0031]**Los compuestos (1) de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden utilizar tal cual o, alternativamente, se pueden formular en preparaciones junto con portadores farmacéuticamente aceptables por medio de técnicas conocidas per se. Los portadores farmacéuticamente aceptables son diversos materiales orgánicos o inorgánicos utilizados comúnmente en función de las necesidades farmacéuticas dependiendo de si se utilizan en preparaciones sólidas o preparaciones líquidas: los ejemplos para su uso en el primer caso incluyen excipientes (p. ej., lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero, etc.), lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal, etc.), aglutinantes (p. ej., celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etc.), disgregantes (p. ej., almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetil almidón sódico, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, etc.); los ejemplos para su uso en preparaciones líquidas incluyen disolventes (p. ej., agua para inyectables, alcoholes, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, etc.), promotores disolventes (p. ej., polietilenglicoles, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, Tris-aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, etc.), agentes de suspensión (p. ej., tensioactivos tales como estearil trietanolamina, lauril sulfato de sodio, ácido lauril aminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, etc., o polímeros hidrófilos tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, etc.), agentes isotónicos (p. ej., glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, etc.), agentes tamponadores (p. ej., fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, etc.), y agentes calmantes (p. ej., alcohol bencílico, etc.). En el curso del procedimiento de formulación farmacéutica, se pueden utilizar diversos aditivos dependiendo de la necesidad, como se ejemplifica por medio de conservantes (p. ej., ésteres paraoxibenzoato, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenitilo, ácido deshidroacético, ácido sórbico, etc.), antioxidantes (p. ej., sulfitos, ácido ascórbico, etc.), agentes colorantes, agentes edulcorantes, adsorbentes, agentes humectantes, etc.

45 **[0033]**Los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar por vía oral o no oral (p. ej., intravenosa, tópica, rectal, etc.) Las formas de dosificación de su administración se pueden ilustrar mediante comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos con azúcar y comprimidos recubiertos con película), polvos, gránulos, polvos, pastillas, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas), líquidos, inyectables (p. ej., subcutáneos, intravenosos, intramusculares, intraperitoneales, etc.), preparaciones externas (p. ej., para administración nasal, aplicación transdérmica, pomadas, cremas, etc.), supositorios (p. ej., rectales, vaginales, etc.), preparaciones de liberación lenta (p. ej., microcápsulas de liberación lenta, etc.), pélets, gotas, etc.; cada una de estas formas de dosificación se pueden fabricar mediante técnicas de formulación farmacéutica común (p. ej., los métodos descritos en la 15ª Farmacopea Japonesa). Las preparaciones externas son una forma de dosificación preferida debido, por ejemplo, a la capacidad de ser administrada directamente a la zona afectada, la facilidad de administración, y un menor riesgo de causar efectos secundarios sistémicos. Los compuestos también pueden ser utilizados como preparaciones orales ya que no ejercen ninguna acción inmunosupresora y el riesgo de efectos secundarios sistémicos es bajo.

60 **[0034]**Los agentes producidos de este modo de la presente invención para prevenir o tratar la alopecia se administran en dosis que pueden ser ajustadas apropiadamente dependiendo de factores tales como el peso, la edad y el sexo del paciente. En concreto, si los agentes se utilizan como una preparación externa, los compuestos de la presente invención se incorporan a concentraciones de 0,0001% a 20% y la preparación resultante puede administrarse de una vez a varias veces al día. Después de la administración, la preparación externa se aplica a los cabellos en cantidades que varían desde aproximadamente 0,00001 a aproximadamente 4 mg/cm<sup>2</sup>, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg/cm<sup>2</sup>.

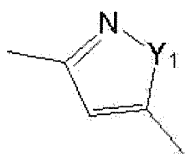
[0035] Si los agentes son para ser utilizado en forma de una preparación oral, se pueden administrar de una a varias veces al día, con los compuestos de la presente invención están contenidos en cantidades diarias de 1 a 1000 mg/kg por adulto.

5 [0036] Por otra parte, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar combinados con otros ingredientes activos para agentes que son eficaces en la prevención o tratamiento de la alopecia. Los medicamentos que se pueden combinar incluyen, pero no se limitan a minoxidil y finasteride. Los compuestos también se pueden combinar con medicamentos como otros estimuladores del crecimiento del cabello/restauradores de cabello, vasodilatadores, anti-andrógenos, derivados de ciclosporina, antimicrobianos, antiinflamatorios, derivados de la hormona tiroidea, agentes de prostaglandinas o antagonistas, retinoides, y triterpenos. Los compuestos y los otros ingredientes activos para agentes que son eficaces en la prevención o tratamiento de la alopecia se pueden utilizar como preparaciones separadas o, alternativamente, se pueden utilizar como un solo fármaco combinado.

15 [0037] Mientras que el método para producir los compuestos de la presente invención se describe a continuación, no está limitado de ninguna manera a los siguientes ejemplos. Los compuestos de partida utilizados para producir los compuestos se pueden preparar fácilmente por métodos conocidos o métodos conocidos per se. Los métodos de producción A a E se describen a continuación, haciendo especial hincapié en la construcción del anillo A. En cuanto a la adición del residuo orgánico -R<sub>1</sub>, la siguiente descripción supone un método de introducción del mismo en la última etapa, pero puede ser introducido antes de la construcción del anillo A o en una etapa intermedia. La adición o transformación de los residuos orgánicos -R<sub>2</sub> también se puede llevar a cabo en cualquier etapa adecuada. Cualquier grupo funcional reactivo que se produce en las respectivas etapas se pueden proteger y desproteger según sea apropiado.

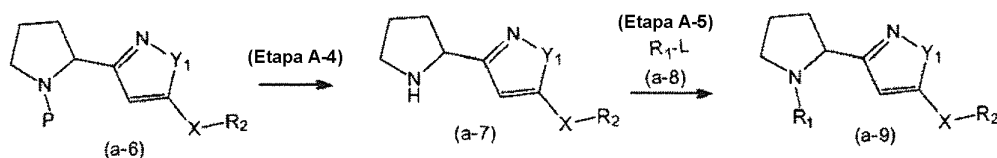
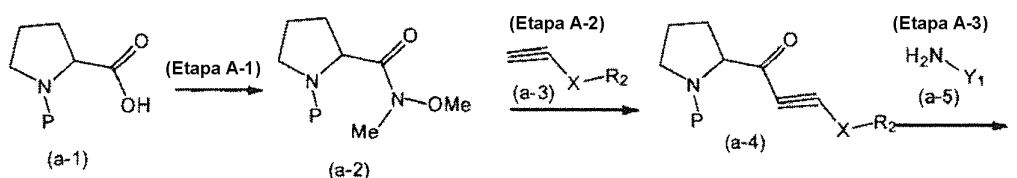
Método de producción A

25 [0038] Entre los compuestos representados por la fórmula general (1), aquellos en los que el anillo A está representado por la siguiente fórmula:



30 (Y<sub>1</sub> representa un átomo de oxígeno, NMe, o NH) se puede producir mediante, por ejemplo, el siguiente método.

(Esquema A)



35 (donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X tienen los mismos significado que se han definido anteriormente; P representa un grupo protector de amino (p. ej., un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, etc.); Y<sub>1</sub> representa un átomo de oxígeno, NMe o NH; y L representa un grupo hidroxilo o un grupo eliminable (p. ej., cloro, bromo, yodo, etc.))

40 (1) Etapa A-1

[0039] Para obtener un compuesto representado por la fórmula (a-2), un compuesto representado por la fórmula (a-1) se hace reaccionar con metoximetilamina través de acilación comúnmente practicada. Por ejemplo, el compuesto ácido carboxílico representado por la fórmula (a-1) se hace reaccionar con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, etc. de manera que se convierte en el correspondiente haluro de ácido o, alternativamente, el compuesto de fórmula (a-

1) se hace reaccionar con cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, etc. de manera que se convierte en el correspondiente anhídrido de ácido mixto; el producto resultante se hace reaccionar después con metoximetilamina ya sea en un disolvente o sin utilizar disolvente, opcionalmente en presencia de una base. El compuesto representado por la fórmula (a-2) también se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (a-1) con metoximetilamina usando un agente de condensación tal como dicitohexilcarbodiimida o 1-metil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. El disolvente puede ser un disolvente basado en halógeno tal como cloruro de metileno o cloroformo, un disolvente basado en éter tal como tetrahidrofurano o dioxano, un disolvente basado en hidrocarburo aromático tal como tolueno o xileno, un disolvente polar aprótico tal como N,N-dimetilformamida, o mezclas de estos disolventes. La base puede ser una base orgánica tal como piridina o trietilamina, o una base inorgánica tal como hidróxido de sodio o hidrogenocarbonato de sodio.

(2) Etapa A-2

[0040] Para obtener un compuesto representado por la fórmula (a-4), un compuesto representado por la fórmula (a-3) se puede hacer reaccionar con un reactivo organometálico tal como MeLi, n-BuLi o EtMgBr en un disolvente para generar un acetiluro, que se hace reaccionar a continuación con el compuesto de fórmula (a-2). El disolvente puede ser un disolvente basado en éter tal como tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo alifático disolvente tal como hexano o pentano, o mezclas de estos disolventes.

(3) Etapa A-3

[0041] Para obtener un compuesto representado por la fórmula (a-6), el compuesto de fórmula (a-4) se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula (a-5) o una sal del mismo, ya sea en un disolvente o sin utilizar disolvente, opcionalmente en presencia de un ácido o una base. El disolvente puede ser un alcohol tal como metanol o etanol, un disolvente basado en éter tal como tetrahidrofurano o dioxano, un disolvente polar aprótico tal como N,N-dimetilformamida, agua, o mezclas de estos disolventes. El ácido puede ser un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o un ácido orgánico tal como ácido acético o ácido p-toluenosulfónico. La base puede ser una base orgánica tal como piridina o trietilamina, o una base inorgánica tal como AcONa, NaOMe, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

(4) Etapa A-4

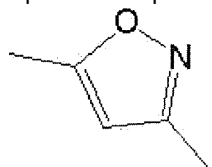
[0042] Para obtener un compuesto representado por la fórmula (a-7), el grupo protector de amino en el compuesto de fórmula (a-6) se elimina para la desprotección. Si el grupo protector es un grupo t-butoxicarbonilo, la desprotección puede efectuarse mediante la realización de la reacción con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico; si el grupo protector es un grupo benciloxicarbonilo, la desprotección puede efectuarse ya sea mediante hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio-carbono u óxido de platino o mediante reacción con un ácido tal como HBr-AcOH. Si se van a eliminar otros grupos protectores, se pueden implementar métodos comúnmente practicados para eliminar el grupo protector de amino de interés.

(5) Etapa A-5

[0043] Para obtener un compuesto representado por la fórmula (a-9), un compuesto representado por la fórmula (a-8) (donde L es un grupo OH) se trata mediante el mismo método que se ha descrito en la Etapa A-1 de manera que se convierte a un haluro de ácido y después se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (a-7), o se puede hacer reaccionar directamente con el compuesto de fórmula (a-7) en presencia de un agente de condensación. Alternativamente, un compuesto representado por la fórmula (a-9) se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (a-8) (donde L es un grupo eliminable) con el compuesto de fórmula (a-7) en un disolvente, opcionalmente en la presencia de una base.

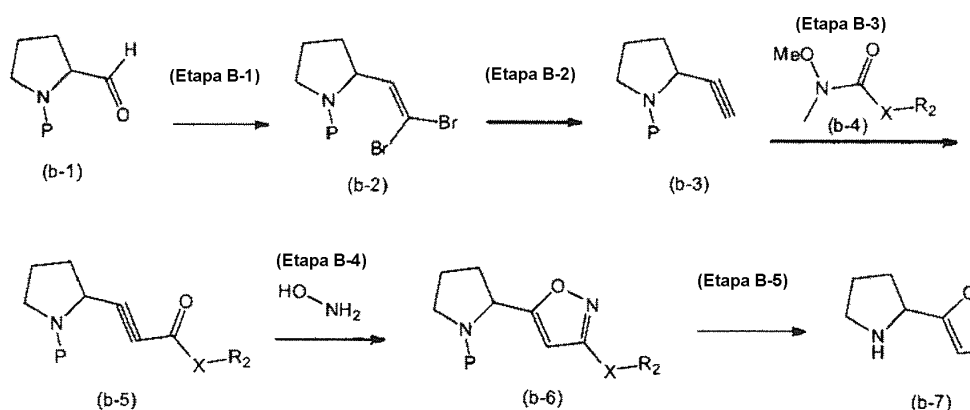
#### Método de producción B

[0044] Entre los compuestos representados por la fórmula general (1), aquellos en los que el anillo A está representado por la siguiente fórmula:



se pueden producir mediante, por ejemplo, el método siguiente.

(Esquema B)



5 (donde  $R_1$ ,  $R_2$  y X tienen los mismos significado que se han definido anteriormente; P representa un grupo protector de amino (p. ej., un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, etc.); L representa un grupo hidroxilo o un grupo eliminable (p. ej., cloro, bromo, yodo, etc.))

(1) Etapa B-1

10 **[0045]** Para obtener un compuesto representado por la fórmula (b-2), un compuesto representado por la fórmula (b-1) se hace reaccionar con  $\text{CBr}_4$  y  $\text{PPh}_3$  en un disolvente basado en halógeno tal como cloruro de metileno o cloroformo mediante el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry 1990, vol. 33, página 3190 o una versión modificada del método.

(2) Etapa B-2

15 **[0046]** Para obtener un compuesto representado por la fórmula (b-3), el compuesto de fórmula (b-2) se hace reaccionar con una base en un disolvente. La base puede ser MeLi, n-BuLi, sec-BuLi,  $\text{LiN}(i\text{-Pr})_2$ , o similares. El disolvente puede ser un disolvente basado en éter tal como tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo alifático disolvente tal como hexano o pentano, o mezclas de estos disolventes.

(3) Etapa B-3

25 **[0047]** Para obtener un compuesto representado por la fórmula (b-5), el compuesto (b-3) se puede hacer reaccionar con un reactivo organometálico tal como MeLi, n-BuLi o EtMgBr en un disolvente para generar un acetiluro, que luego se hace reaccionar con un compuesto representado por (b-4). El disolvente puede ser disolvente basado en éter tal como tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo alifático disolvente tal como hexano o pentano, o mezclas de estos disolventes. Para obtener un compuesto representado por la fórmula (b-5), un acetiluro correspondiente al compuesto de fórmula (b-3) generado in situ mediante la reacción descrita en la Etapa B-2 se puede hacer reaccionar con el compuesto de fórmula (b-4).

(4) Etapa B-4

35 **[0048]** Para obtener un compuesto representado por la fórmula (b-6), el compuesto de fórmula (b-5) se hace reaccionar con hidroxilamina o una sal del mismo, ya sea en un disolvente o sin utilizar disolvente, opcionalmente en presencia de un ácido o una base. El disolvente puede ser un alcohol tal como metanol o etanol, un disolvente tal como tetrahidrofurano o dioxano, un disolvente polar aprótico tal como N,N-dimetilformamida, agua, o mezclas de estos disolventes a base de éter. El ácido puede ser un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o un ácido orgánico tal como ácido acético o ácido p-toluenosulfónico. La base puede ser una base orgánica tal como piridina o trietilamina, o una base inorgánica tal como AcONa, NaOMe,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  o  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

(5) Etapa B-5

45 **[0049]** Un compuesto representado por la fórmula (b-7) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (b-6) mediante el mismo método que se ha descrito en la Etapa A-4.

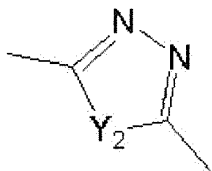
(6) Etapa B-6

50 **[0050]** Un compuesto representado por la fórmula (b-8) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (b-7) mediante

el mismo método que se ha descrito en la Etapa A-5.

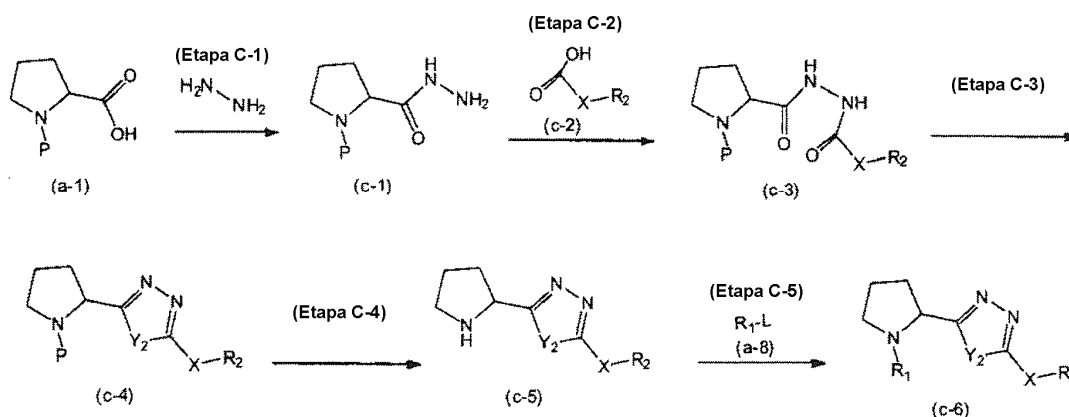
Método de producción C

- 5 **[0051]** Entre los compuestos representados por la fórmula general (1), aquellos en los que el anillo A está representado por la siguiente fórmula:



- 10 (donde Y<sub>2</sub> representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre) se pueden producir mediante, por ejemplo, el siguiente método.

(Esquema C)



- 15 (donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X tienen los mismos significado que se han definido anteriormente; P representa un grupo protector de amino (tal como un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, etc.); Y<sub>2</sub> representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; L representa un grupo hidroxilo o un grupo eliminable (p. ej., cloro, bromo, yodo, etc.))

- 20 (1) Etapa C-1

**[0052]** Un compuesto representado por la fórmula (c-1) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (a-1) e hidrazina mediante la acilación practicada comúnmente que se describe en la Etapa A-1.

- 25 (2) Etapa C-2

**[0053]** Un compuesto representado por la fórmula (c-3) se obtiene a partir de los compuestos de fórmula (c-1) y (c-2) mediante la acilación practicada comúnmente que se describe en la Etapa A-1.

- 30 (3) Etapa C-3

**[0054]** Entre los compuestos representados por la fórmula (c-4), un compuesto en el que Y<sub>2</sub> es un átomo de oxígeno se obtiene sometiendo el compuesto de fórmula (c-3) a ciclodeshidratación en un disolvente utilizando el reactivo de Burgess o CBR<sub>4</sub>, PPH<sub>3</sub>, imidazol, etc. El disolvente puede ser un disolvente basado en halógeno tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un hidrocarburo aromático disolvente tal como tolueno o xileno.

