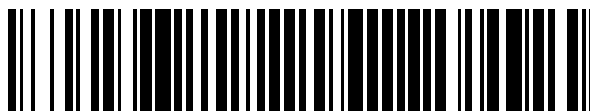


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 227**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 31/501** (2006.01)  
**A61P 13/10** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2016 PCT/JP2016/072569**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17022733**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2016 E 16833012 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3333165**

54 Título: **Derivado de piperazina**

30 Prioridad:

**04.08.2015 JP 2015154601**

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

**07.04.2020**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)  
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku  
Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**SUGANE, TAKASHI;  
MAKINO, TAKUYA;  
YAMASHITA, DAISUKE;  
YONETOKU, YASUHIRO;  
TANABE, DAISUKE;  
MIHARA, HISASHI;  
ASAI, NORIO;  
OSODA, KAZUHIKO;  
SHIMIZU, TAKAFUMI;  
MORITOMO, HIROYUKI;  
SUGASAWA, KEIZO;  
MAENO, KYOICHI y  
HOSOGAI, NAOMI**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

ES 2 753 227 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 piperazina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de piperazina o a una sal del mismo, que tiene una acción agonista del receptor de melanocortina 4 (a continuación en el presente documento denominado receptor de MC<sub>4</sub>), y puede usarse como principio activo de una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias.

**Antecedentes de la técnica**

Los papeles importantes de las vías urinarias inferiores son el almacenamiento de orina y la micción, que se regulan mediante una acción coordinada de la vejiga y la uretra. Es decir, durante el almacenamiento de orina, el músculo liso de la vejiga se relaja y el músculo liso uretral y el esfínter uretral se contraen, manteniéndose de ese modo un estado de alta resistencia uretral y, por tanto, se mantiene la continencia urinaria. Por otro lado, durante la micción, mientras el músculo liso de la vejiga se contrae, el músculo liso uretral se relaja, y la contracción del esfínter uretral externo también se suprime. Los ejemplos de disfunciones en las vías urinarias inferiores incluyen disfunciones del almacenamiento de orina tales como vejiga hiperactiva en las que la orina no puede retenerse durante el almacenamiento de orina, y disfunciones de la micción en las que la orina no puede vaciarse suficientemente durante la micción debido al aumento en la resistencia uretral o la disminución en la fuerza contráctil de la vejiga. Estas dos disfunciones pueden desarrollarse simultáneamente en algunos casos.

Las disfunciones de la micción se producen por un aumento en la resistencia uretral o una disminución en la fuerza contráctil de la vejiga durante la micción, y conduce a dificultad de la micción, esfuerzo durante la micción, atenuación del chorro de orina, extensión del tiempo de micción, un aumento en la orina residual, una disminución en la eficacia de la micción, o similar. Como causa de un aumento en la resistencia uretral, se conoce bien una disfunción de la micción asociada con hiperplasia prostática benigna, que se caracteriza por la obstrucción parcial de la uretra debido a la hipertrofia nodular de los tejidos de la próstata. Los antagonistas del receptor adrenérgico  $\alpha_1$  se han usado ahora como agentes terapéuticos para la disfunción de la micción asociada con hiperplasia prostática benigna (Pharmacology, 65, 119-128 (2002)). Un aumento en la resistencia uretral también se produce por la obstrucción funcional en la disinergia detrusor-esfínter uretral externo debido a enfermedades neurológicas o trastornos neurológicos, o similares. Con pacientes con estas enfermedades, la eficacia de los antagonistas del receptor adrenérgico  $\alpha_1$  no está clara (Journal of Pharmacological Sciences, 112, 121-127 (2010)).

Por otro lado, como factor para disminuir la fuerza contráctil de la vejiga durante la micción, se conocen el envejecimiento, la diabetes, la hiperplasia prostática benigna, las enfermedades neurológicas tales como enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, daño nervioso producido por cirugía pélvica, y similares (Reviews in Urology, 15, 11-22 (2013)). Como fármaco terapéutico para una disminución en la fuerza contráctil de la vejiga durante la micción, se conocen el cloruro de betanecol que es un agonista no selectivo del receptor muscarínico, el bromuro de distigmina que es un inhibidor de colina esterasa, y similares. Sin embargo, se sabe que estos fármacos tienen efectos secundarios colinérgicos, tales como diarrea, dolor abdominal, sudoración, y similares. Además, la crisis colinérgica se expresa algunas veces como un efecto secundario serio, y se requiere precaución para su uso (prospecto de UBRETID (marca registrada) comprimidos de 5 mg, Torii Pharmaceutical Co., Ltd., prospecto de Besacolin (marca registrada) polvo al 5%, Eisai Co., Ltd.).

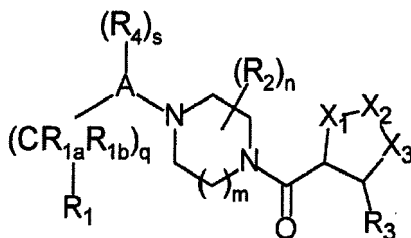
En las disfunciones de la micción producidas por un aumento en la resistencia uretral o una disminución en la fuerza contráctil de la vejiga tal como se describió anteriormente, puede observarse orina residual después de la micción en algunos casos. La orina residual aumentada puede producir una disminución en la capacidad efectiva de la vejiga, y por tanto producir síntomas de vejiga hiperactiva tales como polaquiuria, o síntomas graves tales como hidronefrosis en algunos casos. Por tanto, existe una demanda de un agente terapéutico que sea más eficaz en las enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias o síntomas de las mismas producidas por un aumento en la resistencia uretral durante la micción o una disminución en la fuerza contráctil de la vejiga (Reviews in Urology, 15, 11-22 (2013)).

Las melanocortinas son péptidos que se generan mediante el procesamiento a partir de proopiomelanocortina, y los ejemplos de la misma incluyen una hormona adrenocorticotrópica, y hormonas estimulantes de melanocitos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  (MSH  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$ ). Hasta el momento se han reportado cinco subtipos (de MC<sub>1</sub> a MC<sub>5</sub>) como receptor de melanocortina. Cualquiera de los subtipos pertenece a un receptor conjugado con proteína G de clase A, y activa una adenilato ciclasa a través de la proteína G para aumentar la cantidad de AMPc. Los receptores de MC<sub>4</sub> se distribuyen ampliamente en el sistema nervioso central, y se sabe que desempeñan un papel importante en la conducta de alimentación, la regulación del metabolismo energético, la función sexual, y similares (Journal of Pharmacological Sciences, 128, 53-55 (2006)).

Como agonista del receptor de MC<sub>4</sub> representativo, se ha notificado los siguientes.

En el documento de patente 1, se divulga que un ligando del receptor de MC representado por la siguiente fórmula general es útil para un trastorno de la conducta alimentaria, la disfunción sexual, un trastorno de la piel, el dolor crónico, la ansiedad, la depresión, la obesidad, y similares.

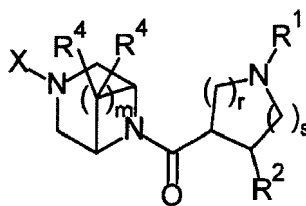
5 [Fórm. quím. 1]



10 (En la fórmula, A representa cicloalquilo, arilo o heteroarilo C<sub>5-7</sub>. Para los otros símbolos, remítase al documento de patente 1.)

En documentos de patente 2 y 2', se divulga que un agonista del receptor de MC<sub>4</sub> representado por la siguiente fórmula general es útil para la obesidad, la diabetes, la disfunción sexual femenina, la disfunción eréctil, y similares.

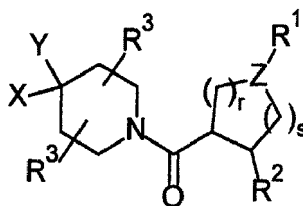
15 [Fórm. quím. 2]



20 (En la fórmula, R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, X representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), en el que (CH<sub>2</sub>) puede tener un sustituyente tal como alquilo C<sub>1-4</sub>, R<sup>5</sup> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo o similar, R<sup>6</sup> representa H, R<sup>7</sup> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, y m representa 0. Para los otros símbolos, remítase al documento de patente 2.)

En el documento de patente 3, se divulga que un modulador del receptor de MC<sub>4</sub> representado por la siguiente fórmula general es útil para la obesidad, la diabetes, la disfunción eréctil masculina, o similares.