**[0055]** Entre los compuestos representados por la fórmula (c-4), un compuesto en el que Y<sub>2</sub> es un átomo de azufre se obtiene haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (c-3) con el reactivo de Lawesson o similares en un disolvente. El disolvente puede ser un disolvente basado en halógeno tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un hidrocarburo aromático disolvente tal como tolueno o xileno.

- 40 (4) Etapa C-4

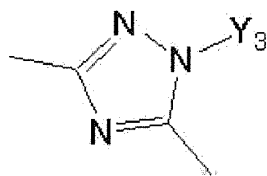
[0056] Un compuesto representado por la fórmula (c-5) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (c-4) mediante el mismo método que se ha descrito en la Etapa A-4.

(5) Etapa C-5

[0057] Un compuesto representado por la fórmula (c-6) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (c-5) mediante el mismo método que se ha descrito en la Etapa A-5.

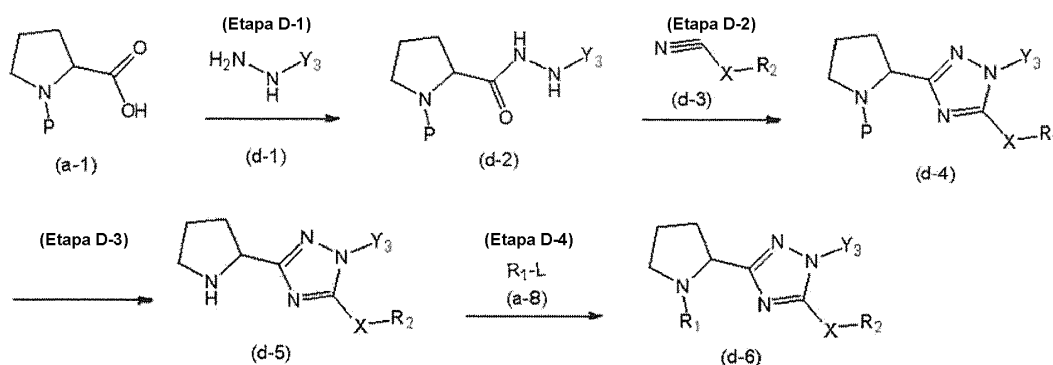
Método de producción D

[0058] Entre los compuestos representados por la fórmula general (1), aquellos en los que el anillo A está representado por la siguiente fórmula:



(donde  $Y_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo Me) se pueden producir mediante, por ejemplo, el siguiente método.

(Esquema D)



(donde  $R_1$ ,  $R_2$  y X tienen los mismos significado que se han definido anteriormente; P representa un grupo protector de amino (tal como un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, etc.);  $Y_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo Me; L representa un grupo hidroxilo o un grupo eliminable (p. ej., cloro, bromo, yodo, etc.))

(1) Etapa D-1

[0059] Un compuesto representado por la fórmula (d-2) se puede obtener a partir del compuesto de fórmula (a-1) haciéndolo reaccionar con un compuesto de hidrazina de fórmula (d-1) mediante la acilación practicada comúnmente que se describe en la Etapa A-1; alternatively, el compuesto de fórmula (a-1) se puede hacer reaccionar con una forma de hidrazina protegida correspondiente al compuesto de hidrazina de fórmula (d-1) y, a continuación desproteger.

(2) Etapa D-2

[0060] Un compuesto representado por la fórmula (d-4) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (d-2) y un compuesto ciano de fórmula (d-3) por medio de calentamiento en un disolvente, opcionalmente en presencia de un ácido o una base. El disolvente puede ser un alcohol tal como metanol o butanol, o un solvente basado en éter como dioxano o difeniléter. El ácido puede ser un ácido orgánico tal como ácido acético. La base puede ser una base inorgánica tal como NaOMe o  $K_2CO_3$ . La reacción puede realizarse a una temperatura que oscila entre la temperatura de reflujo del disolvente a  $220^\circ C$  a presión atmosférica o superior a la atmosférica o bajo irradiación de microondas.

(3) Etapa C-3

[0061] Un compuesto representado por la fórmula (d-5) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (d-4) mediante

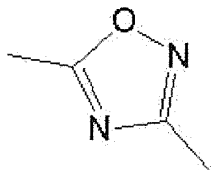
el mismo método que se ha descrito en la Etapa A-4.

(4) Etapa C-4

- 5 **[0062]**Un compuesto representado por la fórmula (d-6) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (d-5) por el mismo método como se describe en la Etapa A-5.

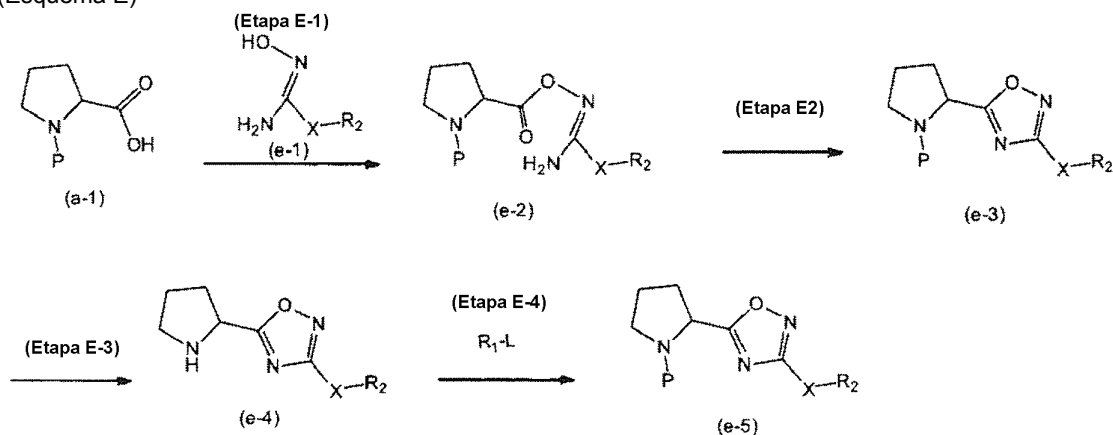
Método de producción E

- 10 **[0063]**Entre los compuestos representados por la fórmula general (1), aquellos en los que el anillo A está representado por la siguiente fórmula:



- 15 se pueden producir mediante, por ejemplo, el método siguiente.

(Esquema E)



- 20 (donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $X$  tienen los mismos significados que se han definido anteriormente;  $P$  representa un grupo protector de amino (tal como un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, etc.);  $L$  representa un grupo hidroxilo o un grupo eliminable (p. ej., cloro, bromo, yodo, etc.))

(1) Etapa E-1

- 25 **[0064]**Un compuesto representado por la fórmula (e-2) se puede obtener a partir del compuesto de fórmula (a-1) haciéndolo reaccionar con un compuesto de fórmula (e-1) mediante la acilación practicada comúnmente que se describe en la Etapa A-1.

30 (2) Etapa E-2

- 35 **[0065]**Un compuesto representado por la fórmula (e-3) se obtiene sometiendo el compuesto de fórmula (e-2) a deshidratación en un disolvente, opcionalmente en presencia de un ácido o una base. El disolvente puede ser un disolvente basado en éter tal como dioxano o un disolvente hidrocarbonado aromático tal como tolueno o xileno. El ácido puede ser un ácido orgánico tal como ácido p-toluenosulfónico. La base puede ser una base orgánica tal como piridina o trietilamina o una sal de amonio tal como  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ . La reacción puede realizarse a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente.

(3) Etapa E-3

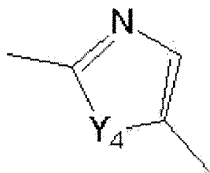
- 40 **[0066]**Un compuesto representado por la fórmula (e-4) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (e-3) mediante el mismo método que se ha descrito en la Etapa A-4.

(4) Etapa E-4

[0067] Un compuesto representado por la fórmula (e-5) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (e-4) mediante el mismo método que se ha descrito en la Etapa A-5.

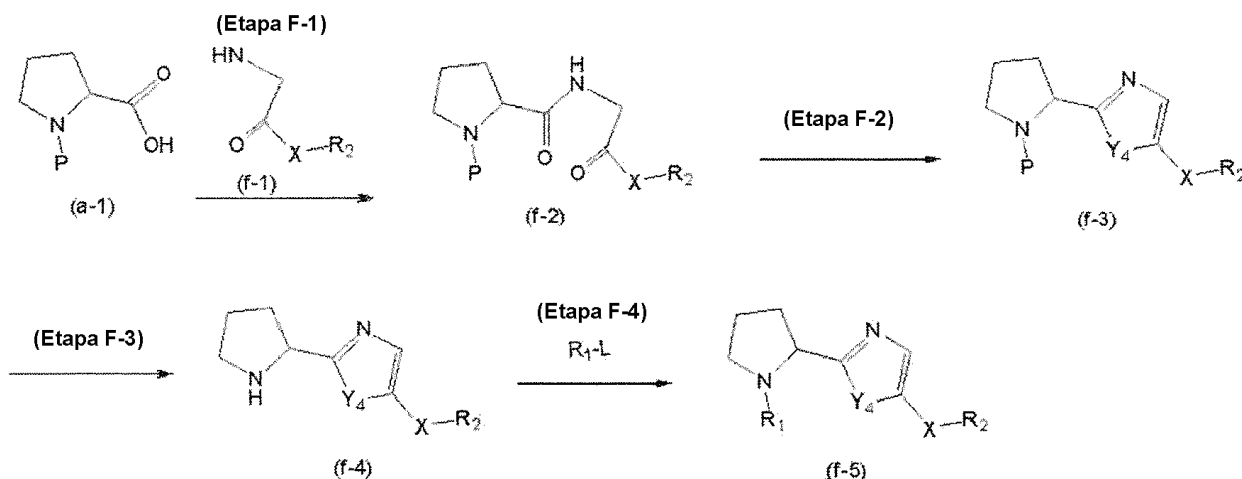
Método de producción F

5 [0068] Entre los compuestos representados por la fórmula general (1), aquellos en los que el anillo A está representado por la siguiente fórmula:



10 (donde Y<sub>4</sub> representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre) se pueden producir mediante, por ejemplo, el siguiente método.

(Esquema F)



15 (donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; P representa un grupo protector de amino (tal como un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, etc.); Y<sub>4</sub> representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; L representa un grupo hidróxi o un grupo eliminable (p. ej., cloro, bromo, yodo, etc.))

(1) Etapa F-1

20 [0069] Un compuesto representado por la fórmula (f-2) se puede obtener a partir del compuesto de fórmula (a-1) haciéndolo reaccionar con un compuesto de fórmula (f-1) mediante la acilación practicada comúnmente que se describe en la Etapa A-1.

(2) Etapa F-2

30 [0070] Entre los compuestos representados por la fórmula (f-3), un compuesto en el que Y<sub>4</sub> es un átomo de oxígeno se obtiene sometiendo el compuesto de fórmula (f-2) a ciclodeshidratación en un disolvente utilizando el reactivo de Burgess o CBR<sub>4</sub>, PPH<sub>3</sub>, imidazol, etc. El disolvente puede ser un disolvente basado en halógeno tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un hidrocarburo aromático disolvente tal como tolueno o xileno.

35 [0071] Entre los compuestos representados por la fórmula (f-3), un compuesto en el que Y<sub>4</sub> es un átomo de azufre se obtiene haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (f-2) con reactivo de Lawesson o similares en un disolvente. El disolvente puede ser un disolvente basado en halógeno tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un hidrocarburo aromático disolvente tal como tolueno o xileno.

(3) Etapa F-3

40 [0072] Un compuesto representado por la fórmula (f-4) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (f-3) mediante el



mismo método que se ha descrito en la Etapa A-4.

(4) Etapa F-4

- 5 **[0073]**Un compuesto representado por la fórmula (f-5) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (f-4) mediante el mismo método que se ha descrito en la Etapa A-5.

### Ejemplos

- 10 **[0074]**En las páginas siguientes, la presente invención se describe con mayor detalle por medio de ejemplos de trabajo y ejemplos de ensayo. Cabe señalar que los compuestos de la presente invención no se limitan de ninguna manera a los descritos en los siguientes ejemplos de trabajo.

- 15 **[0075]**A menos que se indique lo contrario:  
se utilizó M.S. GEL D-75-60-A (producto de DOKAI CHEMICAL INDUSTRY, LTD.) como portador en la cromatografía de gel de sílice;  
se utilizó Chromatorex NH-DM1020 (Producto de FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD) como portador en la cromatografía de gel de sílice en forma NH;  
20 se utilizó Gel de sílice 60N (producto de Kanto Chemical Co., Inc.) o gel de sílice KP-Sil 20 µm (producto de la Biotage) como portador en la cromatografía de gel de sílice neutro.

**[0076]**Los espectros de RMN fueron los de RMN de protón; se utilizó tetrametilsilano como referencia interna, indicando los valores δ en ppm.

- 25 **[0077]**Las mediciones del MS se realizaron utilizando LC/MS-2010EV (equipado con doble fuente ESI/APCI).

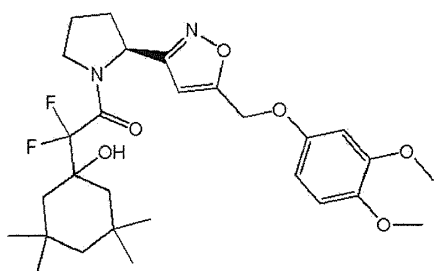
**[0078]**La HPLC preparativa de fase inversa se realizó utilizando un sistema de HPLC preparativa GILSON. La siguiente columna y disolventes se utilizaron para fines preparativos.

- 30 Columna: Waters, SunFire Prep C18, OBD 5,0 m, columna de 30 x 50 mm  
Disolventes: CH<sub>3</sub>CN (CF<sub>3</sub>COOH al 0,1%), H<sub>2</sub>O (CF<sub>3</sub>COOH al 0,1%)

**[0079]**Las abreviaturas utilizadas en los ejemplos de trabajo tienen los siguientes significados.

- AcOEt: acetato de etilo  
APCI: ionización química a presión atmosférica  
35 Boc: t-butoxicarbonilo  
Salmuera: cloruro de sodio acuoso saturado  
DBU: diazabicycloundeceno  
DPPA: difenilfosforilazida  
Et<sub>3</sub>N: trietilamina  
40 Et<sub>2</sub>O: éter dietílico  
ESI: ionización por electropulverización  
HOBt: 1-hidroxibenzotriazol  
MsCl: cloruro de metanosulfonilo  
NMP: N-metil-pirrolidona  
45 Pd-C: paladio sobre carbono  
PPh<sub>3</sub>: Trifenilfosfina  
PTLC: cromatografía en capa fina preparativa  
THF: tetrahidrofurano  
WSC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida  
50 Reactivo de Burgess: N-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo  
Reactivo de Lawesson: 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro  
s: singlete  
br. s.: singlete ancho  
d: doblete  
55 dd: doblete doble  
m: multiplete

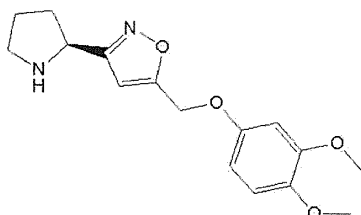
Ejemplo 1



(S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 1)

5

## Ejemplo 1- (1)



(S)-5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-3-(pirrolidin-2-il)isoxazol

10

**[0082]**En una atmósfera de argón, se añadió n-BuLi (147 mL en forma de una solución 2,76 N en hexano) a una solución de 1,2-dimetoxi-4-(prop-2-in-1-ilo)xi)benzeno (81,85 g) en THF (1000 mL) de -60°C a -70°C durante 55 minutos y después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de (S)-2-(metoxi(metil)carbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (100,00 g) en THF (600 mL) y la temperatura se elevó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de agitación a 25°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3 L), agua con hielo (2 L), hexano (1 L) y AcOEt (1 L); la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (5 L), agua (2 L), y salmuera (1 L) sucesivamente, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color pardo (161,24 g), que se disolvió en EtOH (1000 mL); a la solución, se le añadió hidrócloruro de hidroxilamina (53,79 g) y después de calentar a reflujo durante 13 horas, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Después de volver a calentar a reflujo durante 6 horas, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar un aceite de color pardo, al que se añadió HCl (1000 mL en forma de una solución en AcOEt 4,0 N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (2 L) y después de separar la capa orgánica, se añadió NaOH (230 g) a la capa acuosa enfriando con hielo; después de la extracción con CHCl<sub>3</sub> la capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice neutro (MeOH/CHCl<sub>3</sub>) para proporcionar el compuesto del título (49,98 g, aceite de color pardo.)

15

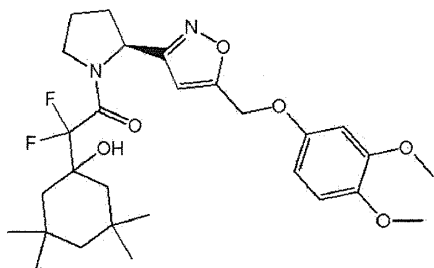
20

25

RMN H1 (200 MHz, cloroformo-d) δ 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 6,45 (dd, J = 3,1, 8,8 Hz, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 4,38 - 4,24 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,22 - 2,92 (m, 2 H), 2,33 - 1,72 (m, 4 H)

30

## Ejemplo 1-(2)



(S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 1)

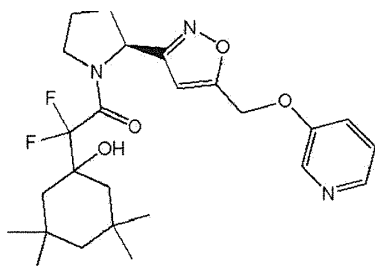
35

**[0084]**A una solución de 2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetato (87,83 g) y Et<sub>3</sub>N (122 mL) en THF (2.000 mL), se le añadió cloroformato de etilo (30,8 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió gota a gota una solución en THF (500 mL) del compuesto (89,00 g) obtenido en el Ejemplo 1-(1) a temperatura ambiente a lo largo de una hora y la mezcla se agitó a temperatura

40

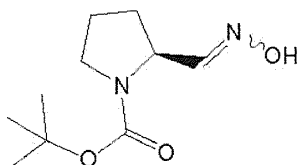
ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron AcOEt (2 L) y una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 L); después de filtrar la materia insoluble, la capa orgánica se separó y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 L), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto (165,0 g). Se aplicó un método similar utilizando 2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetato (34,64 g) y (S)-5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-3-(pirrolidin-2-il)isoxazol (35,10 g) para proporcionar un producto bruto (60,10 g), que se combinó con el primera producto bruto y se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice (AcOEt/hexano) y cromatografía de gel de sílice en forma NH (AcOEt/hexano); El producto purificado se recrystalizó ( $\text{Et}_2\text{O}$ /pentano) para proporcionar el compuesto del título (134,30 g, polvo incoloro).  
 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  6,78 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,44 (dd, J = 2,8, 8,7 Hz, 1 H), 6,26 [6,18] (s, 1 H), 5,43-5,39 [5,60 - 5,55] (m, 1 H), 5,11 - 5,00 (m, 2 H), 4,23 - 4,13 (m, 1H), 3,99 - 3,71 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 2,34 - 0,78 (m, 22 H)  
 p.f. 99,0-101,0°C

## Ejemplo 2



(S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((piridin-3-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 40)

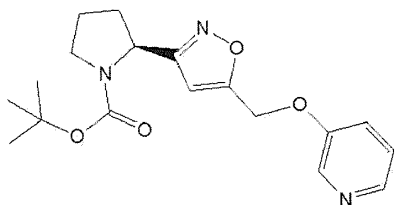
## Ejemplo 2-(1)



(S)-2-((Hidroxiimino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo

**[0087]** A una solución de (S)-2-formilpirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (40,94 g) en piridina (411 mL), se le añadió monohidrocloreuro de hidroxilamina (28,56 g) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de AcOE (1,5 L) y ácido clorhídrico (2 L, 3,0 N). La capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 L), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (39,78 g, sólido incoloro).  
 ESI + 237 (M + Na)<sup>+</sup>

## Ejemplo 2-(2)



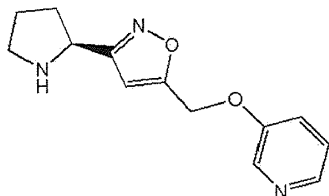
(S)-2-(5-((Piridin-3-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

**[0089]** A una solución en DMF (60 mL) del compuesto (8,57 g) obtenido en el Ejemplo 2-(1), se le añadió NCS (5,341 g) en pequeñas porciones a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después de añadir una solución de 3-(prop-2-in-1-ilo)piridina (2,663 g) en THF (5 mL) y una solución de  $\text{Et}_3\text{N}$  (5,6 mL) en THF (15 mL), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se añadió a bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL), seguido de extracción

con AcOEt (200 mL). La capa orgánica resultante se lavó con salmuera (200 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice neutro (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,81 g, sólido de color amarillo pálido).

5 RMN H1 (200 MHz, cloroformo-d) δ 8,42-8,26 (m, 2 H), 7,30-7,20 (m, 2 H), 6,39-6,19 (m, 1 H), 5,18 (br s, 2 H), 5,10-4,86 (m, 1 H), 3,65-3,35 (m, 2 H), 2,44-1,83 (m, 4 H), 1,59-1,14 (m, 9 H)

Ejemplo 2-(3)



10

(S)-5-((piridin-3-iloxi)metil)-3-(pirrolidin-2-il)isoxazol

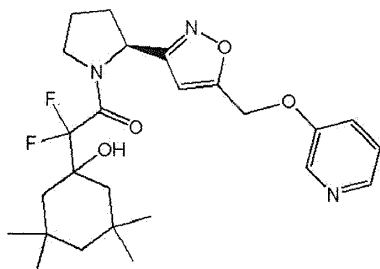
[0091]A una solución en AcOEt (20 mL) del compuesto (3,81 g) obtenido en el Ejemplo de 2-2, se le añadió HCl (40 ml, solución 4,0 N en AcOEt) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadieron bicarbonato sódico acuoso saturado (200 mL) y cloruro de sodio, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub> (200 mL x 2). La capa orgánica resultante se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,614 g, aceite de color pardo).

15

RMN H1 (200 MHz, cloroformo-d) δ 8,42-8,35 (m, 1 H), 8,32-8,25 (m, 1 H), 7,32-7,19 (m, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 4,39-4,26 (m, 1 H), 3,20-2,93 (m, 2 H), 2,30-1,70 (m, 4 H)

20

Ejemplo 2-(4)



25 (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((piridin-3-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 40)

[0093]A una solución de ácido 2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acético (3,192 g) y Et<sub>3</sub>N (4,44 mL) en THF (100 mL), se le añadió cloroformiato de etilo (1,12 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una hora. A la mezcla de reacción, se le añadió gota a gota una solución en THF (50 mL) del compuesto (2,607 g) obtenido en el Ejemplo 2-(3) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL) y la capa orgánica se extrajo con AcOEt (200 mL) se lavó con salmuera (200 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice en forma NH (AcOEt/hexano); el compuesto resultante se recrystalizó (Et<sub>2</sub>O/pentano) para proporcionar el compuesto del título (2,969 g, polvo incoloro).

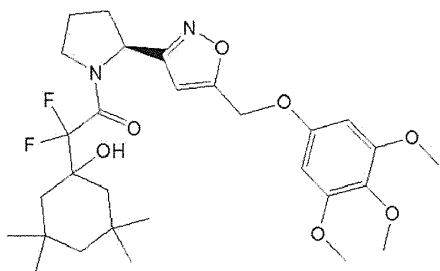
30

35

RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ 8,41-8,34 (m, 1 H), 8,32 - 8,25 (m, 1 H), 7,28 - 7,20 (m, 2 H), 6,29 [6,20] (s, 1 H), 5,41-5,37 [5,58 - 5,55] (m, 1 H), 5,17 - 5,12 (m, 2 H), 4,20 - 4,13 (m, 1 H), 3,90 - 3,70 (m, 2 H), 2,33 - 0,82 (m, 22 H)  
p.f. 102,0 - 104,0°C

40

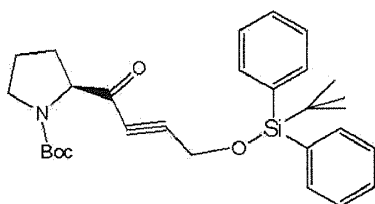
Ejemplo 3



(S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((3,4,5-trimetoxifenoxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 21)

5

## Ejemplo 3-(1)



(S)-2-(4-((terc-Butildifenilsilil)oxi)but-2-inoil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo

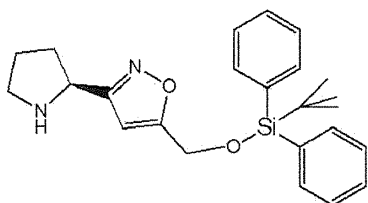
10

**[0096]** En una atmósfera de argón, se le añadió gota a gota n-BuLi (10,3 ml, solución de hexano 2,64 N) a una solución de t-butildifenil(prop-2-in-1-ilo)xilano (8,576 g) en THF (200 mL) a -78°C durante 10 minutos, y después de agitar a temperatura ambiente durante 50 minutos, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución de (S)-2-(metoxi(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (5,01 g) en THF (200 mL) a través de una cánula y la temperatura se elevó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (500 mL) y, después de la extracción con AcOEt, la capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice neutro (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (5,36 g, aceite incoloro). ESI/APCI Dual 514 (M + Na)<sup>+</sup>

15

20

## Ejemplo 3-(2)



(S)-5-(((terc-Butildifenilsilil)oxi)metil)-3-(pirrolidin-2-il)isoxazol

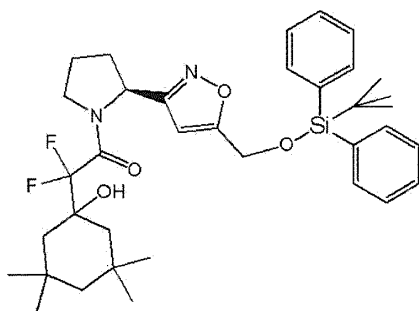
25

**[0098]** A una solución en EtOH (10 mL) del compuesto (492 mg) obtenido en el Ejemplo 3-(1), se le añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (139 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 17 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y la capa orgánica extraída con AcOEt se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice neutro (AcOEt → MeOH/CHCl<sub>3</sub>) para proporcionar el compuesto del título (163 mg, aceite de color pardo). ESI/APCI Dual 407 (M + H)<sup>+</sup>

30

## Ejemplo 3-(3)

35

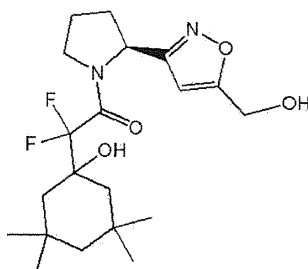


5 (S)-1-(2-(5-(((tert-Butildifenilsilil)oxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona

[0100]Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1-(2), excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(1) se reemplazó por el compuesto (150 mg) obtenido en el Ejemplo 3-(2); esto proporcionó el compuesto del título (133 mg, incoloro amorfo).

ESI/APCI Dual 639 (M + H)<sup>+</sup>

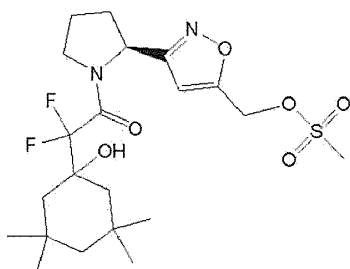
10 Ejemplo 3-(4)



15 (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 18)

[0102]A una solución en THF (20 mL) del compuesto (1,784 g) obtenido en el Ejemplo 3-(3), se le añadió n-Bu<sub>4</sub>NF (3,4 ml, solución en THF 1,0 M) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la capa orgánica extraída con AcOEt se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice neutro (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,010 g, sólido incoloro). ESI/APCI Dual 426 (M + Na)<sup>+</sup>

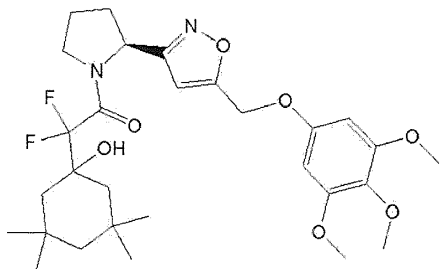
25 Ejemplo 3-(5)



30 Metanosulfonato de (S)-(3-(1-(2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)metilo

[0104]A una solución en AcOEt (3 mL) del compuesto (45 mg) obtenido en el Ejemplo 3-(4) y Et<sub>3</sub>N (31 μL), se le añadió MsCl (13 μL) a 0°C y después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se añadió MsCl (13 μL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, seguido de adición de Et<sub>3</sub>N (31 μL) y agitación a 0°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua (50 mL) y la capa orgánica se extrajo con AcOEt (50 mL) se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (58 mg, aceite incoloro). ESI/APCI Dual 501 (M + Na)<sup>+</sup>

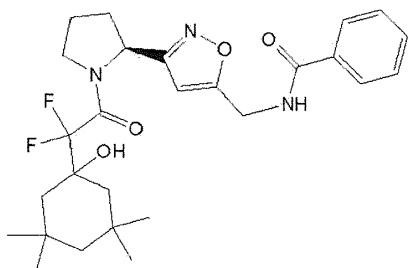
## Ejemplo 3-(6)



- 5 (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((3,4,5-trimetoxifenoxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 21)

10 **[0106]**A una solución en DMF (1,0 mL) del compuesto (20,8 mg) obtenido en el Ejemplo 3-(5) y 3,4,5-trimetoxifenol (16,0 mg), se le añadió  $K_2CO_3$  (24,0 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua (20 mL) y la capa orgánica se extrajo con AcOEt (20 mL x 2) se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante PTLC (forma NH) para proporcionar el compuesto del título (20,5 mg, amorfo incoloro).  
 15 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  6,30 - 6,16 (m, 3 H), 5,61 - 5,35 (m, 1 H), 5,14 - 5,02 (m, 2 H), 4,25 - 4,12 (m, 1 H), 3,84 (s, 6 H), 3,80 (s, 3 H), 3,94 - 3,68 (m, 2 H), 2,36-0,85 (m, 22 H)  
 ESI/APCI Dual 589 (M + Na)<sup>+</sup>

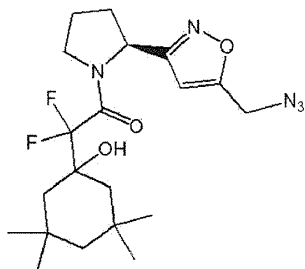
## Ejemplo 4



- 20 (S)-N-((3-(1-(2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)metil)benzamida (Compuesto 44)

## Ejemplo 4-(1)

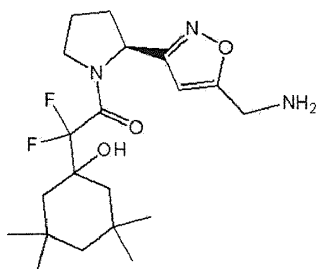
25



(S)-1-(2-(5-(Azidometil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona

- 30 **[0109]**A una mezcla de tolueno (20 mL) con el compuesto (657 mg) obtenido en el Ejemplo 3-(4), se le añadieron DBU (368  $\mu$ L) y DPPA (530  $\mu$ L) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (50 mL) y la capa orgánica se extrajo con AcOEt (50 mL) se lavó con salmuera (50 mL), se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice neutro (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (645 mg, amorfo incoloro).  
 35 ESI/APCI Dual 426 (M + H)<sup>+</sup>

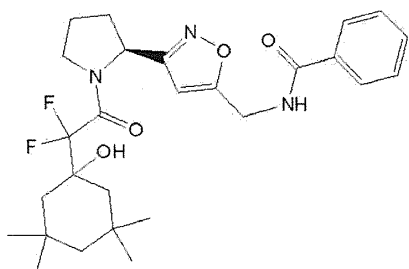
## Ejemplo 4-(2)



(S)-1-(2-(5-(Aminometil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona  
(Compuesto 42)

5  
**[0111]**A una solución en THF (20 mL) del compuesto (632 mg) obtenido en el Ejemplo 4-(1), se le añadieron  $\text{PPh}_3$  (779 mg) y agua (1,0 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y después de añadir agua (50 mL), se llevaron a cabo la extracción con AcOEt (50 mL x 2), el secado ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), el filtrado y la concentración para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice en forma NH (AcOEt/hexano) y cromatografía de gel de sílice neutro (MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ) para proporcionar el compuesto del título (463 mg, amorfo incoloro).  
 ESI/APCI Dual 400 (M + H)<sup>+</sup>

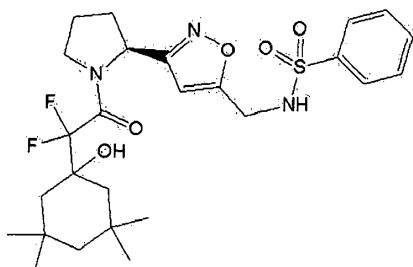
15  
 Ejemplo 4-(3)



(S)-N-((3-(1-(2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)metil)benzamida  
(Compuesto 44)

20  
**[0113]**El compuesto (40 mg) obtenido en el Ejemplo 4-(2) se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  y después de la adición de cloruro de benzoilo (17  $\mu\text{L}$ ) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (43  $\mu\text{L}$ ), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron  $\text{CHCl}_3$  (20 mL) y  $\text{KHSO}_4$  al 5% (20 mL) para separar la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (43 mg, amorfo incoloro). ESI/APCI Dual 504 (M + H)<sup>+</sup>

30  
 Ejemplo 5

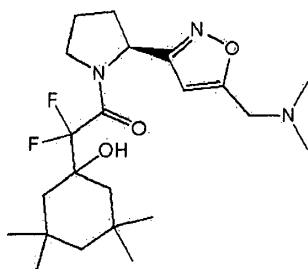


(S)-N-((3-(1-(2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)metil)benzenosulfonamida (Compuesto 45)

35  
**[0115]**El compuesto del título se obtuvo repitiendo el procedimiento del Ejemplo 4-(3), excepto que el cloruro de benzoilo se reemplazó por cloruro de benzenosulfonilo.  
 ESI/APCI Dual 540 (M + H)<sup>+</sup>



## Ejemplo 6

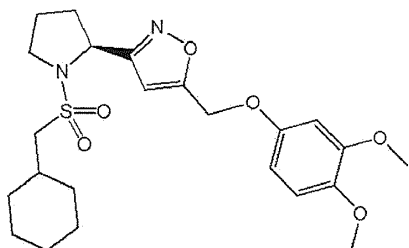


- 5 (S)-1-(2-(5-((Dimetilamino)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 46)

[0117]El compuesto (160 mg) obtenido en el Ejemplo 3-(5) se disolvió en MeCN y después de la adición de una solución en THF de dimetilamina (2 M, 250  $\mu$ L), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron AcOEt (50 mL) y una solución acuosa saturada de  $\text{NaCO}_3$  (50 mL) para separar la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera (50 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (83 mg, amorfo incoloro).  
ESI + 428 (M + H)<sup>+</sup>

15

Ejemplo 7 (Este ejemplo no entra dentro del alcance de la invención reivindicada)

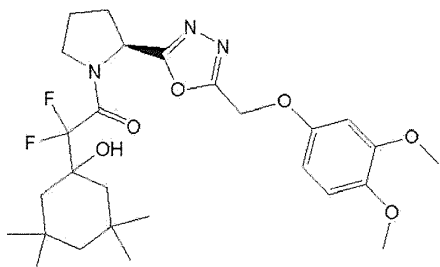


- 20 (S)-3-(1-((Ciclohexilmetil)sulfonil)pirrolidin-2-il)-5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)isoxazol (Compuesto 43)

[0119]A una solución en THF (10 mL) del compuesto (913 mg) obtenido en el Ejemplo 1-(1), se le añadió una solución en THF (5,0 mL) de  $\text{Et}_3\text{N}$  (555  $\mu$ L) y cloruro de ciclohexilmetanosulfonil (393 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 días. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) y la capa orgánica obtenida mediante extracción con AcOEt (50 mL x 2) se lavó con salmuera (50 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice neutro (AcOEt/hexano) y cromatografía de gel de sílice en forma NH (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (202 mg, amorfo incoloro).  
ESI/APCI Dual 465 (M + H)<sup>+</sup>, 487 (M + Na)<sup>+</sup>

30

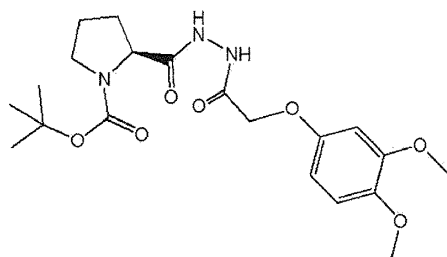
## Ejemplo 8



- 35 (S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 2)

Ejemplo 8-(1)

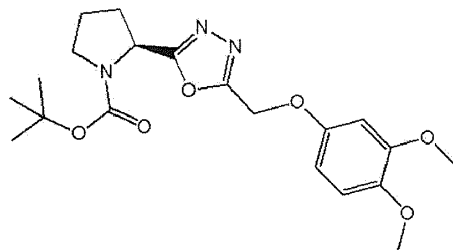
(S)-2-(2-(2-(3,4-Dimetoxifenoxi) acetil) hidrazinocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo



- 5 **[0122]**A una solución de (S)-2-(hidrazinocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (50,0 g) y 2-(3,4-dimetoxifenoxi)acético (47,8 g) en cloroformo (1000 mL), se le añadieron HOBt (35,3 g) e hidrocloreto de WSC (50,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de destilar el disolvente a presión reducida, se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> antes de filtrarla. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para proporcionar una forma bruta del compuesto del título (61,0 g).
- 10 RMN H1 (200 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,79 (br s, 1 H), 6,78 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 6,40 (dd, J = 8,79, 3,08 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,47 - 4,32 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,52 - 3,32 (m, 2 H), 2,48 - 2,30 (m, 1 H), 2,03- 1,87 (m, 3 H), 1,54- 1,43 (m, 9 H)

15 Ejemplo 8-(2)

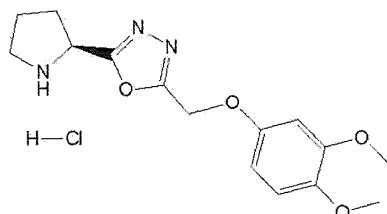
(S)-2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo



- 20 **[0124]**A una solución en tolueno (700 mL) del compuesto (61,0 g) obtenido en el Ejemplo 8-(1), se le añadió reactivo de Burgess (45,0 g) y la mezcla se agitó a 120°C durante 4 horas. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, la capa orgánica extraída con AcOEt se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se separó por destilación a presión reducida; el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (AcOEt) para proporcionar el compuesto del título (42,0 g).
- 25 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ ppm 6,77 (d, J = 8,71 Hz, 1 H), 6,62 - 6,57 (m, 1 H), 6,51 (dd, J = 8,94, 2,98 Hz, 1 H), 5,21 - 5,13 (m, 2 H), 5,07 - 5,01 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,66 - 3,38 (m, 2 H), 2,42 - 2,22 (m, 1 H), 2,20 - 2,06 (m, 2 H), 1,99 (m, 1 H), 1,26 - 1,49 (m, 9 H)

30 Ejemplo 8-(3)

Hidrocloreto de (S)-2-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-5-(pirrolidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol

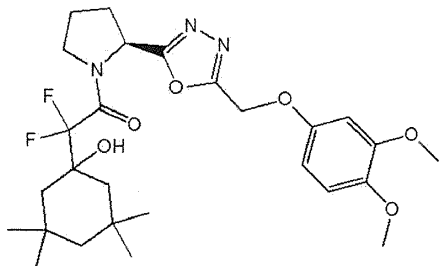


- 35 **[0126]**A una solución de AcOEt (200 mL) del compuesto (42,0 g) obtenido en el Ejemplo 8-(2), se le añadió una solución 4 N de HCl-AcOEt (200 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para proporcionar una forma bruta del compuesto del título (35,0 g).
- 40 RMN H1 (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 6,88 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 3,08 Hz, 1 H), 6,64 - 6,55 (m, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 5,13 - 5,00 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,34 - 3,23 (m, 2 H), 2,44 - 1,90 (m, 4 H)

## Ejemplo 8-(4)

(S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 2)

5



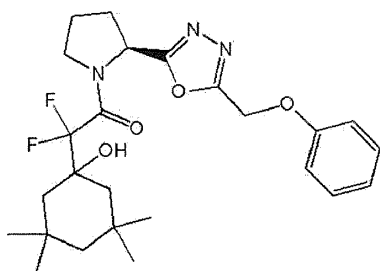
**[0128]** Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1-(2), excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(1) se reemplazó por el compuesto (35,0 g) obtenido en el Ejemplo 8-(3); el producto bruto resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/hexano) y después se recrystalizó con AcOEt-pentano para proporcionar el compuesto del título (39,0 g) como un sólido incoloro.

10

RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  ppm 6,80 - 6,77 (m, 1 H), 6,62 - 6,60 (m, 1 H), 6,50 (dd, J = 8,71, 2,75 Hz, 1 H), 5,50 - 5,46 [5,71 - 5,67] (m, 1 H), 5,21 - 5,15 (m, 2 H), 4,41 - 4,34 (m, 1 H), 3,97 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,80 - 3,72 (m, 1 H), 2,37 - 0,79 (m, 22 H)

15

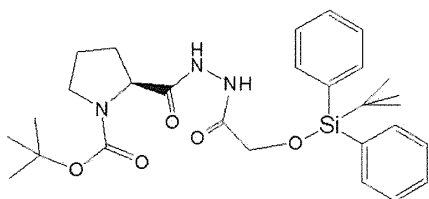
## Ejemplo 9



20

(S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-(fenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 29)

## Ejemplo 9-(1)



25

(S)-2-(2-(2-((terc-Butildifenilsilil)oxi)acetil)hidrazinocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo

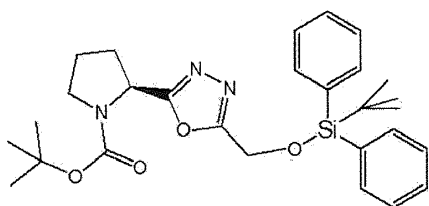
**[0131]** Una mezcla de  $\text{CHCl}_3$  (100 mL) con (S)-2-(hidrazinocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (4,791 g), ácido 2-((t-butildifenilsilil)oxi)acético (6,28 g), WSC  $\cdot$  HCl (4,371 g) y HOBT  $\cdot$   $\text{H}_2\text{O}$  (3,081 g) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturado de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 mL), seguido de extracción con AcOEt (500 mL). La capa orgánica se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado (500 mL) y salmuera (500 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (6,42 g, amorfo incoloro).

30

35

ESI/APCI Dual 548 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ )

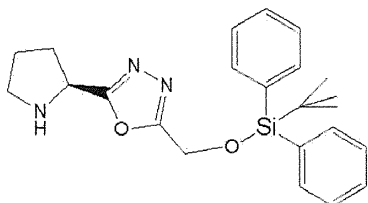
## Ejemplo 9-(2)



(S)-2-(5-(((tert-Butildifenilsilil)oxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo

5 **[0133]**A una solución en tolueno (112 mL) del compuesto (5,87 g) obtenido en el Ejemplo 9-(1), se le añadió reactivo de Burgess (5,322 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (4,151 g, amorfo incoloro).  
 10 ESI/APCI Dual 508 (M + H)<sup>+</sup>, 530 (M + Na)<sup>+</sup>

Ejemplo 9-(3)

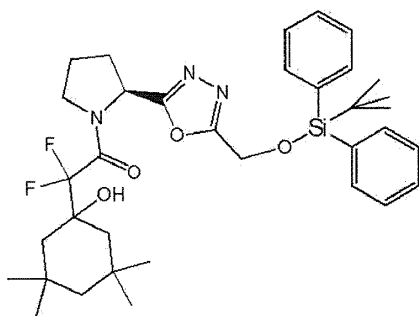


15 (S)-2-(((tert-Butildifenilsilil)oxi)metil)-5-(pirrolidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol

**[0135]**A una solución en THF (3,8 mL) del compuesto (3,832 g) obtenido en el Ejemplo 9-(2), se le añadió H<sub>3</sub>CO<sub>4</sub> (6,1 ml, solución acuosa al 85%) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción, se le añadió THF (50 mL) y la mezcla resultante se añadió a NaOH (150 mL, solución acuosa 1,0 N) y hielo (50 g), seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub> (300 mL). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice en forma NH (MeOH/CHCl<sub>3</sub>) para proporcionar el compuesto del título (1,261 g, aceite incoloro). ESI/APCI Dual 408 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 9-(4)

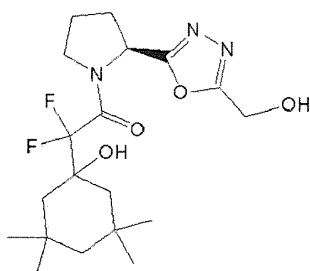
25



(S)-1-(2-(5-(((tert-Butildifenilsilil)oxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanova

30 **[0137]**Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1-(2), excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(1) se reemplazó por el compuesto (1,186 g) obtenido en el Ejemplo 9-(3); esto proporcionó el compuesto del título (1,287 g, amorfo incoloro).  
 35 ESI/APCI Dual 640 (M + H)<sup>+</sup>, 662 (M + Na)<sup>+</sup>

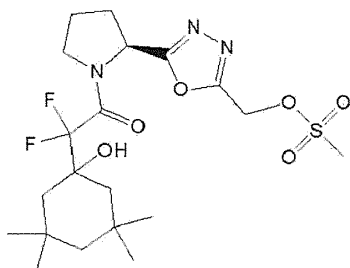
Ejemplo 9-(5)



(S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 22)

5  
**[0139]** Se repitió el procedimiento del Ejemplo 3-(4), excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo 3-(3) se reemplazó por el compuesto (1,378 g) obtenido en el Ejemplo 9-(4); esto proporcionó el compuesto del título (750 mg, sólido incoloro).  
 ESI/APCI Dual 402 (M + H)<sup>+</sup>, 424 (M + Na)<sup>+</sup>

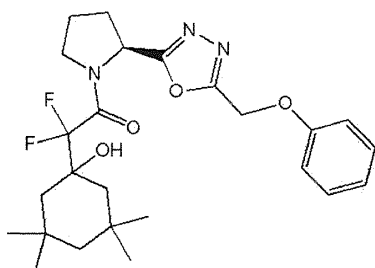
10 Ejemplo 9-(6)



15 Metanosulfonato de (S)-5-(1-(2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilo  
 (Compuesto 23)

20 **[0141]** Se repitió el procedimiento del Ejemplo 3-(5), excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo 3-(4) se reemplazó por el compuesto (340 mg) obtenido en el Ejemplo 9-(5); el producto bruto resultante se recristalizó (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (7,349 mg, polvo incoloro).  
 ESI/APCI Dual 480 (M + H)<sup>+</sup>, 502 (M + Na)<sup>+</sup>

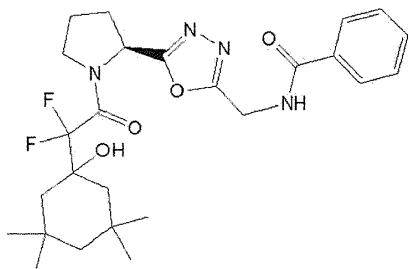
25 Ejemplo 9-(7)



30 (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-(fenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 29)

35 **[0143]** A una solución en DMF (1,0 mL) del compuesto (32,5 mg) obtenido en el Ejemplo 9-(6) y fenol (13 mg), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se le añadió (37 mg) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua (20 mL) y la capa orgánica se extrajo con AcOEt (20 mL x 2) se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (31,6 mg, amorfo incoloro).  
 ESI/APCI Dual 478 (M + H)<sup>+</sup>, 500 (M + Na)<sup>+</sup>

Ejemplo 10



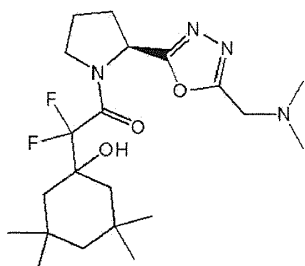
5 (S)-N-((5-(1-(2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)benzamida

(Compuesto 38)

10 **[0145]**Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4, excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo 3-(4) se reemplazó por el compuesto obtenido en el Ejemplo 9-(6); esto proporcionó el compuesto del título.  
ESI/APCI Dual 505 (M + H)<sup>+</sup>, 527 (M + Na)<sup>+</sup>

Ejemplo 11

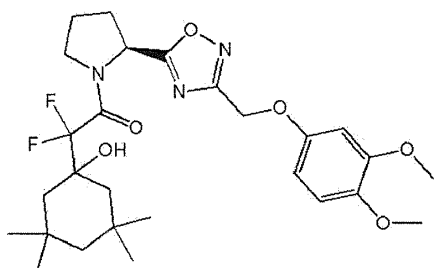
15



(S)-1-(2-(5-((Dimetilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 39)

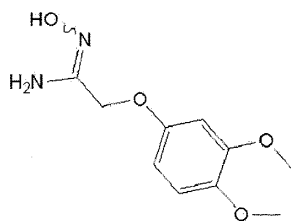
20 **[0147]**El procedimiento del Ejemplo 6 se repitió, excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo 3-(5) se reemplazó por el compuesto obtenido en el Ejemplo 9-(6); esto proporcionó el compuesto del título.  
ESI/APCI Dual 429 (M + H)<sup>+</sup>, 45 (M + Na)<sup>+</sup>

25 Ejemplo 12



30 (S)-1-(2-(3-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 3)

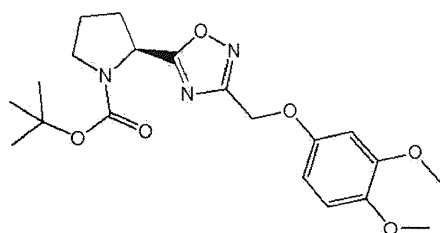
Ejemplo 12-(1)



2-(3,4-Dimetoxifenoxi)-N'-hidroxiacetimidamida

5 **[0150]**A una solución de 2-(3,4-dimetoxifenoxi)acetonitrilo (3,8 g) en MeOH-H<sub>2</sub> (1:1), se añadió hidrocloreto de hidroxiamina y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo se recuperó por filtración y se lavó con agua y hexano para proporcionar una forma en bruto del compuesto del título (4,9 g). ESI/APCI Dual 227 (M + H)<sup>+</sup>, 249 (M + Na)<sup>+</sup>

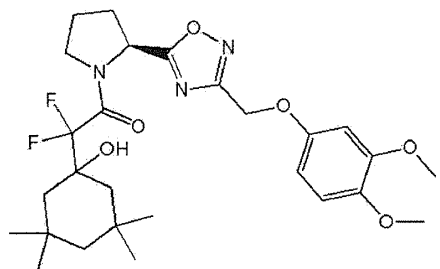
10 Ejemplo 12-(2)



(S)- 2-(3-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo

15 **[0152]**A una solución en CHCl<sub>3</sub> (20 mL) del compuesto (1,0 g) obtenido en el Ejemplo 12 y ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (1,0 g), se le añadió WSC • HCl (1,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en tolueno (20 mL), seguido de reflujo durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (190 mg). ESI/APCI Dual 424 (M + H)<sup>+</sup>, 446 (M + Na)<sup>+</sup>

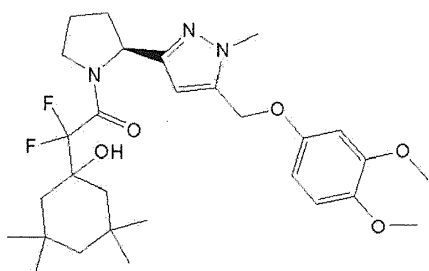
25 Ejemplo 12-(3)



(S)-1-(2-(3-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 3)

30 **[0154]**Se repitieron los procedimientos del Ejemplo 2-(3) y en el Ejemplo 2-(4), excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-(2) se reemplazó por el compuesto obtenido en el Ejemplo 12-(2); esto proporcionó el compuesto del título. ESI/APCI Dual 538 (M + H)<sup>+</sup>, 560 (M + Na)<sup>+</sup>

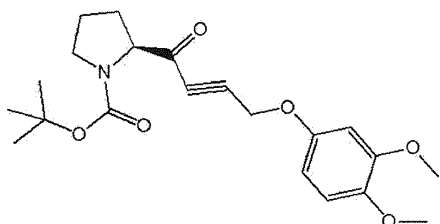
35 Ejemplo 13



(S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 9)

5

## Ejemplo 13-(1)



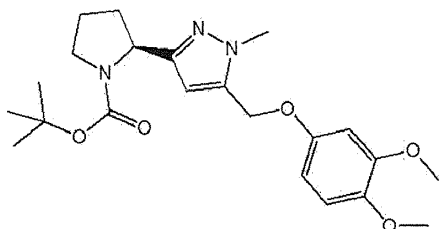
(S)-2-(4-(3,4-Dimetoxifenoxi)but-2-inoil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo

[0157] A una solución en THF (50 mL) de 1,2-dimetoxi-4-(prop-2-in-ilo)benzeno (2,118 g), se le añadió gota a gota n-BuLi (4,0 ml, solución en hexano 2,64 N) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos; a continuación, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución de (S)-2-(metoxi(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (2,578 g) en THF (100 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y, después de agitar a la misma temperatura durante una hora, la temperatura se elevó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 mL) para separar la capa orgánica, que se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice neutro (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,479 g, aceite de color pardo pálido).

20

ESI/APCI Dual 412 ( $\text{M} + \text{Na}$ )<sup>+</sup>

## Ejemplo 13-(2)



25

(S)-2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo

[0159] A una solución en EtOH (5,0 mL) del compuesto (390 mg) obtenido en el Ejemplo 13-(1), se le añadieron metilhidrazina (106  $\mu\text{L}$ ) y acetato de sodio (246 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró y se añadió una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) para separar la capa orgánica, que se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice neutro (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (378 mg, pálido aceite de color marrón).

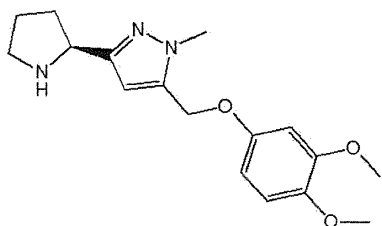
30

ESI/APCI Dual 418 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

35

## Ejemplo 13-(3)



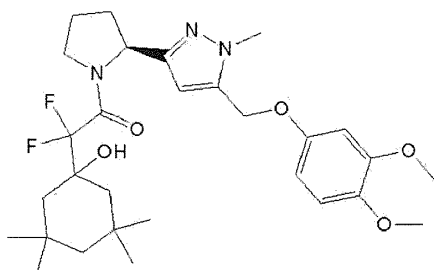


(S)-5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1-metil-3-(pirrolidin-2-il)-1H-pirazol

5 **[0161]**A una solución en  $\text{CHCl}_3$  (1,0 mL) del compuesto (365 mg) obtenido en el Ejemplo 13-(2), se le añadió TFA (5,0 mL) a  $0^\circ\text{C}$  y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y la capa orgánica se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (50 mL x 2) se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (283 mg, aceite de color pardo pálido). ESI/APCI Dual 318 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )<sup>+</sup>

10

Ejemplo 13-(4)



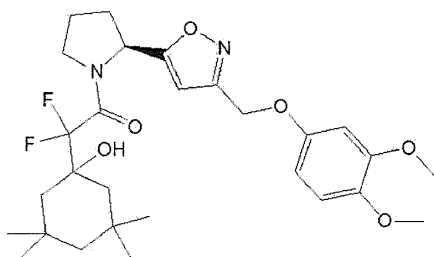
15 (S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 9)

20 **[0163]**Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1-(2), excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(1) se reemplazó por el compuesto (274 mg) obtenido en el Ejemplo 13-(3); el producto en bruto resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice ( $\text{AcOEt}$ /hexano) para proporcionar el compuesto del título (129 mg, amorfo incoloro).