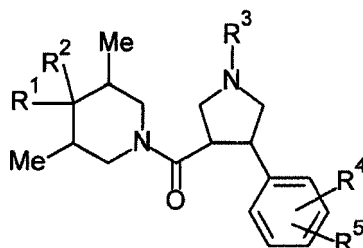
25 [Fórm. quím. 3]



30 (Para los otros símbolos en la fórmula, remítase al documento de patente 3.)

En el documento de patente 4, se divulga que un agonista del receptor de MC<sub>4</sub> representado por la siguiente fórmula general es útil para la obesidad, la diabetes, la disfunción sexual femenina, la disfunción eréctil, o similares.

35 [Fórm. quím. 4]

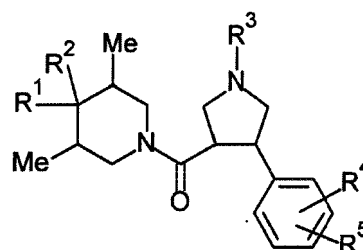


(Para los otros símbolos en la fórmula, remítase al documento de patente 4.)

- 5 En el documento de patente 5, se divulga que el agonista del receptor de MC<sub>4</sub> es útil para un trastorno de las vías urinarias inferiores, particularmente incontinencia urinaria, y se divulga un agonista del receptor de MC<sub>4</sub> representado por la siguiente fórmula general.

[Fórm. quím. 5]

10



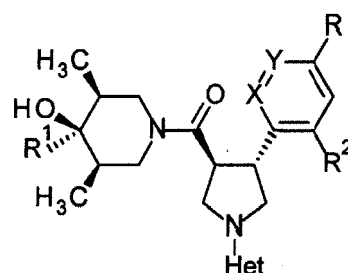
(Para los otros símbolos en la fórmula, remítase al documento de patente 5.)

- 15 En el documento de patente 5, se describe que el compuesto del ejemplo 8 tiene una acción de aumento de la presión uretral en los datos farmacológicos.

En el documento de patente 6, se divulga que un agonista del receptor de MC<sub>4</sub> representado por la siguiente fórmula general es útil para la disfunción sexual, la obesidad, la diabetes, un trastorno de las vías urinarias inferiores, o similares.

20

[Fórm. quím. 6]



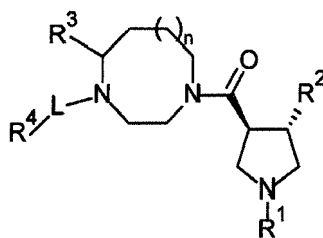
25

(Para los otros símbolos, remítase al documento de patente 6.)

En el documento de patente 7, se divulga que un agonista del receptor de MC<sub>4</sub> representado por la siguiente fórmula general es útil para la disfunción sexual, la obesidad, la diabetes, un trastorno de las vías urinarias inferiores, o similares.

30

[Fórm. quím. 7]



(En la fórmula, R<sup>3</sup> representa fenilo o piridilo, y n representa 0 ó 1. Para los otros símbolos, remítase al documento de patente 7.)

5

### Técnica relacionada

Documentos de patente

10 [Documento de patente 1] WO 2005/040109

[Documento de patente 2] WO 2004/078716

[Documento de patente 2'] US 2004/204398

15

[Documento de patente 3] WO 2008/039418

[Documento de patente 4] WO 2005/077935

20

[Documento de patente 5] WO 2007/015157

[Documento de patente 6] WO 2007/096763

[Documento de patente 7] WO 2010/015972

25

### Divulgación de la invención

#### Problemas que van a resolverse mediante la invención

30 La presente invención tiene como objeto proporcionar un derivado de piperazina que tiene una acción agonista del receptor de MC<sub>4</sub> y puede usarse como principio activo de una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias.

#### Medios para resolver los problemas

35

Los presentes inventores han realizado extensos estudios para la creación de un nuevo agente terapéutico para enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias, y como resultado, han encontrado que un agonista del receptor de MC<sub>4</sub> relaja la uretra para disminuir la presión uretral. Además, los presentes inventores han encontrado que en ratas modelo con disfunciones de la micción inducidas por fármacos, existe una acción de inhibición de una disminución en la eficacia de la micción y una acción de inhibición de un aumento en la cantidad de la orina residual.

40

Por otro lado, todos los agonistas del receptor de MC<sub>4</sub> conocidos tienen una acción contra enfermedades del sistema nervioso central tales como trastornos de la conducta alimentaria, obesidad, trastornos sexual, y similares. En el caso en el que se usan para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias, es preferible que los agonistas del receptor de MC<sub>4</sub> no expresen una acción sobre enfermedades del sistema nervioso central (incluyendo por ejemplo, una acción que induce la erección) cuando se administran en una cantidad eficaz. Desde este punto de vista, los presentes inventores han considerado que es preferible separar la acción sobre enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias de la acción sobre enfermedades del sistema nervioso central. Por tanto, los presentes inventores han realizado extensos estudios adicionales con el propósito de crear un compuesto que tiene una acción potente sobre enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias.

45

50

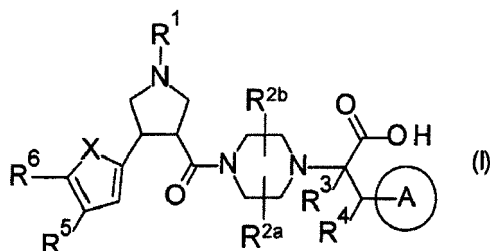
Como resultado, los presentes inventores han encontrado que el derivado de piperazina de fórmula (I) tiene una excelente actividad agonista del receptor de MC<sub>4</sub>, y también han descubierto que el derivado de piperazina es útil como fármaco para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias, completando de ese modo la presente invención.

55

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, así como a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente

farmacéuticamente aceptable.

[Fórm. quím. 8]



5

(En la fórmula,

10  $R^1$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  que puede sustituirse con OH, cicloalquilo  $C_{3-8}$  que puede sustituirse con  $R^{00}$ , heterocicloalquilo que puede sustituirse con  $R^{00}$ , fenilo que puede sustituirse con  $R^{00}$ , heteroarilo que puede sustituirse con  $R^{00}$ , -CO-alquilo  $C_{1-6}$ , o -CO-cicloalquilo  $C_{3-8}$ , en el que  $R^{00}$  representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno-alquilo  $C_{1-6}$  y halógeno,

15  $R^{2a}$  es alquilo  $C_{1-6}$  que puede sustituirse con  $R^{01}$ , en el que  $R^{01}$  representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{3-8}$ , -O-(alquil  $C_{1-6}$ ), -N(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>, -NH(alquil  $C_{1-6}$ ) y -NH<sub>2</sub>,

$R^{2b}$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ ,

20  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  pueden combinarse con el mismo átomo de carbono en el anillo de piperazina para formar cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,

$R^3$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ ,

$R^4$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ ,

25 X es \*-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>-, \*-CR<sup>7</sup>=N-, \*-N=CR<sup>8</sup>-, o S, en el que \* representa un enlace con un átomo de carbono sustituido con  $R^6$ ,

$R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, alquilo  $C_{1-6}$ , -O-(alquil  $C_{1-6}$ ), halógeno o CN,

30  $R^5$  y  $R^6$  pueden combinarse entre sí para formar cicloalqueno  $C_{5-7}$ ,

$R^8$  es H o F, y

35 el anillo A es arilo que puede sustituirse con  $R^{02}$ , fenilo condensado con cicloalqueno  $C_{5-7}$  que puede sustituirse con  $R^{02}$ , heteroarilo que puede sustituirse con  $R^{02}$  o cicloalquilo  $C_{6-8}$  que puede sustituirse con  $R^{02}$ , en el que  $R^{02}$  representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , -O-(alquil  $C_{1-6}$ ), -O-(halógeno-alquil  $C_{1-6}$ ), halógeno y -CN.)

40 Además, a menos que se especifique lo contrario, cuando los símbolos en una determinada fórmula química en la presente memoria descriptiva también se usan en otra fórmula química, el mismo símbolo representa el mismo significado.

45 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, en particular, a una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias, que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Además, la composición farmacéutica en la presente invención incluye una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias, que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y un agente para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias, que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 La presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias; al uso del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias; al compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias; y a un método para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias, que incluye administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo a un sujeto. Además, el "sujeto" es un humano u otro animal que necesita tal prevención o tratamiento, y en un determinado aspecto, un humano que necesita tal prevención o tratamiento.

Además, la presente invención incluye además una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias, que comprende un agonista del receptor de MC<sub>4</sub> como principio activo.

## 5 Efectos de la invención

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo es un compuesto que tiene una actividad agonista del receptor de MC<sub>4</sub>, y puede usarse como principio activo de una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias.

10

## Realizaciones para llevar a cabo la invención

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle.

15 En la presente memoria descriptiva, las “enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias” se refieren particularmente a disfunciones de la micción en las enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias, y hay, por ejemplo, disfunciones de la micción en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontractil, hipoactividad del detrusor, vejiga neurógena, fallo de la relajación uretral, disinergia detrusor-esfínter uretral externo, vejiga hiperactiva, polaquiuria, nocturia, incontinencia urinaria, hiperplasia prostática benigna, cistitis intersticial, prostatitis crónica y cálculo uretral, o  
20 similares, y preferiblemente disfunciones de la micción en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontractil, hipoactividad del detrusor, vejiga neurógena, fallo de la relajación uretral, disinergia detrusor-esfínter uretral externo e hiperplasia prostática benigna.

25 El “alquilo C<sub>1-6</sub>” se refiere a un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (a continuación en el presente documento abreviado C<sub>1-6</sub>). Los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares. En un determinado aspecto, el alquilo C<sub>1-6</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>; en un determinado aspecto, metilo, etilo, n-propilo o terc-butilo; en un determinado aspecto, metilo o terc-butilo; en un determinado aspecto, metilo; y en un determinado aspecto, terc-butilo.

30 El “halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>” se refiere a alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de halógeno. En un determinado aspecto, el halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno; en un determinado aspecto, difluorometilo o trifluorometilo; y en un determinado aspecto, trifluorometilo.

35 El “cicloalquilo C<sub>3-8</sub>” se refiere a un grupo de anillos hidrocarbonado saturado C<sub>3-8</sub>, que puede tener un puente y puede formar un anillo espiro. Los ejemplos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[3,1,0]hexilo, biciclo[3,1,1]heptilo, espiro[2,5]octilo, y similares. En un determinado aspecto, el cicloalquilo C<sub>3-8</sub> es cicloalquilo C<sub>3-5</sub>; y en un determinado aspecto, cicloalquilo C<sub>6-8</sub>. En un determinado aspecto, el cicloalquilo C<sub>3-5</sub> es ciclopropilo. En un determinado aspecto, el cicloalquilo C<sub>6-8</sub> es ciclohexilo o cicloheptilo; en un determinado aspecto, ciclohexilo; y en un determinado aspecto, cicloheptilo. Además, el  
40 “cicloalquilo C<sub>6-8</sub>” se refiere a un grupo de anillos hidrocarbonado saturado C<sub>6-8</sub> incluido en el “cicloalquilo C<sub>3-8</sub>”.

45 El “cicloalquenilo C<sub>5-7</sub>” se refiere a un grupo de anillos hidrocarbonado C<sub>5-7</sub> que tiene uno o más enlaces insaturados, que puede tener un puente y formar un anillo espiro. Los ejemplos del mismo incluyen ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, y similares. Además, el “fenilo condensado con cicloalquenilo C<sub>5-7</sub>” se refiere a fenilo condensado en el sitio de un enlace insaturado cicloalquenilo C<sub>5-7</sub>, y los ejemplos del mismo incluyen 1-tetrahidronaftilo, 2-tetrahidronaftilo, dihidroinden-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 1-indenilo, 2-indenilo, y similares. En un determinado aspecto, el fenilo condensado con cicloalquenilo C<sub>5-7</sub> es 2-tetrahidronaftilo; y en un determinado aspecto, 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo.

50 El “arilo” es un grupo de anillos hidrocarbonado aromático de monocíclico a tricíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, y similares. En un determinado aspecto, el arilo es fenilo; y en un determinado aspecto, naftilo.

55 El “heteroarilo” se refiere a un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S como átomo constituyente del anillo, o un heteroarilo bicíclico en el que el heteroarilo monocíclico se condensa con un anillo de benceno. Además, algunos de los enlaces pueden ser insaturados. Por otro lado, el átomo de carbono que es un átomo constituyente del anillo puede sustituirse con oxo. Los ejemplos del heteroarilo de 5 miembros incluyen imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo y similares; los ejemplos del heteroarilo de 6 miembros incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,6-dihidro-6-oxopiridazinilo, y similares; y los ejemplos del heteroarilo bicíclico en el que el heteroarilo monocíclico se condensa con un anillo de benceno incluyen indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, y similares. En un determinado aspecto, el heteroarilo es tiazolilo, tienilo, piridilo, piridazinilo, 1,6-dihidro-6-oxopiridazinilo o indolilo; en un determinado aspecto, piridilo; en un determinado aspecto, piridazinilo; y en un determinado aspecto, 1,6-dihidro-6-oxopiridazinilo.

65

El "heterocicloalquilo" se refiere a un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S como átomo constituyente del anillo. Los ejemplos del mismo incluyen aziridinilo, azetidiniilo, oxetanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahydrofuranilo, oxazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, 4-tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, azepanilo, diazepanilo, y similares. En un determinado aspecto, el heterocicloalquilo es tetrahydrofuranilo o 4-tetrahidropiranilo; y en un determinado aspecto, 4-tetrahidropiranilo.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "que puede sustituirse" significa "que no se sustituye" o "que se sustituye con de 1 a 5 sustituyente(s)". Además, si tiene una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

$R^{00}$  representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno-alquilo  $C_{1-6}$  y halógeno. Los ejemplos del mismo incluyen, en un determinado aspecto, sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, difluorometilo, trifluorometilo y -F; y en un determinado aspecto, sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y difluorometilo.

$R^{01}$  representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{3-8}$ , -O-(alquil  $C_{1-6}$ ), -N(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>, -NH(alquil  $C_{1-6}$ ) y -NH<sub>2</sub>; y los ejemplos del mismo incluyen, en un determinado aspecto, sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en  $R^{03}$ .

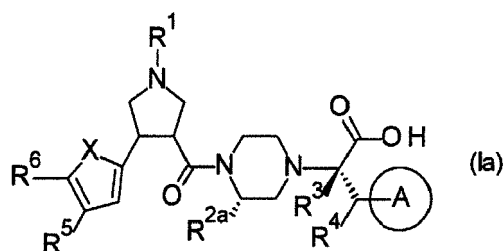
$R^{02}$  representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , -O-(alquil  $C_{1-6}$ ), -O-(halógeno-alquil  $C_{1-6}$ ), halógeno y -CN. Los ejemplos del mismo incluyen, en un determinado aspecto, sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, terc-butilo, trifluorometilo, ciclopropilo, metoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, halógeno y -CN; en un determinado aspecto, sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, terc-butilo, ciclopropilo y halógeno; y en un determinado aspecto, sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y halógeno.

$R^{03}$  representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{3-5}$ , -O-(alquil  $C_{1-6}$ ), y -N(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>; y los ejemplos del mismo incluyen, en un determinado aspecto, sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciclopropilo, metoxilo y -N-dimetilo.

El "halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I; y en un determinado aspecto, F o Cl.

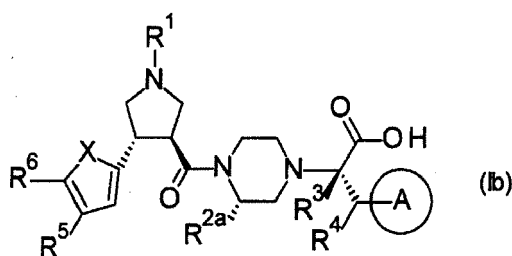
En un determinado aspecto de fórmula (I), el compuesto es un compuesto definido por la siguiente fórmula (Ia) o una sal del mismo.

[Fórm. quím. 9]



En un determinado aspecto de las fórmulas (I) y (Ia), el compuesto es un compuesto definido por la siguiente fórmula (Ib) o una sal del mismo.

[Fórm. quím. 10]



Algunos aspectos de los compuestos de las fórmulas (I), (Ia) y (Ib) de la presente invención se muestran a continuación.



(1-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que

R<sup>1</sup> es

- 5
- i. terc-butilo que puede sustituirse con OH,
  - ii. cicloalquilo C<sub>3-5</sub> que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>,
  - 10 iii. 4-tetrahidropiranilo que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>,
  - iv. fenilo que puede sustituirse con halógeno,
  - 15 v. heteroarilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>,
  - vi. -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, o
  - 20 vii. -CO-cicloalquilo C<sub>3-5</sub>.