ESI/APCI Dual 550 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 572 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ )<sup>+</sup>

Ejemplo 14

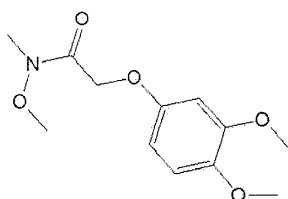
25



30 (S)-1-(2-(3-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)isoxazol-5-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 10)

30

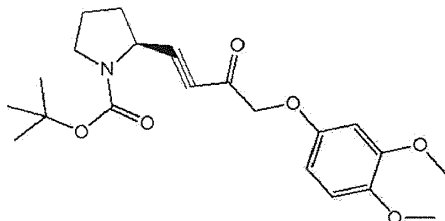
Ejemplo 14-(1)



## 2-(3,4-Dimetoxifenoxi)-N-metoxi-N-metilacetamida

[0166]A una mezcla de  $\text{CHCl}_3$  (100 mL) con ácido 2-(3,4-dimetoxifenoxi)acético (4,244 g), hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxiamina (2,341 g), WSC  $\cdot$  HCl (4,984 g) y HOBt  $\cdot$  H<sub>2</sub>O (3,513 g), se añadió Et<sub>3</sub>N (3,62 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió H<sub>2</sub>O (400 mL), y la capa orgánica se extrajo con AcOEt (500 mL) se lavó sucesivamente con dicarbonato sódico acuoso saturado (400 mL), agua (400 mL) y salmuera (400 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía gel de sílice (AcOEt) para proporcionar el compuesto del título (4,01 g, aceite de color pardo pálido). ESI/APCI Dual 256 (M + H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 14-(2)

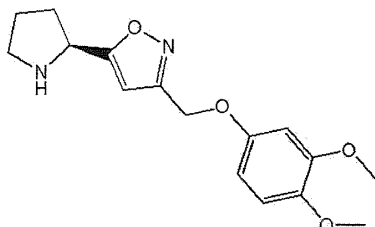


## (S)- 2-(4-(3,4-Dimetoxifenoxi)-3-oxobut-1-en-1-yl)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo

[0168]A una solución en THF (120 mL) de (S)-2-(2,2-dibromovinil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (5,326 g), se le añadió gota a gota n-BuLi (11,6 ml, solución de hexano 2,64 N) a -78°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora; después de eso, se añadió gota a gota una solución en THF (50 mL) del compuesto (4,00 g) obtenido en el Ejemplo 14-(1) y la temperatura se elevó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (400 mL) y la capa orgánica se extrajo con AcOEt (400 mL x 2) se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice neutro (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,934 g, aceite amarillo pálido).

ESI/APCI Dual 388 (M-H)<sup>-</sup>

## Ejemplo 14-(3)

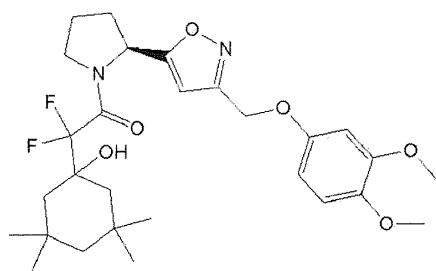


## (S)-3 -((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-5-(pirrolidin-2-il)isoxazol

[0170]A una solución en EtOH (10 mL) del compuesto (390 mg) obtenido en el Ejemplo 14-(2), se le añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (139 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un aceite de color pardo, al que se añadieron  $\text{CHCl}_3$  (1,0 mL) y TFA (5,0 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 21 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y la capa orgánica se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (50 mL x 2) se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (326 mg, aceite de color pardo) como una mezcla con impurezas.

ESI/APCI Dual 305 (M + H)<sup>+</sup>

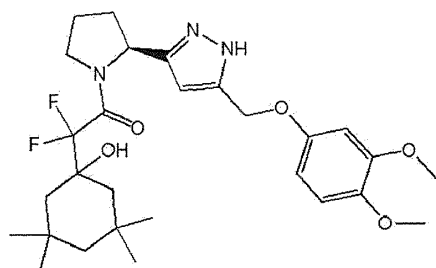
## Ejemplo 14-(4)



(S)-1-(2-(3-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)isoxazol-5-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 10)

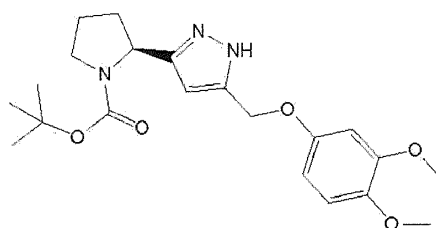
5  
**[0172]** Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1-(2), excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(1) se reemplazó por el compuesto (321 mg) obtenido en el Ejemplo 14-(3); el producto bruto resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice neutro (AcOEt/hexano) y cromatografía de gel de sílice en forma NH (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (142 mg, amorfo de color amarillo).  
 10 ESI/APCI Dual 537 (M + H)<sup>+</sup>, 559 (M + Na)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 15



15 (S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 11)

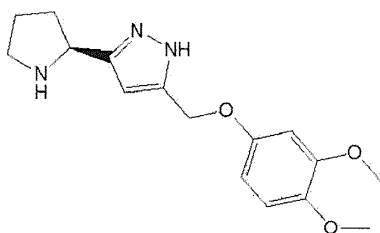
#### Ejemplo 15-(1)



20 (S)-2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo

25 **[0175]** A una solución en EtOH (10 mL) del compuesto (395 mg) obtenido en el Ejemplo 14-(2), se le añadió hidrato de hidrazina (63  $\mu$ L) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua (50 mL), y la capa orgánica se extrajo con AcOEt (50 mL) se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (466 mg, amorfo de color pardo pálido).  
 30 ESI/APCI Dual 404 (M + H)<sup>+</sup>, 426 (M + Na)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 15-(2)

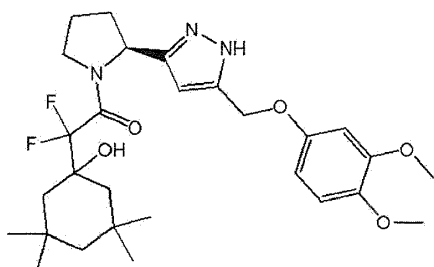


(S)-5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-3-(pirrolidin-2-il)-1H-pirazol

5 **[0177]**Se repitió el procedimiento del Ejemplo 13-(3), excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo 13-(2) se reemplazó por el compuesto (460 mg) obtenido en el Ejemplo 15-(1); esto proporcionó el compuesto del título (339 mg, aceite de color pardo pálido).

ESI + 304 (M + H)<sup>+</sup>

10 Ejemplo 15-(3)

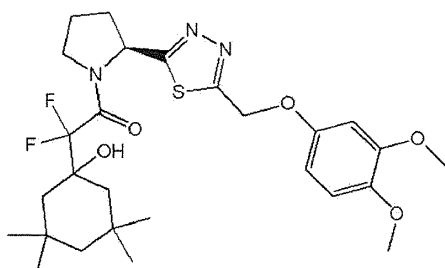


15 (S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 11)

20 **[0179]**Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1-(2), excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(1) se reemplazó por el compuesto (332 mg) obtenido en el Ejemplo 15-(2); el producto bruto resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (463 mg, amorpho de color rosa pálido).

ESI/APCI Dual 536 (M + H)<sup>+</sup>, 558 (M + Na)<sup>+</sup>

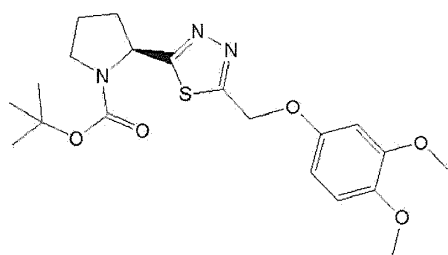
Ejemplo 16



25

(S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 4)

30 Ejemplo 16-(1)

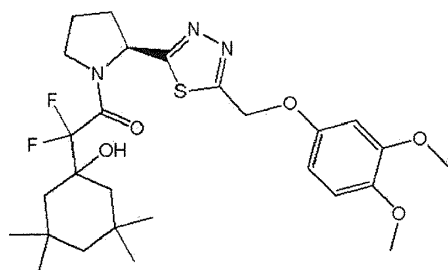


(S)-2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo

- 5 **[0182]**A una solución en tolueno (30 mL) del compuesto (540 mg) obtenido en el Ejemplo 8-(1), se le añadió reactivo de Lawesson (750 mg) y la mezcla se agitó a 90°C durante 6 horas. Después de añadir agua, la extracción se realizó con AcOEt. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (291 mg).  
ESI/APCI Dual 422 (M + H)<sup>+</sup>, 444 (M + Na)<sup>+</sup>

10

Ejemplo 16-(2)

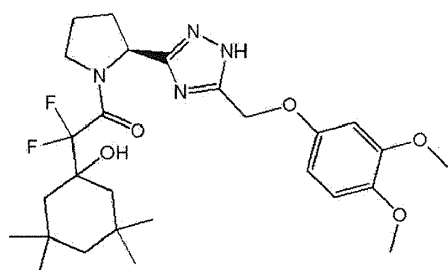


- 15 (S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 4)

20 **[0184]**Se repitieron los procedimientos del Ejemplo 2-(3) y el Ejemplo 2-(4), excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-(2) se reemplazó por el compuesto obtenido en el Ejemplo 16-(1); esto proporcionó el compuesto del título.

ESI/APCI Dual 554 (M + H)<sup>+</sup>, 576 (M + Na)<sup>+</sup>

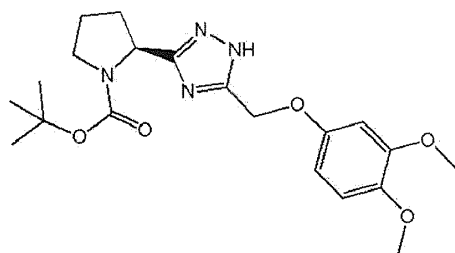
Ejemplo 17



25

(S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 5)

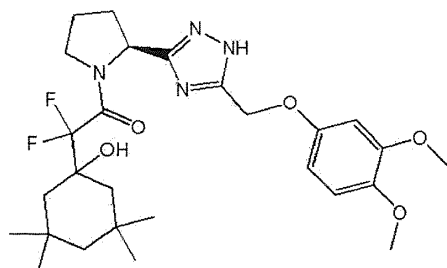
30 Ejemplo 17-(1)



(S)- 2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil) 4H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo

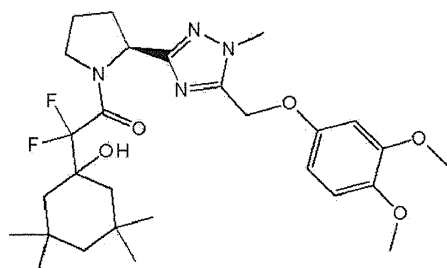
- 5 **[0187]**A una solución en n-butanol (10 mL) de 2-(3,4-dimetoxifenoxi)acetonitrilo (1,26 g) y (S)- 2-(hidrazinocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (500 mg), se le añadió  $K_2CO_3$  (150 mg). La mezcla resultante se agitó a 160°C durante una hora bajo irradiación de microondas. Después de destilar el disolvente a presión reducida, se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y cromatografía de gel de sílice en forma NH para proporcionar el compuesto del título (281 mg).  
 10 ESI/APCI Dual 405 (M + H)<sup>+</sup>, 427 (M + Na)<sup>+</sup>

Ejemplo 17-(2)

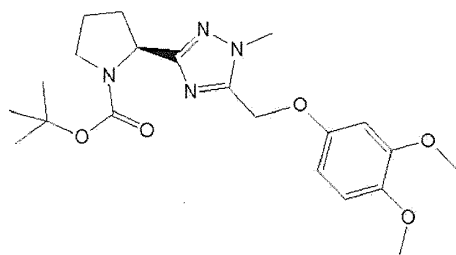


- 15 (S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 5)
- 20 **[0189]**Se repitieron los procedimientos del Ejemplo 2-(3) y el Ejemplo 2-(4), excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-(2) se reemplazó por el compuesto obtenido en el Ejemplo 17-(1); esto proporcionó el compuesto del título.  
 ESI/APCI Dual 537 (M + H)<sup>+</sup>, 559 (M + Na)<sup>+</sup>

25 Ejemplo 18



- 30 (S)-1-(2-(5-(3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona  
 (Compuesto 8)



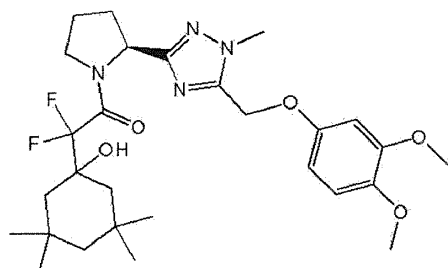
## Ejemplo 18-(1)

5 (S)-2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo

**[0192]** Utilizando (S)-2-(2-metilhidrazinocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo en lugar de (S)-2-(hidrazinocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato de etilo, se repitió el procedimiento del Ejemplo 17-(1) para proporcionar el compuesto del título.

10 ESI/APCI Dual 419 (M + H)<sup>+</sup>, 441 (M + Na)<sup>+</sup>

## Ejemplo 18-(2)



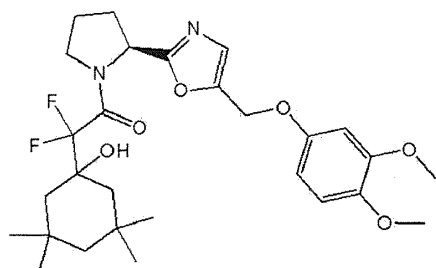
15 (S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona

## (Compuesto 8)

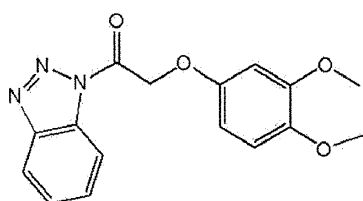
20 **[0194]** Se repitieron los procedimientos del Ejemplo 2-(3) y en el Ejemplo 2-(4), excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-(2) se reemplazó por el compuesto obtenido en el Ejemplo 18-(1); esto proporcionó el compuesto del título.

25 ESI/APCI Dual 551 (M + H)<sup>+</sup>, 573 (M + Na)<sup>+</sup>

## Ejemplo 19



30 (S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)oxazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 6)



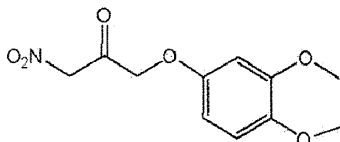
## Ejemplo 19-(1)

## 1-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-(3,4-dimetoxifenoxi)etanona

5 **[0197]**A una solución de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (11,2 g) en  $\text{CHCl}_3$  (120 mL), se le añadió cloruro de tionilo (1,7 mL) y después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió ácido 2-(3,4-dimetoxifenoxi)acético (5,00 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El precipitado se separó por filtración y el producto filtrado se lavó con una solución acuosa de NaOH 2 N; después de eso, la capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (8,06 g, sólido incoloro).

10

## Ejemplo 19-(2)

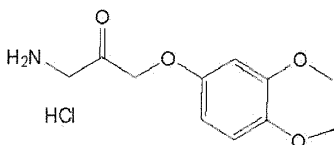


## 15 1-(3,4-Dimetoxifenoxi)-3-nitropropan-2-ona

20 **[0199]**A una suspensión de terc-butóxido de potasio (3,38 g) en DMSO (60 mL), se le añadió una solución de nitrometano (0,836 g) en DMSO (5 mL) a  $10^\circ\text{C}$  y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió gota a gota a  $10^\circ\text{C}$  una suspensión en DMSO (65 mL) del compuesto (4,30 g) obtenido en el Ejemplo 19-(1) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora, a continuación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (250 mL), se aciduló con ácido acético acuoso al 10%, y se sometió a extracción con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice (AcOEt/hexano) y después se recristalizó (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,808 g, sólido de color amarillo pálido).

25 ESI/APCI Dual 254 (M-H)<sup>-</sup>

## Ejemplo 19-(3)



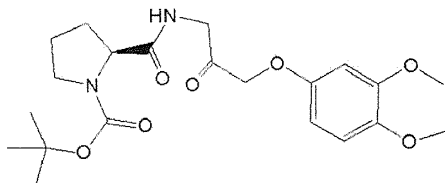
30

## 1-Amino-3-(3,4-dimetoxifenoxi)propan-2-ona

35 **[0201]**A una solución en MeOH (7 mL) del compuesto (0,660 g) obtenido en el Ejemplo 19-(2), se le añadieron Pd-C al 10% (0,330 g) y una solución acuosa de HCl 1 N (14 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas en una atmósfera de gas hidrógeno. La materia insoluble se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,715 g, amorfo de color pardo).

ESI/APCI Dual 226 (M + H)<sup>+</sup>

## 40 Ejemplo 19-(4)



45

## (S)-2-((3-(3,4-Dimetoxifenoxi)-2-oxopropil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

50 **[0203]**A una solución en THF (14 mL) de ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (0,557 g) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,790 mL), se le añadió cloroforniato de etilo (0,295 g) sobre un baño de hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió a  $0^\circ\text{C}$  a una solución en THF (7 mL) del compuesto (0,701 g) obtenido en el Ejemplo 19-(3) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de añadir agua y realizar la extracción con AcOEt, la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso

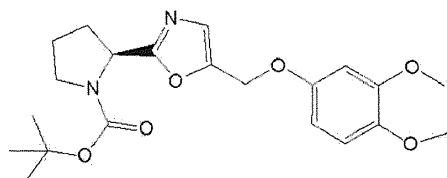


saturado, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice ( $\text{AcOEt}/\text{hexano}$ ) para proporcionar el compuesto del título (0,540 g, amorfo de color pardo).

ESI/APCI Dual 445 ( $\text{M} + \text{Na}$ )<sup>+</sup>

5

Ejemplo 19-(5)



10 (S)-2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)oxazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo

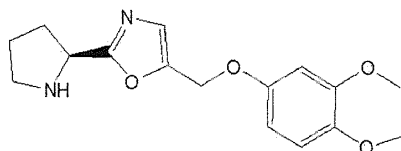
[0205]A una mezcla en tolueno (10 mL) del compuesto (0,250 g) obtenido en el Ejemplo 19-(4), se le añadió reactivo de Burgess (0,281 g) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1,5 horas. Después de la reversión a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar un producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice ( $\text{AcOEt}/\text{hexano}$ ) para proporcionar el compuesto del título (0,156 g, aceite incoloro).