(1-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que

R<sup>1</sup> es

- 25
- i. terc-butilo,
  - ii. 4-tetrahidropiranilo,
  - 30 iii. piridilo que puede sustituirse con halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, o
  - iv. 1,6-dihidro-6-oxopiridazinilo que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>.

(1-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que

R<sup>1</sup> es

- 35
- i. terc-butilo,
  - 40 ii. 4-tetrahidropiranilo,
  - iii. piridilo que puede sustituirse con difluorometilo, o
  - iv. 1,6-dihidro-6-oxopiridazinilo que puede sustituirse con metilo.

(1-4) El compuesto o una sal del mismo, en el que

R<sup>1</sup> es

- 50
- i. terc-butilo o
  - ii. 4-tetrahidropiranilo.

(2-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que

R<sup>2a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> que puede sustituirse con R<sup>03</sup>, y

R<sup>03</sup> representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, -O-(alquil C<sub>1-6</sub>), y -N(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>.

(2-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>2a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

(2-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>2a</sup> es metilo, etilo o n-propilo.

(2-4) El compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>2a</sup> es metilo.

(3-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>2b</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

- (3-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que  $R^{2b}$  es H.
- 5 (4-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que  $R^3$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ .
- (4-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que  $R^3$  es H o metilo.
- (4-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que  $R^3$  es H.
- 10 (5-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que  $R^4$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ .
- (5-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que  $R^4$  es H o metilo.
- 15 (5-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que  $R^4$  es H.
- (6-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que  
 X es  $^*-\text{CR}^7=\text{CR}^8-$ ,  $^*-\text{CR}^7=\text{N}-$ ,  $^*-\text{N}=\text{CR}^8-$  o S, y  
 20 \* representa un enlace con un átomo de carbono sustituido con  $R^6$ .
- (6-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que  
 X es  $^*-\text{CR}^7=\text{CR}^8-$  o  $^*-\text{N}=\text{CR}^8-$ , y  
 25 \* representa un enlace con un átomo de carbono sustituido con  $R^6$ .
- (6-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que  
 30 X es  $^*-\text{CR}^7=\text{CR}^8-$ , y  
 \* representa un enlace con un átomo de carbono sustituido con  $R^6$ .
- 35 (7-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son iguales o diferentes entre sí y representan H, alquilo  $C_{1-6}$  o halógeno.
- (8-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que  $R^5$  es H o halógeno.
- 40 (8-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que  $R^5$  es H.
- (9-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que  $R^6$  es halógeno.
- (9-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que  $R^6$  es F o Cl.
- 45 (9-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que  $R^6$  es F.
- (9-4) El compuesto o una sal del mismo, en el que  $R^6$  es Cl.
- 50 (10-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que  $R^7$  es H o halógeno.
- (10-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que  $R^7$  es H.
- (11-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que  $R^8$  es H o F.
- 55 (11-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que  $R^8$  es F.
- (12-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que  
 el anillo A es  
 60 i. arilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-5}$ , -O-(alquil  $C_{1-6}$ ), -O-(halógeno-alquil  $C_{1-6}$ ), halógeno y -CN,  
 65 ii. fenilo condensado con cicloalqueno  $C_{5-7}$  que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$  y halógeno,

- iii. heteroarilo que puede sustituirse con halógeno, o
- iv. cicloalquilo C<sub>6-8</sub> que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 5 (12-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que el anillo A es
- i. fenilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> y halógeno,
- 10 ii. naftilo,
- iii. 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y halógeno,
- 15 iv. ciclohexilo que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>, o
- v. cicloheptilo que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>.
- (12-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que
- 20 el anillo A es
- i. fenilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> y halógeno,
- 25 ii. naftilo,
- iii. 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y halógeno, o
- 30 iv. ciclohexilo que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>.
- (12-4) El compuesto o una sal del mismo, en el que
- 35 el anillo A es
- i. fenilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y halógeno,
- 40 ii. naftilo, o
- iii. 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo.
- (12-5) El compuesto o una sal del mismo, en el que
- 45 el anillo A es
- i. fenilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y F,
- 50 ii. naftilo, o
- iii. 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo.
- (12-6) El compuesto o una sal del mismo, en el que el anillo A es fenilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y halógeno.
- 55 (13) El compuesto o una sal del mismo, que es una combinación de cualesquiera dos o más de los aspectos descritos en (1-1) a (12-6) en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib) en el que los dos o más de los aspectos no son incompatibles entre sí.
- 60 Los ejemplos del aspecto (13) de la presente invención incluyen los compuestos o una sal de los mismos mostrados a continuación.
- (14-1) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que
- 65 R<sup>1</sup> es

- i. terc-butilo que puede sustituirse con OH,
- ii. cicloalquilo C<sub>3-5</sub> que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 5 iii. 4-tetrahidropiraniolo que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>,
- iv. fenilo que puede sustituirse con halógeno,
- v. heteroarilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y  
10 halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- vi. -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, o
- vii. -CO-cicloalquilo C<sub>3-5</sub>,
- 15 R<sup>2a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> que puede sustituirse con R<sup>03</sup>,
- en el que R<sup>03</sup> representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, -O-(alquil C<sub>1-6</sub>), y  
20 -N(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>,
- R<sup>2b</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>,
- R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 25 R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>,
- X es \*-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>-, \*-CR<sup>7</sup>=N-, \*-N=CR<sup>8</sup>- o S,
- en el que \* representa un enlace con un átomo de carbono sustituido con R<sup>6</sup>,
- 30 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son iguales o diferentes entre sí, y son H, alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno,
- R<sup>8</sup> es H o F, y
- 35 el anillo A es
- i. arilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno-  
alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, -O-(alquil C<sub>1-6</sub>), -O-(halógeno-alquil C<sub>1-6</sub>), halógeno y -CN,
- 40 ii. fenilo condensado con cicloalqueno C<sub>5-7</sub> que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que  
consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y halógeno,
- iii. heteroarilo que puede sustituirse con halógeno, o
- 45 iv. cicloalquilo C<sub>6-8</sub> que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>.
- (14-2) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que
- 50 R<sup>1</sup> es
- i. terc-butilo,
- ii. 4-tetrahidropiraniolo,
- 55 iii. piridilo que puede sustituirse con halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, o
- iv. 1,6-dihidro-6-oxopiridaziniolo que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 60 R<sup>2a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>,
- R<sup>2b</sup> es H,
- R<sup>3</sup> es H o metilo,
- 65 R<sup>4</sup> es H o metilo,

X es  $^*-\text{CR}^7=\text{CR}^8-$  o  $^*-\text{N}=\text{CR}^8-$ ,

en el que \* representa un enlace con un átomo de carbono sustituido con  $\text{R}^6$ ,

5  $\text{R}^5$  es H o halógeno,

$\text{R}^6$  es halógeno,

$\text{R}^7$  es H o halógeno,

10

$\text{R}^8$  es F, y

el anillo A es

15 i. fenilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-5}$  y halógeno,

ii. naftilo,

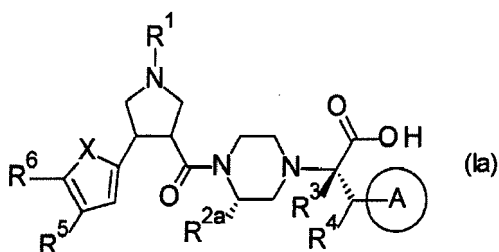
20 iii. 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-6}$  y halógeno,

iv. ciclohexilo que puede sustituirse con alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , o

25 v. cicloheptilo que puede sustituirse con alquilo  $\text{C}_{1-6}$ .

(14-3) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo tal como se describe en (14-2), en el que la fórmula (I) es la siguiente fórmula (Ia):

30 [Fórm. quím. 11]



$\text{R}^1$  es

35

i. terc-butilo,

ii. 4-tetrahidropiraniilo,

40 iii. piridilo que puede sustituirse con difluorometilo, o

iv. 1,6-dihidro-6-oxopiridazinilo que puede sustituirse con metilo,

$\text{R}^{2a}$  es metilo, etilo o n-propilo,

45

$\text{R}^3$  es H o metilo,

$\text{R}^4$  es H o metilo,

50 X es  $^*-\text{CR}^7=\text{CR}^8-$ ,

en el que \* representa un enlace con un átomo de carbono sustituido con  $\text{R}^6$ ,

$\text{R}^5$  es H,

55

$\text{R}^6$  es F o Cl,

$\text{R}^7$  es H,

R<sup>8</sup> es F, y

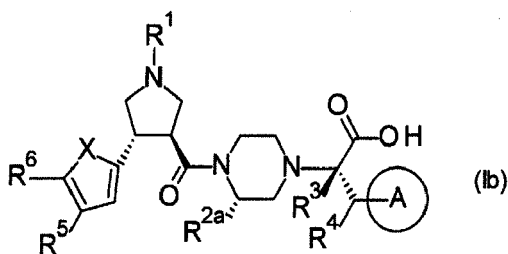
el anillo A es

- 5
- i. fenilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> y halógeno,
  - ii. naftilo,
  - 10 iii. 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y halógeno, o
  - 15 iv. ciclohexilo que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>.

(14-4) El compuesto o una sal del mismo tal como se describe en (14-3), en el que la fórmula (1a) es la siguiente fórmula (1b):

[Fórm. quím. 12

20



R<sup>1</sup> es

- 25
- i. terc-butilo, o
  - ii. 4-tetrahidropiraniolo,

R<sup>2a</sup> es metilo, etilo o n-propilo,

30 R<sup>3</sup> es H,

R<sup>4</sup> es H,

35 X es \*-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>-,

en el que \* representa un enlace con un átomo de carbono sustituido con R<sup>6</sup>,

R<sup>5</sup> es H,

40 R<sup>6</sup> es F o Cl,

R<sup>7</sup> es H,

45 R<sup>8</sup> es F, y

el anillo A es

- 50
- i. fenilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y halógeno,
  - ii. naftilo, o
  - iii. 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo.

55 Los ejemplos de los compuestos específicos incluidos en la presente invención incluyen los siguientes compuestos o sales de los mismos.

Los compuestos seleccionados del grupo que consiste en los siguientes compuestos o sales de los mismos:

ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)propanoico,

5 ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4,6-dimetilfenil)propanoico,

10 ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonilo]-3-metilpiperazin-1-il]-3-mesitilpropanoico,

10 ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)propanoico,

15 ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico,

ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-propilpiperazin-1-il]-3-(2-naftil)propanoico y

20 ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(4-metilfenil)propanoico.

Las siguientes descripciones sobre el compuesto de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (Ia) y fórmula (Ib) a menos que se especifique lo contrario.

25 El compuesto de fórmula (I) puede existir en forma de tautómeros o isómeros geométricos dependiendo de la clase de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de fórmula (I) debe describirse en solo una forma de isómero, aunque la presente invención incluye cualquier otro isómero, en su forma aislada, o como mezclas de los mismos.

30 Además, el compuesto de fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos o quiralidad axial sin indicación de estereoquímica en algunos casos, y por tanto, basándose en ello pueden existir isómeros ópticos. La presente invención incluye formas aisladas de isómeros ópticos del compuesto de fórmula (I) o cualquier mezcla de los mismos.

35 Además, se describe un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que puede convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, o similar a través de solvólisis o en condiciones fisiológicas. Los ejemplos del grupo que forma el profármaco incluyen los grupos descritos en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) y "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), vol. 7, Molecular Design, 163-198.

45 Además, la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) y puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base dependiendo de la clase de sustituyentes. Los ejemplos específicos de la misma incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluitartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico, y sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio, o bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina y ornitina, sales con diversos aminoácidos o derivados de aminoácidos tales como acetil-leucina, sales de amonio, y similares.

Una sal del compuesto de fórmula (I) también puede prepararse mediante un método habitual.

55 El aislamiento y la purificación se llevan a cabo empleando operaciones químicas habituales tales como extracción, cristalización fraccionada, y diversos tipos de cromatografía fraccionada.

60 Pueden prepararse diversos isómeros seleccionando compuestos de partida apropiados o mediante separación usando las diferencias en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, pueden obtenerse isómeros ópticos por medio de un método de resolución óptica general para productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccionada para inducir sales de diastereómeros con bases o ácidos ópticamente activos, y cromatografía usando una columna quiral o similar), y además, los isómeros también pueden prepararse a partir de un compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

65 Además, la presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos, y sustancias cristalinas polimórficas del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Además, la presente invención también incluye compuestos

marcados con diversos isótopos radiactivos y no radiactivos.

5 En el patrón de difracción de rayos X de polvo descrito en la presente memoria descriptiva, los valores numéricos obtenidos a partir de diversos patrones tienen algunos errores producidos por la dirección del crecimiento del cristal, el tamaño de las partículas, las condiciones de medición, o similares en algunos casos. El intervalo de error de un ángulo de difracción ( $2\theta(^{\circ})$ ) en la difracción de rayos X de polvo es  $\pm 0,2^{\circ}$  en un determinado aspecto. Además, por ejemplo, en el caso de la realización de medición en el estado de una mezcla con aditivos de un producto farmacéutico, un pico puede desplazarse aparentemente en aproximadamente  $\pm 0,3^{\circ}$  en un pico que existe en la proximidad de un pico derivado de los aditivos de un producto farmacéutico y está en la pendiente del pico derivado de los aditivos del producto farmacéutico en algunos casos. Además, en el patrón de difracción de rayos X de polvo, 10 los intervalos de la estructura cristalina del cristal o los patrones globales son importantes para la identificación de cristales en cuanto a las propiedades de los datos, y debido a que el ángulo de difracción y la intensidad de difracción pueden variar ligeramente dependiendo de la dirección de crecimiento del cristal, el tamaño de partícula, y las condiciones de medición, no deben interpretarse de manera estricta.

15 (Métodos de preparación)

20 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede prepararse usando las características basándose en la estructura básica o el tipo de sustituyentes del mismo y aplicando diversos métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, la sustitución del grupo funcional relevante con un grupo protector adecuado (un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional relevante) en la fase a partir del material de partida para dar un producto intermedio puede ser eficaz dependiendo del tipo del grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para un grupo funcional de este tipo puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4<sup>a</sup> edición, 2006)", P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y uno de estos puede seleccionarse y usarse según sea necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En esta clase de método, puede obtenerse el compuesto deseado introduciendo el grupo protector, llevando a cabo la reacción y eliminando el grupo protector según sea necesario.

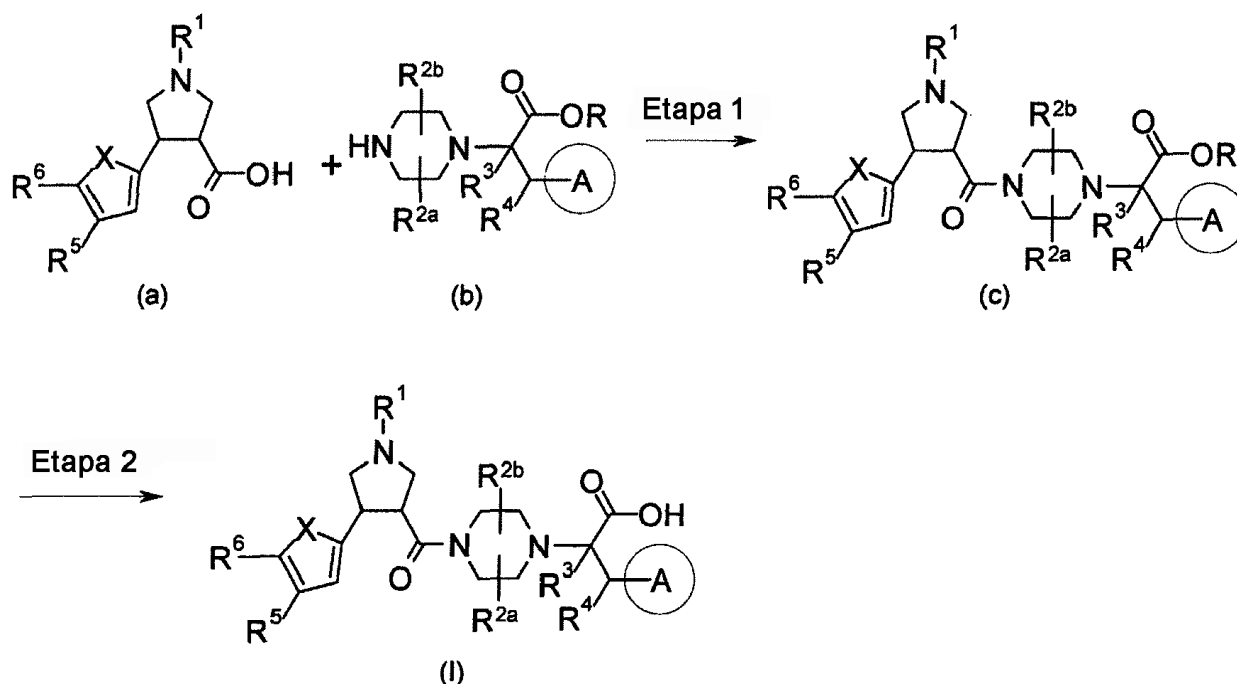
30 Además, los profármacos del compuesto de fórmula (I) pueden prepararse introduciendo un grupo específico o llevando a cabo la reacción usando el compuesto obtenido de fórmula (I) en la fase a partir de un material de partida para dar un producto intermedio, al igual que en el caso del grupo protector mencionado anteriormente. La reacción se lleva a cabo usando métodos conocidos por un experto en la técnica, tales como esterificación, amidación, deshidratación habitual, y similares.