15

ESI/APCI Dual 405 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

Ejemplo 19-(6)

20



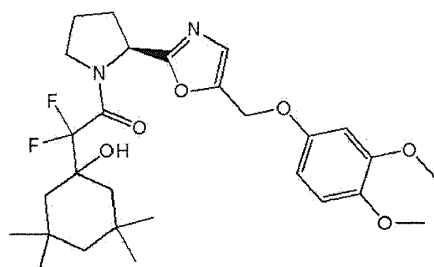
(S)-5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-2-(pirrolidin-2-il)oxazol

25 [0207]A una solución de  $\text{AcOEt}$  (1 mL) del compuesto (0,146 g) obtenido en el Ejemplo 19-(5), se le añadió  $\text{HCl}$  4N- $\text{AcOEt}$  (0,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de añadir  $\text{HCl}$  4N- $\text{AcOEt}$  (0,5 mL) y agitar durante 3 horas, se añadió  $\text{HCl}$  4N- $\text{AcOEt}$  (0,5 mL) adicional y se continuó agitando durante una hora. Después de añadir una solución acuosa de  $\text{NaOH}$  2N y realizar la extracción con  $\text{AcOEt}$ , la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,078 g, sólido de color amarillo pálido).

30

ESI/APCI Dual 305 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

Ejemplo 19-(7)



35

(S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)oxazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 6)

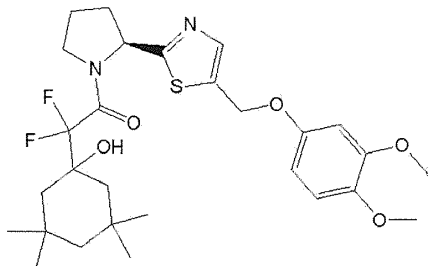
40 [0209]A una solución de ácido 2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acético (0,075 g) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,038 mL) en THF (1 mL), se le añadió cloroformiato de etilo (0,028 g) sobre un baño de hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante una hora. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución de (S)-5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-2-(pirrolidin-2-il)oxazol (0,075 g) en THF (1 mL) sobre un baño de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de añadir agua y realizar la extracción con  $\text{AcOEt}$ , la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice ( $\text{AcOEt}/\text{hexano}$ ) para

45

proporcionar el compuesto del título (0,104 g, amorfo incoloro).  
ESI/APCI Dual 537 (M + H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 20

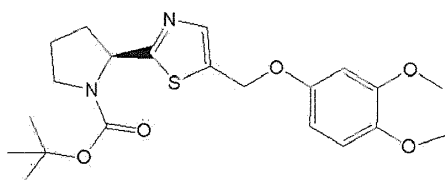
5



(S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)thiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 7)

10

## Ejemplo 20-(1)



15 (S)-2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil) thiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

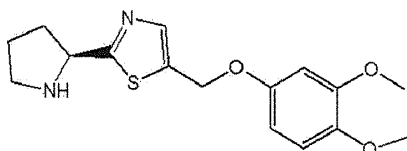
[0212]A una solución de tolueno (5 mL) del compuesto (0,287 g) obtenido en el Ejemplo 19-(4), se le añadió reactivo de Lawesson (0,275 g) y la mezcla se agitó a 110°C durante una hora. Después de la reversión a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar un producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice (AcOEt/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,100 g, amorfo incoloro).

20

ESI/APCI Dual 421 (M + H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 20-(2)

25



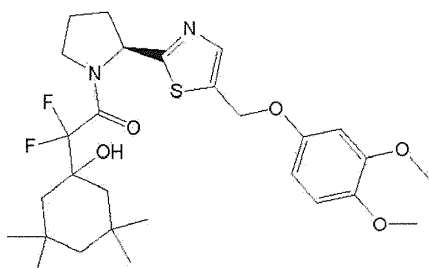
(S)-5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-2-(pirrolidin-2-il)thiazol

30 [0214]Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19-(6), excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo 19-(5) se reemplazó por el compuesto obtenido en el Ejemplo 20-(2); esto proporcionó el compuesto del título (0,063 g, sólido incoloro).

ESI/APCI Dual 321 (M + H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 20-(3)

35

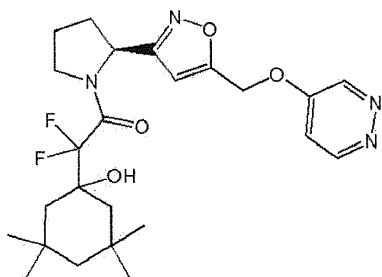


(S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 7)

5 [0216]Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19-(7), excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo 19-(6) se reemplazó por el compuesto obtenido en el Ejemplo 20-(2); esto proporcionó el compuesto del título (0,077 g, amorfo incoloro).

ESI/APCI Dual 575 (M + Na)<sup>+</sup>

10 Ejemplo 21

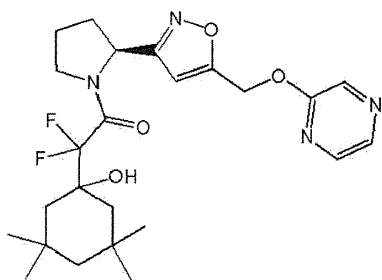


15 (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((piridazin-4-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 53)

15 [0218]Un tubo cerrado herméticamente se cargó con una mezcla preparada añadiendo tolueno (2 mL) al Compuesto 18 (30 mg), hidrobromuro de 4-bromopiridazina (22 mg), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 mg) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (37 mg), y [1,1'-binaftalen]-2-ildi-terc-butilfosfina (3 mg) y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió gel de sílice NH, seguido de agitación durante un momento. Después de separar el gel de sílice por filtración, el gel de sílice se lavó con cloroformo y el disolvente se separó mediante destilación; el residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título (6,0 mg, aceite incoloro).

20 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ = 9,08 - 8,98 (m, 2 H), 7,02 - 6,96 (m, 1 H), 6,35 [6,26] (s, 1 H), 5,62 - 5,37 (m, 1 H), 5,22 [5,24] (s, 2 H), 4,21 - 3,71 (m, 2 H), 2,38 - 0,82 (m, 22 H)

25 Ejemplo 22



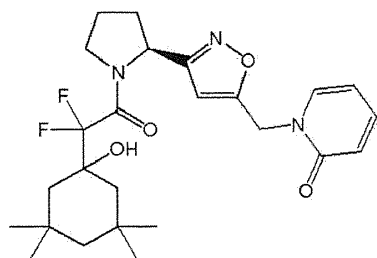
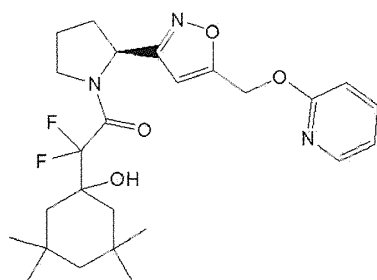
30 (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((pirazin-2-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 55)

35 [0220]A una solución del Compuesto 18 (40 mg) en DMF (1,0 mL), se le añadió NaH (5,2 mg, >55% en aceite mineral) y después de agitar durante 30 minutos, se añadió 2-bromopirazina (23,8 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas.

[0221]A la mezcla de reacción, se le añadió DMSO (1,0 mL) y después de separar mediante filtración la materia insoluble, el producto filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título (6,7 mg, aceite incoloro).

40 RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ 8,34 - 8,29 (m, 1 H), 8,24 - 8,18 (m, 1 H), 8,13 - 8,08 (m, 1 H), 6,28 [6,19] (s, 1 H), 5,60 - 5,36 (m, 3 H), 4,24 - 4,13 (m, 1 H), 3,95 - 3,87 (m, 1 H), 3,82 - 3,69 (m, 1 H), 2,35 - 0,76 (m, 22 H)

Ejemplo 23



- 5 **[0223]**(S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((piridin-2-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 54); y (S)-1-((3-(1-(2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona (Compuesto 60)

10 **[0224]**A una solución en DMF (1,0 mL) del compuesto (30 mg) obtenido en el Ejemplo 3-(5) y piridin-2-ol (12 mg), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35 mg) y la mezcla se agitó a 50°C durante una hora. A la mezcla de reacción, se le añadió DMSO (1,0 mL) y después de separar por filtración la materia insoluble, el filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el Compuesto 54 (2,0 mg, aceite incoloro) y el Compuesto 60 (16,0 mg, aceite incoloro).

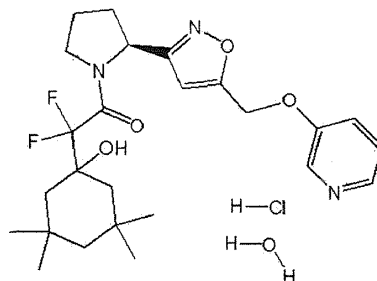
15 (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((piridin-2-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 54)

20 **[0225]**RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ 8,20 - 8,12 (m, 1 H), 7,66 - 7,57 (m, 1 H), 6,97 - 6,90 (m, 1 H), 6,85 - 6,78 (m, 1 H), 6,24 [6,15] (s, 1 H), 5,59 - 5,30 (m, 3 H), 4,25 - 4,14 (m, 1 H), 4,05 - 3,92 (m, 1 H), 3,81 - 3,69 (m, 1 H), 2,33-0,77 (m, 22 H)

(S)-1-((3-(1-(2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)metil)piridin-2(1H)-ona (Compuesto 60)

25 **[0226]**RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ 7,42 - 7,31 (m, 2 H), 6,59 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,28 - 6,11 (m, 2 H), 5,56 - 5,07 (m, 3 H), 4,23 - 4,09 (m, 1 H), 3,98 - 3,83 (m, 1 H), 3,80 - 3,67 (m, 1 H), 2,35 - 0,72 (m, 22 H)

Ejemplo 24



30 Monohidrato de hidrocloreto de (S)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((piridin-3-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona

35 (Compuesto 67)

**[0228]**A una solución en AcOEt (50 mL) del Compuesto 40 (2,24 g) obtenido en el Ejemplo 2, se le añadió HCl (50 ml, 4,0 N en AcOEt) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, y después de añadir pentano

(140 mL), la mezcla se agitó durante 8 días. El residuo obtenido por concentración de la mezcla de reacción se recristalizó (MeOH/Et<sub>2</sub>O) para proporcionar el compuesto del título (2,23 g, polvo incoloro).

RMN H1 (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,65 - 8,52 (m, 1 H), 8,46 - 8,36 (m, 1 H), 7,97 - 7,84 (m, 1 H), 7,75 - 7,65 (m, 1 H), 6,61 [6,63] (s, 1 H), 5,79 - 3,01 (m, 7 H), 5,42 [5,44] (s, 2 H), 2,31 - 0,66 (m, 22 H)

5 Anal. calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>• HCl • H<sub>2</sub>O: C, 56,44; H, 6,82; N, 7,90; encontrado C, 56,20; H, 6,66; N, 7,76.

**[0229]**Se repitió el procedimiento del Ejemplo 3 para proporcionar los siguientes compuestos.

10 (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 41)

**[0230]**RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ 7,91 - 7,82 (m, 1 H), 7,30 - 7,21 (m, 1 H), 6,74 - 6,66 (m, 1 H), 6,39 - 6,15 (m, 1 H), 5,60 - 5,33 (m, 1 H), 5,12 - 5,02 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 4,24 - 3,64 (m, 3 H), 2,35 - 0,84 (m, 22 H)

15 (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-(fenoximetil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 52)

**[0231]**RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ 7,37 - 7,28 (m, 2 H), 7,05 - 6,92 (m, 3 H), 6,26 [6,18] (s, 1 H), 5,44 - 5,37 [5,60 - 5,54] (m, 1 H), 5,17 - 5,05 (m, 2 H), 4,41 - 3,54 (m, 3 H), 2,39 - 0,68 (m, 22 H)

20 (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((pirimidin-5-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 59)

25 **[0232]**RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ 8,93 (s, 1 H), 8,49 (s, 2 H), 6,34 [6,25] (s, 1 H), 5,44 - 5,36 [5,61 - 5,56] (m, 1 H), 5,26 - 5,17 (m, 2 H), 4,21 - 4,11 (m, 1 H), 3,89 - 3,70 (m, 2 H), 2,38 - 0,77 (m, 22 H)

(S)-2,2-Difluoro-1-(2-(5-((3-fluorofenoxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona (Compuesto 64)

30 **[0233]**RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ 7,30 - 7,21 (m, 1 H), 6,77 - 6,65 (m, 3 H), 6,27 [6,18] (s, 1 H), 5,44 - 5,38 [5,59 - 5,55] (m, 1 H), 5,15 - 5,05 (m, 2 H), 4,23 - 4,14 (m, 1 H), 3,93 - 3,87 (m, 1 H), 3,84 - 3,70 (m, 1 H), 2,35 - 0,78 (m, 22 H)

35 (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((p-toluiloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 65)

**[0234]**RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ 7,13 - 7,08 (m, 2 H), 6,87 - 6,82 (m, 2 H), 6,25 [6,17] (s, 1 H), 5,44 - 5,37 [5,58 - 5,55] (m, 1 H), 5,13 - 5,04 (m, 2 H), 4,24 - 4,15 (m, 1 H), 3,98 - 3,91 (m, 1 H), 3,82 - 3,69 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,25 - 0,86 (m, 22 H)

40 **[0235]**Se repitió el procedimiento del Ejemplo 21 para proporcionar el siguiente compuesto.

(S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((piridin-4-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 57)

45 **[0236]**RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ 8,49 (br s, 2 H), 6,93 - 6,82 (m, 2 H), 6,30 [6,21] (s, 1 H), 5,46 - 5,35 [5,61 - 5,55] (m, 1 H), 5,21 - 5,10 (m, 2 H), 4,24 - 4,08 (m, 1 H), 3,92 - 3,69 (m, 2 H), 2,40 - 0,75 (m, 22 H)

**[0237]**Se repitió el procedimiento del Ejemplo 22 para proporcionar los siguientes compuestos.

50 (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((piridazin-3-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 56)

55 **[0238]**RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ 8,93 - 8,86 (m, 1 H), 7,47 - 7,40 (m, 1 H), 7,10 - 7,02 (m, 1 H), 6,35 [6,25] (s, 1 H), 5,70 - 5,60 (m, 2 H), 5,44 - 5,37 [5,60 - 5,56] (m, 1 H), 4,25 - 4,13 (m, 1 H), 3,99 - 3,87 (m, 1 H), 3,82 - 3,69 (m, 1 H), 2,35 - 0,77 (m, 22 H)

(S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((pirimidin-2-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 58)

60 **[0239]**RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d) δ 8,59 - 8,52 (m, 2 H), 7,06 - 6,99 (m, 1 H), 6,30 [6,23] (s, 1 H), 5,63 - 5,35 (m, 3 H), 4,26 - 4,14 (m, 1 H), 4,02 - 3,91 (m, 1 H), 3,82 - 3,68 (m, 1 H), 2,38 - 0,75 (m, 22 H)

**[0240]**Se repitió el procedimiento del Ejemplo 23 para proporcionar los siguientes compuestos.

(S)-1-((3-(1-(2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona

(Compuesto 61)

5 **[0241]**RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  8,22 - 8,10 (m, 1 H), 7,36 - 7,30 (m, 1 H), 6,33 - 6,15 (m, 2 H), 5,40 - 5,30 [5,60 - 5,54] (m, 1 H), 5,02 - 4,96 (m, 2 H), 4,17 - 4,06 (m, 1 H), 3,86 - 3,60 (m, 2 H), 2,36 - 0,77 (m, 22 H)

10 (S)-3-((3-(1-(2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 62)

15 **[0242]**RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  8,26 - 8,21 (m, 1 H), 7,95 - 7,87 (m, 1 H), 6,50 - 6,46 (m, 1 H), 6,28 [6,21] (s, 1 H), 5,40 - 5,31 [5,57 - 5,50] (m, 1 H), 5,21 - 5,11 (m, 2 H), 4,21 - 4,08 (m, 1 H), 3,91 - 3,68 (m, 2 H), 2,31 - 0,83 (m, 22 H)

(S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((pirimidin-4-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 63)

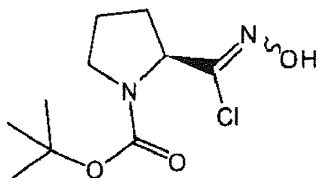
20 **[0243]**RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  8,81 (s, 1 H), 8,53 - 8,46 (m, 1 H), 6,85 - 6,79 (m, 1 H), 6,29 [6,20] (s, 1 H), 5,63 - 5,34 (m, 3 H), 4,24 - 4,13 (m, 1 H), 3,97 - 3,68 (m, 2 H), 2,38 - 0,77 (m, 22 H)

(S)-1-((3-(1-(2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)metil)piridin-4(1H)-ona (Compuesto 66)

25 **[0244]**RMN H1 (600 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  7,36 - 7,30 (m, 2 H), 6,44 - 6,38 (m, 2 H), 6,16 [6,08] (s, 1 H), 5,61 - 5,31 (m, 1 H), 5,06 - 4,91 (m, 2 H), 4,22 - 4,07 (m, 1 H), 3,92 - 3,62 (m, 2 H), 2,38 - 0,77 (m, 22 H)

Ejemplo de Referencia

30 **[0245]**En el Ejemplo 2-(2), el siguiente intermedio según se generó in situ se utilizó para llevar a cabo la ciclación; si se desea, este compuesto intermedio puede ser aislado antes de la ciclación.



35 (S)-2-(Cloro(hidroxiimino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 **[0246]**A una solución en AcOEt (270 mL) del (S)-2-((hidroxiimino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (32,0 g) obtenido en el Ejemplo 2-(1), se le añadió NMP (43,1 mL) y después de añadir NCS (21,94 g) en tres porciones divididas a intervalos de 20 a 30 min a 30 a 40°C, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La misma reacción se llevó a cabo en un total de cuatro rondas utilizando las mismas cantidades. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (400 mL) y la capa orgánica se separó. Las capas orgánicas separadas se combinaron, se lavaron con agua (1,2 L x 2), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar un producto bruto (sólido de color amarillo pálido, 174 g), que se lavó con AcOEt/hexano (AcOEt/hexano = 140 ml/840 mL) y se secó para proporcionar el compuesto del título (109,3 g, sólido incoloro).

45 **[0247]**RMN H1 (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,77 - 11,62 (m, 1 H), 4,55 - 4,41 (m, 1 H), 3,58 - 3,20 (m, 2H), 2,25 - 1,71 (m, 4 H), 1,39 [1,33] (s, 9 H)  
ESI/APCI Dual 237 (M + Na)<sup>+</sup>

50 **[0248]**Utilizando métodos iguales o similares a los descritos en los Ejemplos 1-24, se prepararon los compuestos identificados en la Tabla 1-1 a la Tabla 1-11.