35 A continuación en el presente documento, se describirán métodos de preparación representativos para el compuesto de fórmula (I). Cada procedimiento de producción también puede llevarse a cabo con referencia a las referencias adjuntas en la presente descripción. Además, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos mostrados a continuación.

40 (Procedimiento de producción 1)

[Fórm. quím. 13]





(En las fórmulas, R representa un grupo protector. Lo mismo debe aplicarse a continuación en el presente documento.)

5 El presente procedimiento de producción es un método para preparar el compuesto de fórmula (I) que es el compuesto de la presente invención.

10 En el presente documento, los ejemplos del grupo protector R incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo terc-butilo, y similares.

(Etapa 1)

15 La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto de fórmula (c) sometiendo un compuesto de fórmula (a) y un compuesto de fórmula (b) a una reacción de amidación.

20 En esta reacción, el compuesto de fórmula (a) y el compuesto de fórmula (b) se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y se agita su mezcla en un intervalo desde enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente a de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $60^{\circ}\text{C}$ , habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de un agente de condensación. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo o agua, y cualquier mezcla de los mismos. Los ejemplos del agente de condensación incluyen, pero no se limitan a, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o un clorhidrato del mismo, diciclohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, difenilfosforilazida, oxiclorigeno de fósforo, hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), y similares. Puede ser preferible en algunos casos para la reacción usar un aditivo (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol). Puede ser ventajoso en algunos casos para un avance suave de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, y similares, o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, y similares.

35 Además, también es posible usar un método en el que un ácido carboxílico (a) se convierte en un derivado reactivo y después de eso se hace reaccionar con una amina (b). Los ejemplos del derivado reactivo del ácido carboxílico incluyen haluros de ácido que pueden obtenerse mediante la reacción con un agente halogenante tal como oxiclorigeno de fósforo, cloruro de tionilo, y similares, anhídridos de ácido mezclados obtenidos mediante la reacción con cloroformiato de isobutilo, o similares, y ésters activos obtenidos mediante la condensación con 1-hidroxibenzotriazol o similares. La reacción de estos derivados reactivos con el compuesto (b) puede llevarse a cabo en un intervalo desde enfriamiento hasta calentamiento, y preferiblemente de desde  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta  $60^{\circ}\text{C}$ , en un disolvente que es inerte a la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, y similares.

Para una referencia para la presente reacción, puede hacerse referencia a, por ejemplo, lo siguiente. "Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)" editado por The Chemical Society of Japan, vol. 16 (2005) (Maruzen)

(Etapa 2)

5 La presente etapa es un método para preparar el compuesto de fórmula (l) que es el compuesto de la presente invención desprotegiendo el compuesto de fórmula (c).

10 La presente reacción se lleva a cabo agitando en un intervalo desde enfriamiento hasta calentamiento y sometiendo a reflujo, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, y similares, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo o agua, y una mezcla de los mismos.

15 Los ejemplos del reactivo de desprotección no están particularmente limitados, pero incluyen bases tales como una disolución acuosa de hidróxido de sodio, una disolución acuosa de hidróxido de potasio, una disolución acuosa de hidróxido de litio, y similares, y ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, y similares.

20 Para una referencia para la presente reacción, puede hacerse referencia a, por ejemplo, lo siguiente.

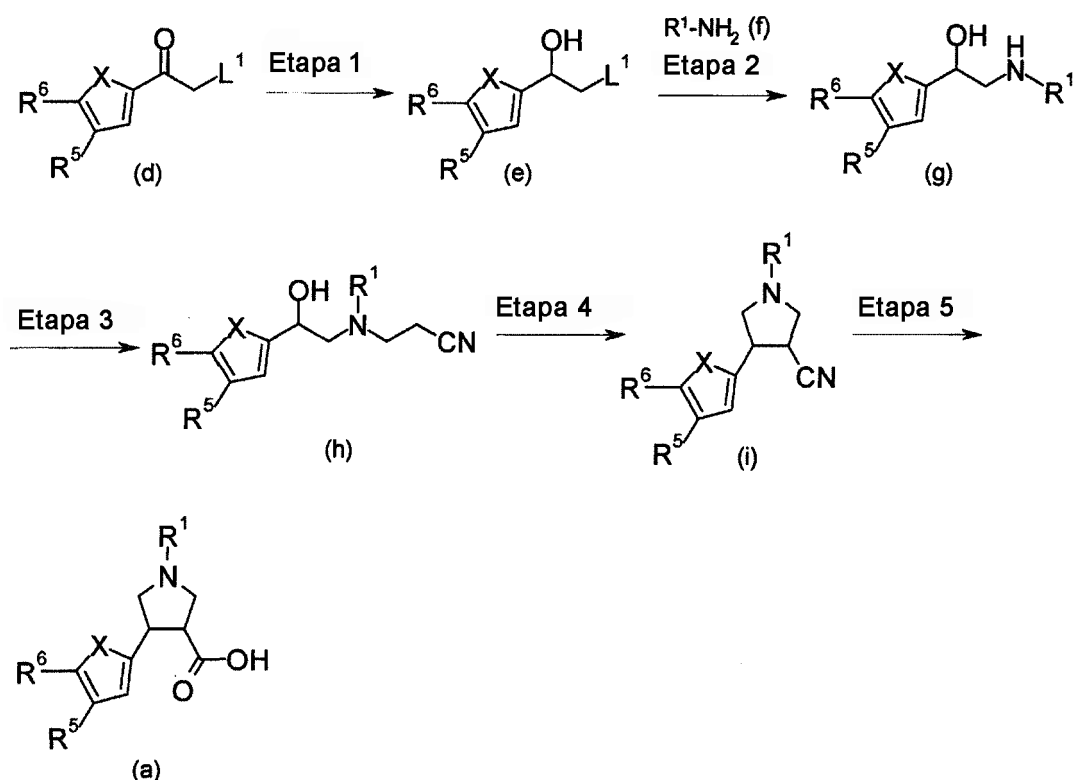
"Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)" editado por The Chemical Society of Japan, vol. 16 (2005) (Maruzen)

(Preparación de compuestos de partida)

25 Los compuestos de partida en los métodos de preparación anteriores pueden prepararse mediante, por ejemplo, el siguiente método, los métodos descritos en los ejemplos de preparación que se describirán más adelante, métodos bien conocidos o métodos modificados de los mismos.

30 (Síntesis del material de partida 1)

[Fórm. quím. 14]



35 (En las fórmulas, L<sup>1</sup> representa un grupo saliente. Esto debe aplicarse a continuación en el presente documento.)

El presente procedimiento de producción es un método para preparar el compuesto de fórmula (a) que es un material de partida para el compuesto de fórmula (c).

5 En el presente documento, los ejemplos del grupo saliente L<sup>1</sup> incluyen un grupo cloro y similares.

(Etapa 1)

10 La presente etapa es un método para preparar un compuesto de fórmula (e) sometiendo el compuesto de fórmula (d) a una reacción de reducción.

15 La presente reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (d) y un agente reductor en cantidades equivalentes, o bien de los mismos en una cantidad en exceso en un intervalo desde enfriamiento hasta calentamiento y sometiéndolo a reflujo, preferiblemente a de -20°C a 40°C, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, éteres tales como dietil éter, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, y similares, alcoholes tales como metanol, etanol, y similares, o agua, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del agente reductor incluyen, pero no se limitan a, borohidruro de sodio, un complejo borano-N,N-dietilanilina, y similares. 20 Además, puede ser ventajoso en algunos casos para el avance suave de la reacción usar diversos aditivos. Además, puede ser preferible para obtener el compuesto de fórmula (e) en una forma ópticamente activa en algunos casos usar un catalizador de agente asimétrico junto con el agente reductor (por ejemplo, un complejo borano-N,N-dietilanilina y (S)-5,5-difenil-2-metil-3,4-propano-1,3,2-oxazaborolidina ((S)-MeCBS)).

25 Para una referencia para la presente reacción, puede hacerse referencia a, por ejemplo, los siguientes.

“Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)” editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen)

30 “Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)” editado por The Chemical Society of Japan, vol. 19 (2005) (Maruzen)

J. Org. Chem. 70, 3592-3601 (2005)

35 (Etapa 2)

La presente etapa es una etapa de preparación del compuesto de fórmula (g) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (e) con un compuesto de fórmula (f).

40 La presente reacción se lleva a cabo usando el compuesto de fórmula (e) y el compuesto de fórmula (f) en cantidades equivalentes, o el compuesto de fórmula (f) en una cantidad en exceso, y haciendo reaccionar la mezcla en un intervalo desde enfriamiento hasta calentamiento y sometiéndolo a reflujo, preferiblemente a de 0°C a 80°C, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, alcoholes tales como metanol, etanol, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos de la base no están particularmente limitados, pero incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, n-butil-litio, y similares, y bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio, y similares. Puede ser ventajoso en algunos casos llevar a cabo la reacción en presencia de un catalizador de transferencia de fases tal como cloruro de tetra-n-butilamonio y similares.

55 Para una referencia para la presente reacción, puede hacerse referencia, por ejemplo, a lo siguiente.

“Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)” editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen)

60 (Etapa 3)

La presente etapa es una etapa de preparación de un compuesto de fórmula (h) sometiendo el compuesto de fórmula (g) y acrilonitrilo a una reacción de adición de conjugados.

65 La presente reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (g) y acrilonitrilo en una cantidad en exceso en un intervalo desde enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente a de 40°C a 80°C, habitualmente

durante de 12 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción. Además, puede ser preferible en algunos casos llevar a cabo la reacción en ausencia de un disolvente. Además, puede ser ventajoso en algunos casos para el avance suave de la reacción llevar a cabo la reacción usando etanol, formamida, o similar como el aditivo.

- 5 Para una referencia para la presente reacción, puede hacerse referencia a J. Org. Chem. 70, 3592-3601 (2005) tal como se mencionó anteriormente.

(Etapa 4)

- 10 La presente etapa es una etapa de preparación de un compuesto de fórmula (I) sometiendo el compuesto de fórmula (h) a una reacción de ciclación.

15 La presente reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (h) con anhídrido p-toluenosulfónico, anhídrido metanosulfónico, clorofosfato de dietilo, o similar bajo enfriamiento, preferiblemente en un intervalo desde -78°C hasta bajo enfriamiento con hielo, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de una base. Los ejemplos de la base no están particularmente limitados, pero incluyen bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsililamida) de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, y similares.

- 20 Para una referencia para la presente reacción, puede hacerse referencia a, por ejemplo, J. Org. Chem. 70, 3592-3601 (2005) tal como se describió anteriormente.

(Etapa 5)

- 25 La presente etapa es una etapa de preparación del compuesto de fórmula (a) sometiendo el compuesto de fórmula (I) a hidrólisis alcalina.

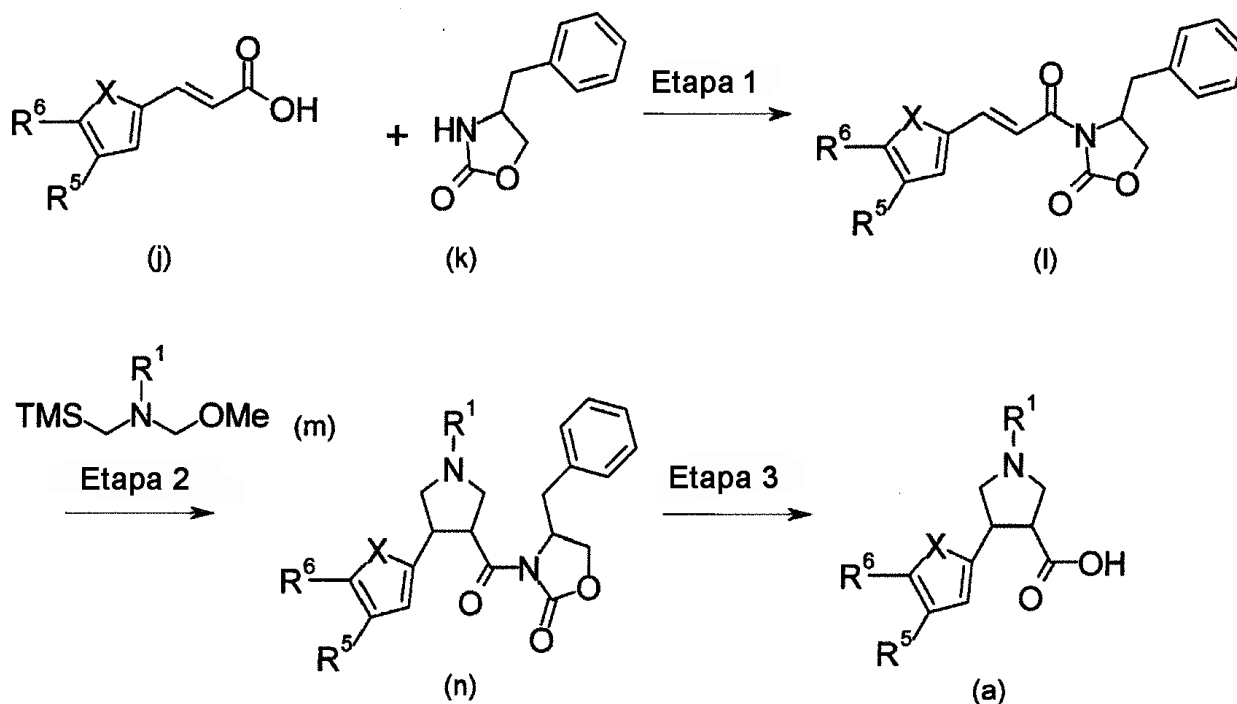
30 La presente reacción se lleva a cabo agitando en un intervalo de enfriamiento a calentamiento y sometiendo a reflujo, habitualmente de 0,1 horas a 5 días. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen alcoholes, acetona, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, y similares. Además, puede ser adecuado para la reacción en algunos casos usar un disolvente mixto del disolvente anterior con agua. Los ejemplos del reactivo de hidrólisis no están particularmente limitados, pero incluyen bases tales como una disolución acuosa de hidróxido de sodio, una disolución acuosa de hidróxido de potasio, y similares.

- 35 Para una referencia para la presente reacción, puede hacerse referencia a, por ejemplo, lo siguiente.

“Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)” editado por The Chemical Society of Japan, vol. 16 (2005) (Maruzen)

- 40 (Síntesis del material de partida 2)

[Fórm. quím. 15]



El presente procedimiento de producción es un método para preparar el compuesto de fórmula (a) que es un material de partida para el compuesto de fórmula (c).

5

(Etapa 1)

La presente etapa es una etapa de preparación de un compuesto de fórmula (1) sometiendo el compuesto de fórmula (j) y el compuesto de fórmula (k) a una reacción de amidación.

10

La presente reacción puede llevarse a cabo mediante el mismo método que en la etapa 1 del procedimiento de producción 1 tal como se describió anteriormente. Además, los productos de reacción después de la siguiente etapa pueden obtenerse como una forma ópticamente activa tal como el compuesto de fórmula (1b) usando una forma ópticamente activa como el compuesto de fórmula (k) en algunos casos.

15

(Etapa 2)

La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto de fórmula (n) sometiendo el compuesto de fórmula (1) y el compuesto de fórmula (m) a una reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

20

En la presente reacción, se usan el compuesto de fórmula (l) y el compuesto de fórmula (m) en cantidades equivalentes, o bien de los mismos en una cantidad en exceso, y se agita una mezcla de los mismos en un intervalo desde enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente a de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $60^{\circ}\text{C}$ , habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de un ácido. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, e hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares. Los ejemplos del ácido incluyen ácido trifluoroacético y similares.