Tabla 1-1

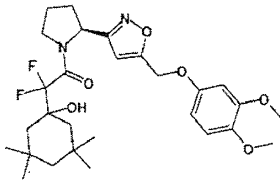
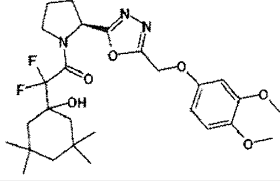
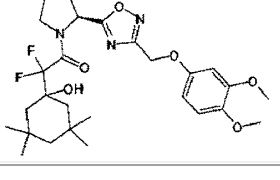
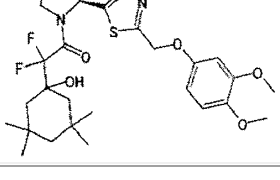
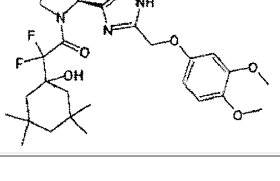
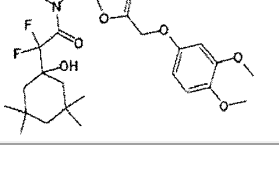
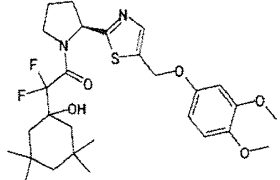
Compuesto Núm.	Formula estructural	Actividad inhibidora de rotamasa de PKBP12 CI50 (nM)	MS ESI/APCI dual	Método de preparación
Compuesto 1		49	559 (M + Na) +	Ejemplo 1
Compuesto 2		62	538 (M + H) +	Ejemplo 8
Compuesto 3		500~1.000	538 (M + H) +	Ejemplo 12
Compuesto 4		145	554 (M + H) +	Ejemplo 16
Compuesto 5		119	537 (M + H) +	Ejemplo 17
Compuesto 6		500~1.000	537 (M + H) +	Ejemplo 19

Tabla 1-2

Compuesto 7		500~1.000	575 (M + Na) +	Ejemplo 20
-------------	---	-----------	----------------	------------

Compuesto 8		189	551 (M + H) +	Ejemplo 18
Compuesto 9		500~1.000	550 (M + H) +	Ejemplo 13
Compuesto 10		500~1.000	559 (M + Na) +	Ejemplo 14
Compuesto 11		235	536 (M + H) +	Ejemplo 15
Compuesto 12		270	536 (M + H) +	Como en el Ejemplo 8

Tabla 1-3

Compuesto 13		434	508 (M + H) +	Como en el Ejemplo 8
Compuesto 14		500~1.000	550 (M + H) +	Como en el Ejemplo 8



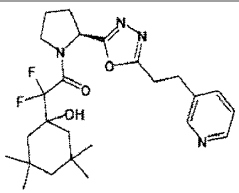
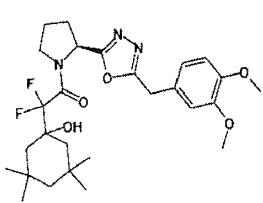
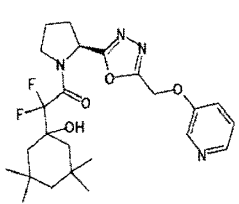
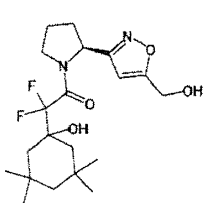
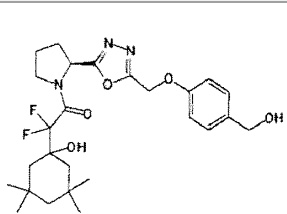
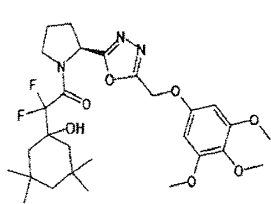
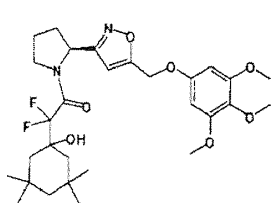
Compuesto 15		244	406 (M-H)-	Como en el Ejemplo 8
Compuesto 16		142	522 (M + H) +	Como en el Ejemplo 8
Compuesto 17		356	479 (M + H) +	Como en el Ejemplo 9
Compuesto 18		500~1.000	423 (M + Na) +	Ejemplo 3-(4)

Tabla 1-4

Compuesto 19		229	530 (M + Na) +	Como en el Ejemplo 9
Compuesto 20		276	568 (M + H) +	Como en el Ejemplo 9
Compuesto 21		64	589 (M + Na) +	Ejemplo 3

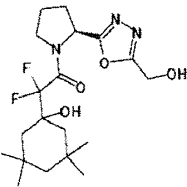
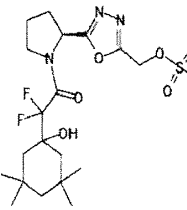
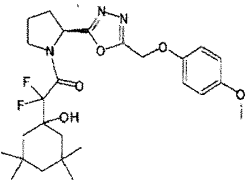
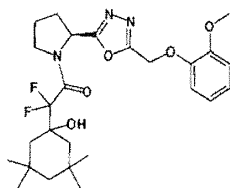
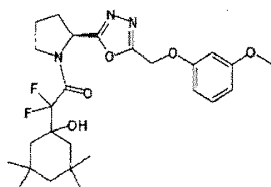
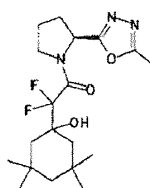
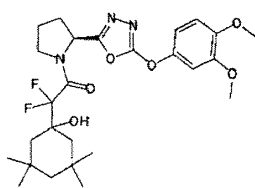
Compuesto 22		1.000~2.000	402 (M + H) +	Ejemplo 9-(5)
Compuesto 23		1.000~2.000	502 (M + Na) +	Ejemplo 9-(6)
Compuesto 24		218	530 (M + Na) +	Como en el Ejemplo 9

Tabla 1-5

Compuesto 25		401	530 (M + Na) +	Como en el Ejemplo 9
Compuesto 26		500~1.000	530 (M + Na) +	Como en el Ejemplo 9
Compuesto 27		500~1.000	386 (M + H) +	Como en el Ejemplo 8
Compuesto 28		351	524 (M + H) +	Como en el Ejemplo 8

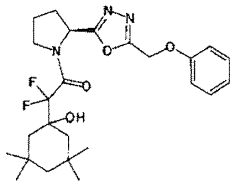
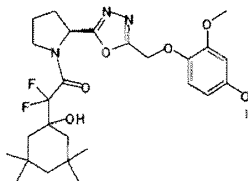
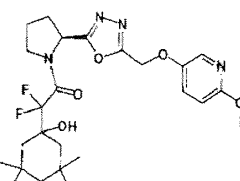
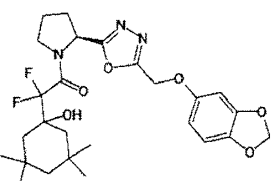
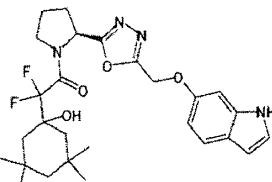
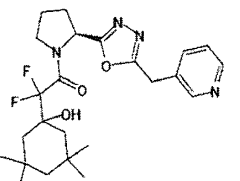
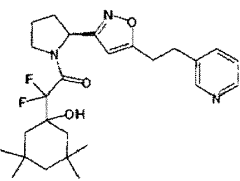
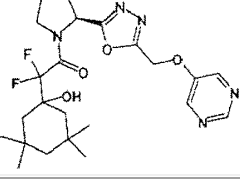
Compuesto 29		62	500 (M + Na) +	Ejemplo 9
Compuesto 30		220	538 (M + H) +	Como en el Ejemplo 9

Tabla 1-6

Compuesto 31		389	531 (M + Na) +	Como en el Ejemplo 9
Compuesto 32		165	522 (M + H) +	Como en el Ejemplo 9
Compuesto 33		259	517 (M + H) +	Como en el Ejemplo 9
Compuesto 34		500~1.000	463 (M + H) +	Como en el Ejemplo 8
Compuesto 35		45	476 (M + H) +	Como en el Ejemplo 1
Compuesto 36		1.000~2.000	480 (M + H) +	Como en el Ejemplo 9

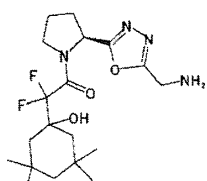
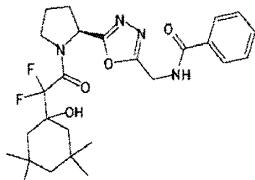
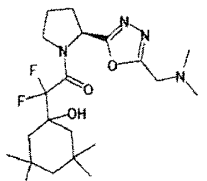
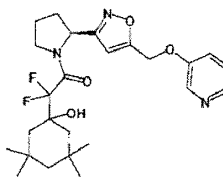
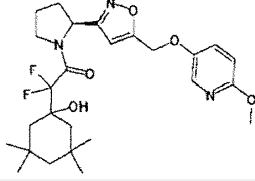
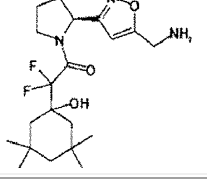
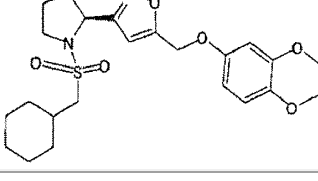
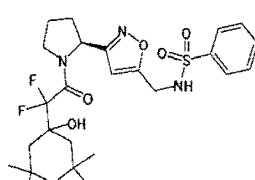
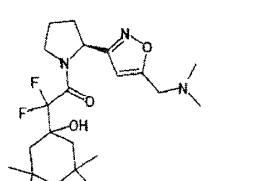
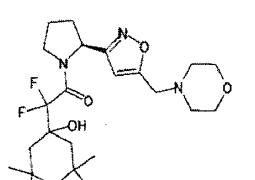
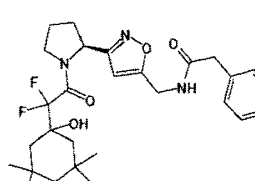
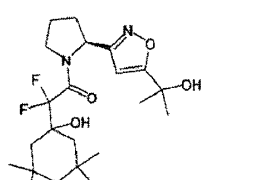
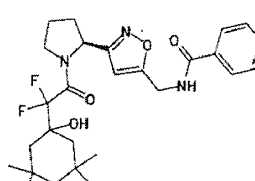
Compuesto 37		1.000~2.000	401 (M + H) +	Ejemplo 10
--------------	---	-------------	---------------	------------

Tabla 1-7

Compuesto 38		500~1.000	505 (M + H) +	Ejemplo 10
Compuesto 39		500~1.000	429 (M + H) +	Ejemplo 11
Compuesto 40		83	478 (M + H) +	Ejemplo 2
Compuesto 41		150	508 (M + H) +	Como en el Ejemplo 3
Compuesto 42		447	400 (M + H) +	Ejemplo 4-(2)
Compuesto 43		149	487 (M + H) +	Ejemplo 7

Compuesto 44		166	504 (M + H) +	Ejemplo 4
--------------	---	-----	---------------	-----------

Tabla 1-8

Compuesto 45		101	540 (M + H) +	Ejemplo 5
Compuesto 46		310	428 (M + H) +	Ejemplo 6
Compuesto 47		254	470 (M + H) +	Como en el Ejemplo 6
Compuesto 48		94	518 (M + H) +	Como en el Ejemplo 4
Compuesto 49		500~1.000	429 (M + H) +	Como en el Ejemplo 2
Compuesto 50		117	564 (M + H) +	Como en el Ejemplo 4

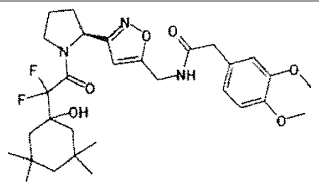
Compuesto 51		74	578 (M + H) +	Como en el Ejemplo 4
--------------	---	----	---------------	----------------------

Tabla 1-9

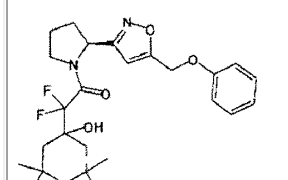
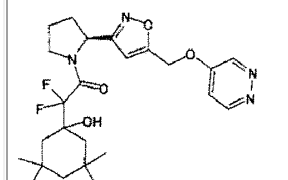
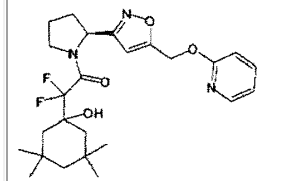
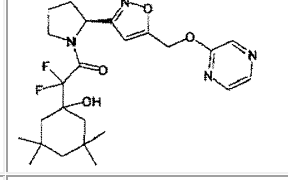
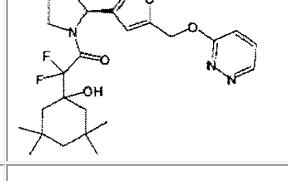
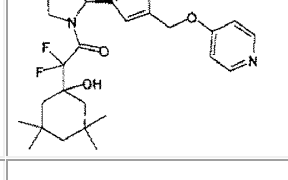
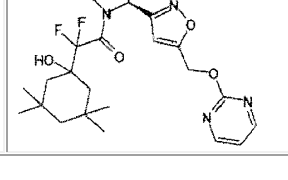
Compuesto 52		204	499 (M + Na) +	Como en el Ejemplo 3
Compuesto 53		86	501 (M + Na) +	Ejemplo 21
Compuesto 54		290	478 (M + H) +	Ejemplo 23
Compuesto 55		228	501 (M + Na) +	Ejemplo 22
Compuesto 56		328	479 (M + H) +	Como en el Ejemplo 22
Compuesto 57		79	500 (M + Na) +	Como en el Ejemplo 21
Compuesto 58		250	501 (M + Na) +	Como en el Ejemplo 22

Tabla 1-10

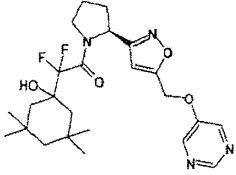
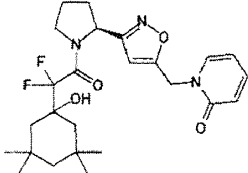
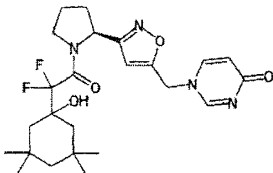
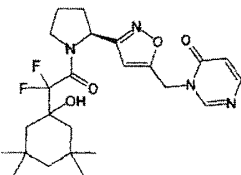
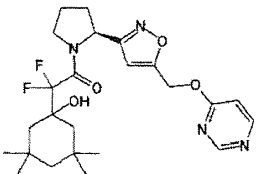
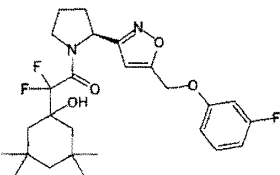
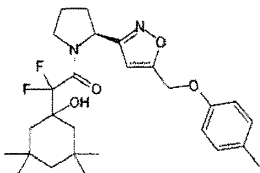
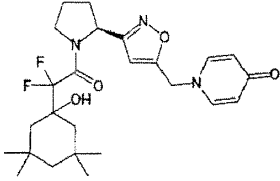
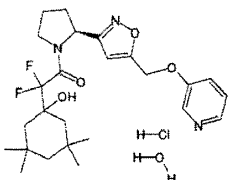
Compuesto 59		124	501 (M + Na) +	Como en el Ejemplo 3
Compuesto 60		376	500 (M + Na) +	Ejemplo 23
Compuesto 61		152	479 (M + H) +	Como en el Ejemplo 23
Compuesto 62		210	479 (M + H) +	Como en el Ejemplo 23
Compuesto 63		185	479 (M + H) +	Como en el Ejemplo 23
Compuesto 64		182	517 (M + Na) +	Como en el Ejemplo 3
Compuesto 65		241	513 (M + Na) +	Como en el Ejemplo 3

Tabla 1-11

Compuesto 60		122	478 (M + H) +	Como en el Ejemplo 23
Compuesto 67			478 (M + H) +	Ejemplo 24

(Ensayo 1) Ensayo para medir la actividad rotamasa de inmunofilina FKBP12

- 5 **[0249]**La actividad inhibitoria de rotamasa (peptidilprolil isomerasa) de cada compuesto de ensayo se midió mediante un método conocido (Harding et al., Nature 341, 758-760, 1989; Holts et al., J. Am. Chem. Soc. 115, 9925-9938, 1993). Para ser más específicos, una cubeta de plástico se cargó con HEPES 35 mM (pH 7,8), FKBP12 humana recombinante 12 nM (Sigma, F-5398), 0,4 mg/ml de  $\alpha$ -quimotripsina, y un compuesto de ensayo disuelto en DMSO a diferentes concentraciones (la concentración final de DMSO fue de 0,1%). Posteriormente, se añadieron 24
- 10 mM del péptido sustrato, succinil-Ala-Phe-Pro-Phe-paranitroanilida, según se disolvió en trifluoroetanol que contenía LiCl 500 mM para proporcionar una concentración final 48  $\mu$ M, después de lo cual comenzó la reacción. La reacción se llevó a cabo a 4°C y se controló el cambio en la absorbancia a 390 nm que acompaña a la liberación del producto de paranitroanilina. Se utilizó una tasa inicial calculada menos el valor correspondiente en ausencia de la enzima como un índice de la actividad rotamasa. La actividad inhibitoria de rotamasa de un compuesto de ensayo se expresó en valores relativos (%) con respecto al valor de control de la actividad rotamasa en ausencia del
- 15 compuesto, y la concentración del compuesto a la que era capaz de inhibir la actividad rotamasa en 50% se calculó como un valor  $Cl_{50}$  de su curva de respuesta a la concentración.

- 20 **[0250]**Los valores de  $Cl_{50}$  de los compuestos de ensayo respectivos se indican en la Tabla 1-1 a la Tabla 1-11.

(Ensayo 2) Ensayo de disolución

- 25 **[0251]**A 5 g de 1,3-butilenglicol, se añadieron 10 g de agua y la mezcla se agitó hasta la homogeneidad; después de eso, se añadió etanol para hacer un volumen total de 100 mL, con lo cual se preparó una base. Una cantidad en exceso de un compuesto de ensayo se colocó en un tubo de ensayo, se añadió la base preparada, y la mezcla se agitó a 25°C durante 7 días y se hizo pasar a través de un filtro de membrana (0,45  $\mu$ m); el producto filtrado resultante se diluyó con acetonitrilo y la concentración de la solución diluida se midió mediante HPLC para determinar la solubilidad del compuesto.

- 30 **[0252]**Un ejemplo comparativo (1-[2-((2S)-2-[5-(3,4-dimetoxifenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirrolidin-1-il]-1,1-difluoro-2-oxoetil]-3,3,5,5-tetrametilciclohexanol, descrito en WO2008/075735) tenía una solubilidad de 30,8 mg/mL mientras que el Compuesto 1 tenía una solubilidad de 57,5 mg/mL.

(Ensayo 3) Prueba para medir el efecto estimulador del desarrollo de cabello en el modelo de ratón afeitado

35 Procedimiento

- 40 **[0253]**Se afeitó el dorso de ratones C57BL (hembra, aprox. 7 semanas de edad) y la base preparada en el Ensayo 2 o una solución preparada disolviendo 5% (p/v) del Compuesto 1 en esta base se administró mediante su aplicación a la zona afeitada en porciones de 200  $\mu$ L una vez al día comenzando 3 días después del afeitado (consistiendo cada grupo en 10 cabezas). Cada 2 o 3 días después del inicio de la administración, se puntuó el estado de desarrollo del vello en la zona afeitada de acuerdo con los siguientes criterios.

- 45 **[0254]**Criterios para calificar el desarrollo del cabello:

- 1 = Sin desarrollo de cabello.
- 2 = Desarrollo de cabello en menos de 30% de la zona afeitada.
- 3 = Desarrollo de cabello en al menos 30% pero inferior al 60% de la zona afeitada.
- 4 = Desarrollo de cabello en al menos 60% pero inferior al 90% de la zona afeitada.
- 5 = Desarrollo de cabello en al menos 90% de la zona afeitada.



## Resultados

**[0255]** Como muestra la Fig. 1, el grupo al que se administró la solución de Compuesto 1 al 5% aumentó sus puntuaciones de desarrollo del cabello antes que el grupo al que se administró la base. Las puntuaciones de desarrollo del cabello en el grupo al que se administró el Compuesto 1 fueron más altas que aquellas en el grupo al que se administró la base el día 15 de la administración y en adelante en el periodo de ensayo. Quedó claro por lo tanto que el compuesto de ensayo mostró un efecto estimulador del desarrollo del cabello superior. Tal efecto estimulador del desarrollo del cabello superior es exhibido por la combinación de varias propiedades incluyendo no solo el efecto inhibitor de rotamasa del compuesto, sino también su buena estabilidad, capacidad de absorción y disposición.

(Ensayo 4) Ensayo de disolución

**[0256]** A 79 mL de etanol, se le añadió agua para proporcionar un volumen total de 100 mL, con lo que se preparó una base. Una cantidad en exceso de un compuesto de ensayo se colocó en un tubo de ensayo, se añadió la base preparada, y la mezcla se agitó a 5°C durante 3 días y se hizo pasar a través de un filtro de membrana (0,45 µm); el producto filtrado resultante se diluyó con acetonitrilo y la concentración de la solución diluida se midió mediante HPLC para determinar la solubilidad del compuesto. El Compuesto 40 tenía una solubilidad de 113,2 mg/mL.

(Ensayo 5) Ensayo prueba para medir el efecto estimulador del desarrollo del cabello en el modelo de ratón afeitado

## Método

**[0257]** Se afeitó el dorso de ratones C57BL (hembra, aprox. 7 semanas de edad) y la base preparada en el Ensayo 4 o una solución preparada disolviendo 5% (p/v) del Compuesto 40 en esta base se administró mediante su aplicación a la zona afeitada en porciones de 200 µL una vez al día comenzando 3 días después del afeitado (consistiendo cada grupo en 10 cabezas). Cada 2 o 3 días después del inicio de la administración, se puntuó el estado de desarrollo del cabello en la zona afeitada de acuerdo con los criterios descritos en el Ensayo 3.

## Resultados

**[0258]** Como muestra la Fig. 2, el grupo al que se administró la solución de Compuesto 40 al 5% aumentaron sus puntuaciones de desarrollo del cabello antes que el grupo al que se administró la base. Las puntuaciones de desarrollo del cabello en el grupo al que se administró el Compuesto 40 fueron más altas que las del grupo al que se administró la base el día 15 de la administración y en adelante en el periodo de ensayo. Quedó claro por lo tanto que el compuesto de ensayo mostró un efecto estimulador del desarrollo del cabello superior.

**[0259]** El efecto estimulador del desarrollo superior del cabello del Compuesto 40 es exhibido por la combinación de varias propiedades incluyendo no sólo el efecto inhibitor de rotamasa del compuesto, sino también su buena estabilidad, capacidad de absorción y disposición.

(Ensayo 6) Ensayo para medir el efecto estimulador de anágena en el modelo de ratón afeitado

## Método

**[0260]** Se sabe que a medida que el ciclo del cabello de la piel del ratón hace una transición de la fase telógena a anágena y a medida que avanza la fase anágena, aumenta el número de células positivas para el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) en el folículo del cabello (Cravens et al., J. Endocrinol., 191, 415-425, 2006) y, por lo tanto, el aumento de la cantidad de PCNA es uno de los marcadores para la inducción de la fase anágena.

**[0261]** El efecto estimulador de la inducción de anágena de un compuesto se midió mediante el siguiente método utilizando como índice la cantidad de PCNA cutánea como un índice.

**[0262]** Se afeitó el dorso de ratones C57BL (hembras, aprox. 7 semanas de edad) y se administró una base (etanol al 80%) o una solución preparada disolviendo 5% (p/v) del Compuesto 40, 52, 59, 61, 63, 64 o 66 en esta base mediante su aplicación a la zona afeitada en porciones de 200 µL una vez al día durante 2 días comenzando 3 días después del afeitado (consistiendo cada grupo en 5 cabezas). Aproximadamente 4 horas después de la administración el segundo día, se tomaron muestras de la piel en el sitio de aplicación y se homogeneizaron en un tampón que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 7,6), NaCl 150 mM, NP-40 1%, y un inhibidor de proteasa. Por medio de un procedimiento de separación centrífuga, se preparó una solución de proteína que contenía PCNA y la cantidad de PCNA en la solución se midió con un kit ELISA para PCNA de Calbiochem, Inc.

## Resultados

5 **[0263]** Como muestra la Fig. 3, el grupo al que se administró el Compuesto 40 que mostró un efecto estimulador del desarrollo del cabello en el Ensayo 5 mostró valores más altos para la cantidad de PCNA cutánea que el grupo al que se administró la base. Quedó claro por lo tanto que el compuesto de ensayo mostró un efecto estimulador de inducción de anágena superior en la primera etapa tras el inicio de la administración.

**[0264]** Al igual que el grupo al que se administró el Compuesto 40, los grupos administrados con las soluciones de los Compuestos 52, 59, 61, 63, y 64 también mostraron aumentos en la cantidad de PCNA cutánea. Quedó claro por lo tanto que cada uno de estos compuestos mostró un efecto estimulador de inducción anágena (Fig. 3).

10 **[0265]** El mismo ensayo se realizó en el grupo al que se administró el Compuesto 66, que mostró niveles de PCNA cutánea aproximadamente 1,4 veces más altos que los del grupo al que se administró la base.

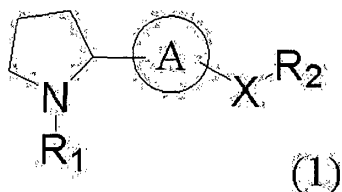
15 **[0266]** La efecto estimulador de inducción de anágena superior de estos compuestos es exhibida por la combinación de varias propiedades incluyendo no sólo el efecto inhibidor de rotamasa de los compuestos, sino también su buena estabilidad, capacidad de absorción y disposición.

#### **Aplicabilidad industrial**

20 **[0267]** La presente invención permite proporcionar compuestos novedosos que se unen a FKBP12 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como nuevos medicamentos útiles en la prevención o el tratamiento de la alopecia que comprenden los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

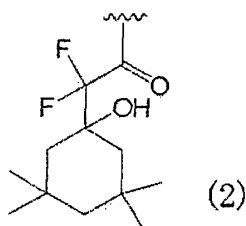
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (1)



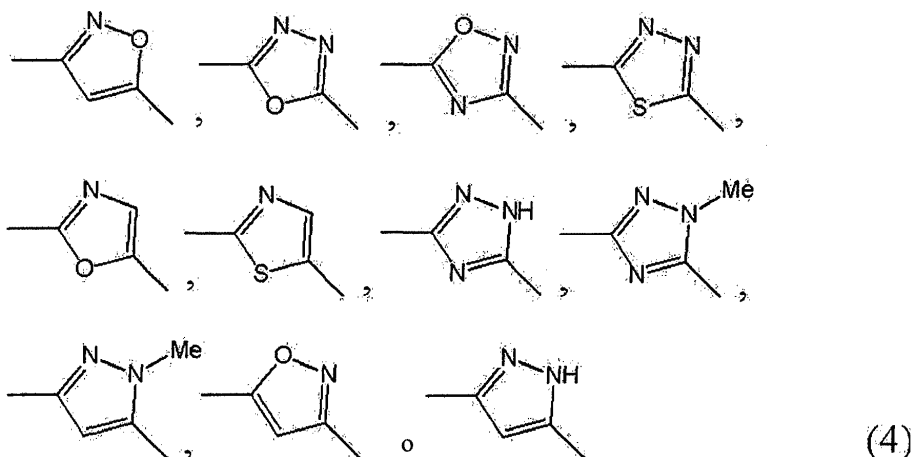
5

donde R<sub>1</sub> representa la siguiente fórmula (2)



10

el anillo A representa o bien uno de los anillos representados por la siguiente fórmula (4)



15 X representa  $-(CH_2)_m-X_1-(CH_2)_n-$ ;  
 X<sub>1</sub> representa un enlace,  $-O-$ ,  $-NR^aC(=O)-$ ,  $-C(=O)NR^b-$ ,  $-NR^cS(=O)_2-$ , o  $-S(=O)_2NR^d-$ ;  
 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> que pueden ser iguales o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6;

m y n, que pueden ser iguales o diferentes representan cada uno un número entero de 0-3;

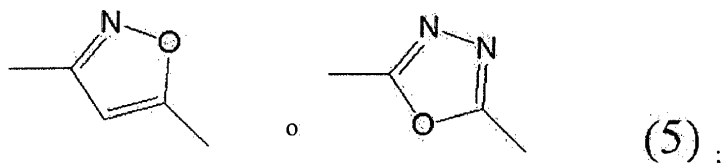
20 R<sub>2</sub> representa un grupo arilo, un grupo heteroarilo (dichos grupos arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con 1-3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, y un grupo alcoxi C1-C6 (dicho grupo alquilo C1-C6 o grupo alcoxi C1-C6 pueden estar sustituidos con 1-3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo)), un grupo 1,3-benzodioxolanilo, un grupo indolilo, un grupo morfolilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-C6 (dicho grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1-2 grupos hidroxilo), un grupo amino, un grupo monoalquil(C1-C6)amino, un grupo di-alquil(C1-C6)amino, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo alquil(C1-C6)sulfonilo, un grupo piridinilo, o un grupo pirimidinilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es un enlace,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2-NHC(=O)-$ ,  $-CH_2-NHC(=O)-CH_2-$ , o  $-CH_2-NHS(=O)_2-$ .

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es  $-CH_2O-$  o  $-CH_2-$ .

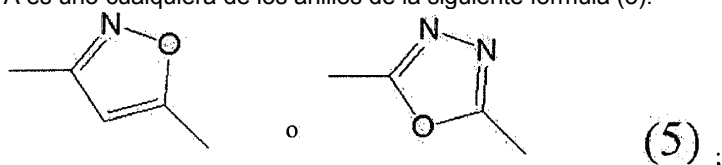
35 4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 3, en donde el anillo A es uno cualquiera de los anillos de la siguiente fórmula (5):



- 5 5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde  $R_2$  es un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo o un grupo pirimidilo (dicho grupo fenilo, grupo piridilo o grupo pirimidilo pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno o grupos metoxi), un grupo piridonilo, o un grupo pirimidinonilo.
- 10 6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde  $R_2$  es un grupo fenilo o un grupo piridilo (dicho grupo fenilo o grupo piridilo pueden estar sustituidos con 1-3 grupos metoxi).

- 15 7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo A es uno cualquiera de los anillos de la siguiente fórmula (5):



X es  $-\text{CH}_2\text{O}-$  o  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,

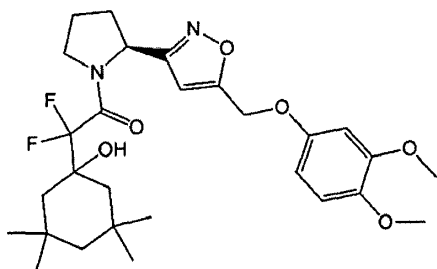
$R_2$  es un grupo fenilo o un grupo piridilo (dicho grupo fenilo o grupo piridilo pueden estar sustituidos con 1-3 grupos metoxi).

- 20 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es
- (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,
- 25 (S)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((piridin-3-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona,
- (S)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((3,4,5-trimetoxifenoxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona,
- 30 (S)-N-((3-(1-(2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)metil)benzamida,
- (S)-N-((3-(1-(2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)metil)benzenosulfonamida,
- (S)-1-(2-(5-((dimetilamino)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,
- 35 (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,
- (S)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-(fenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)etanona,
- (S)-N-((5-(1-(2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)benzamida,
- 40 (S)-1-(2-(5-((dimetilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,
- (S)-1-(2-(3-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,
- 45 (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,
- (S)-1-(2-(3-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-isoxazol-5-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,
- (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,
- 50 (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,
- (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,
- (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-

3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona,  
 (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)oxazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-  
 tetrametilciclohexil)etanona,  
 (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-  
 tetrametilciclohexil)etanona,  
 (S)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-(fenoximetil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-  
 il)etanona,  
 (S)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((pirimidin-5-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-  
 1-il)etanona,  
 (S)-1-((3-(1-(2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)isoxazol-5-  
 il)metil)pirimidin-4(1H)-ona,  
 (S)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((pirimidin-4-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-  
 1-il)etanona,  
 (S)-2,2-difluoro-1-(2-(5-((3-fluorofenoxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-  
 tetrametilciclohexil)etanona, o  
 (S)-1-((3-(1-(2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)acetil)pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)metil)piridin-  
 4(1H)-ona, o

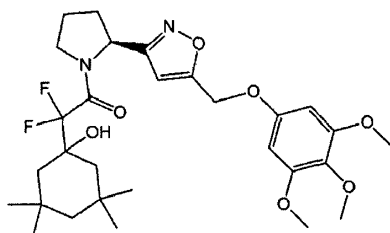
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es (S)-1-(2-(5-((3,4-dimetoxifenoxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona representado por la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



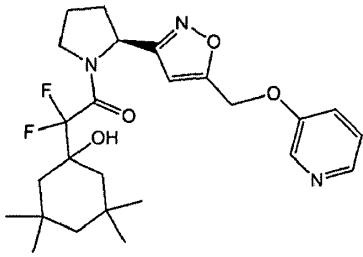
10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es (S)-1-(2-(5-((3,4-Dimetoxifenoxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((3,4,5-trimetoxifenoxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona representado por la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



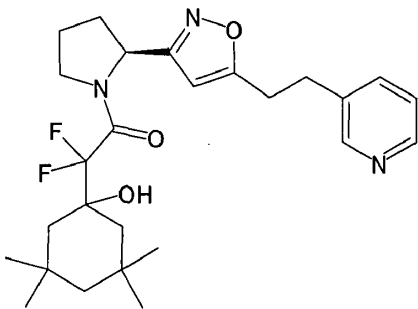
12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-(fenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((piridin-3-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona representado por la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



14. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es (S)-2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1-(2-(5-((piridin-4-iloxi)metil)isoxazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto representado por la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



10

16. Un medicamento que comprende como ingrediente activo el compuesto o sal aceptable farmacéuticamente del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

17. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en la prevención o el tratamiento de la alopecia.

FIG. 1

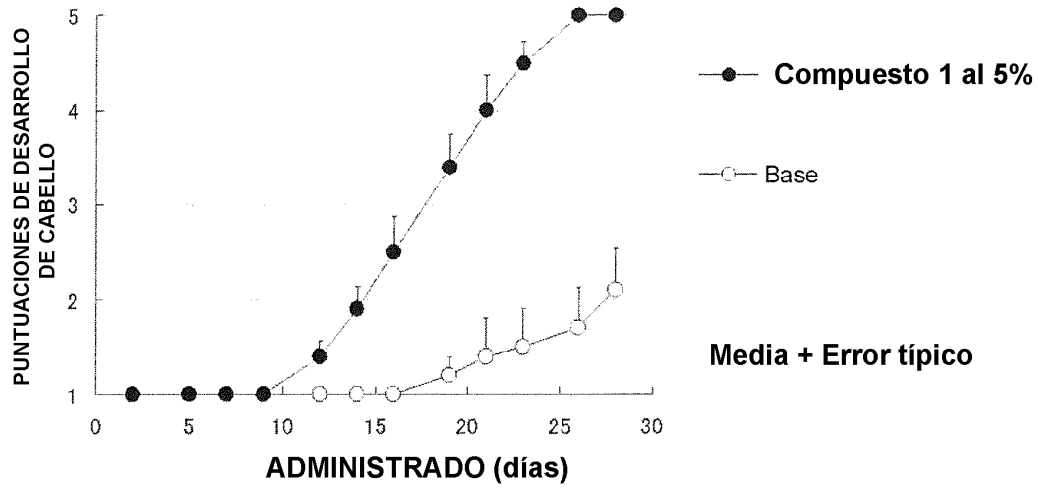


FIG. 2

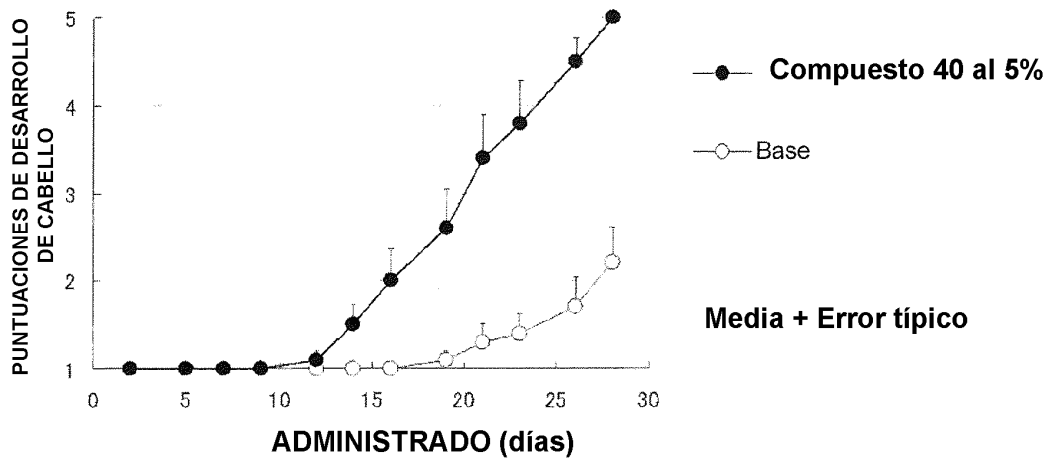


FIG. 3

Promedio + Error típico