25

Para una referencia para la presente reacción, puede hacerse referencia, por ejemplo, a lo siguiente.

30

Tetrahedron: Asymmetry, 8, 883-887 (1997)

(Etapa 3)

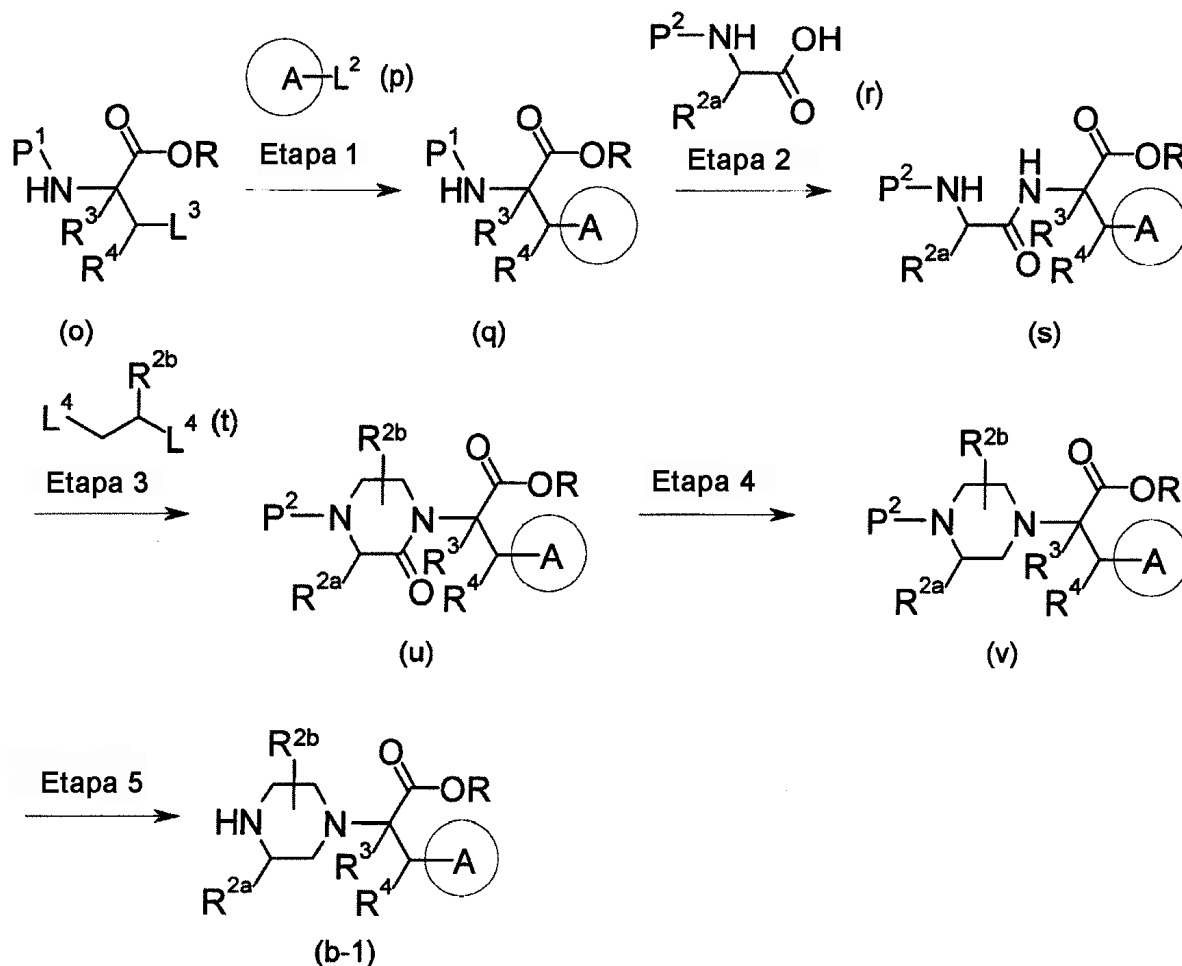
La presente etapa es una etapa de preparación del compuesto de fórmula (a) sometiendo el compuesto de fórmula (n) a hidrólisis alcalina.

35

La presente reacción puede llevarse cabo mediante el mismo método que para la etapa 5 de síntesis del material de partida 1 tal como se describió anteriormente.

5 (Síntesis del material de partida 3)

[Fórm. quím. 16]



10 (En la fórmula,  $\text{L}^2$  y  $\text{L}^3$  representan halógeno,  $\text{P}^1$  o  $\text{P}^2$  representan un grupo protector y  $\text{L}^4$  representa un grupo saliente. Esto debe aplicarse a continuación en el presente documento.)

15 El presente procedimiento de producción es un método para preparar el compuesto de fórmula (b-1) que es un material de partida para el compuesto de fórmula (c).

20 En el presente documento, los ejemplos de halógeno,  $\text{L}^2$  o  $\text{L}^3$ , incluyen un grupo bromo y un grupo yodo. Los ejemplos del grupo protector  $\text{P}^1$  incluyen un grupo terc-butoxicarbonilo y similares. Los ejemplos del grupo protector  $\text{P}^2$  incluyen un grupo 2-nitrobenenosulfonilo y similares. Los ejemplos del grupo saliente  $\text{L}^4$  incluyen un grupo bromo y similares.

(Etapa 1)

25 La presente etapa es una etapa de preparación del compuesto de fórmula (q) a partir del compuesto de fórmula (o) y el compuesto de fórmula (p).

En la presente reacción, se usa polvo de cinc o similar como un reactivo de metales, y puede usarse una denominada reacción de Negishi de acoplamiento cruzado de un compuesto de cinc orgánico y un compuesto de halógeno orgánico, que es una reacción bien conocida por un experto en la técnica.

30 La presente reacción se lleva a cabo realizando una reacción en un intervalo de enfriamiento a calentamiento y sometiendo a reflujo, preferiblemente a de  $-20^\circ\text{C}$  a  $80^\circ\text{C}$ , habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un

disolvente que es inerte a la reacción. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, y similares. Además, los ejemplos del catalizador usado incluyen un catalizador de níquel y un catalizador de paladio. Además, puede ser ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de un ligando de fosfina o similar en algunos casos.

5 Para una referencia para la presente reacción, puede hacerse referencia a, por ejemplo, los siguientes. "Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)" editado por The Chemical Society of Japan, vol. 13 (2005) (Maruzen)

J. Org. Chem. 75, 245-248 (2010)

10 (Etapa 2)

La presente etapa es una etapa de preparación del compuesto de fórmula (s) desprotegiendo el grupo protector P<sup>1</sup> del compuesto de fórmula (q), y luego sometándolo a una reacción de amidación con el compuesto de fórmula (r).

15 La presente reacción puede llevarse a cabo desprotegiendo el grupo protector P<sup>1</sup> con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene y Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc, 2006, y luego realizando el mismo método que en la etapa 1 del procedimiento de producción 1 tal como se describió anteriormente.

20 (Etapa 3)

La presente etapa es una etapa de preparación del compuesto de fórmula (u) a partir del compuesto de fórmula (s) y el compuesto de fórmula (t).

25 La presente reacción se lleva a cabo realizando una reacción en intervalo de enfriamiento a calentamiento y sometiendo a reflujo, preferiblemente a de 0°C a 80°C, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, y similares. Los ejemplos de la base incluyen, pero sin limitarse a, bases inorgánicas tales como carbonato de potasio y similares.

30 (Etapa 4)

La presente etapa es una etapa de preparación de un compuesto de fórmula (v) sometiendo el compuesto de fórmula (u) a una reacción de reducción.

35 La presente reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (u) y un agente reductor en cantidades equivalentes o en una cantidad en exceso en un intervalo desde enfriamiento hasta calentamiento y sometiendo a reflujo, preferiblemente a de -20°C a 40°C, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, y éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, y similares. Los ejemplos del agente reductor incluyen, pero no se limitan a, hidruro de litio y aluminio, un complejo de borano-tetrahidrofurano, diborano, y similares.

45 Para una referencia para la presente reacción, puede hacerse referencia, por ejemplo, a lo siguiente.

"Courses in Experimental Chemistry" (5ª edición) editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen)

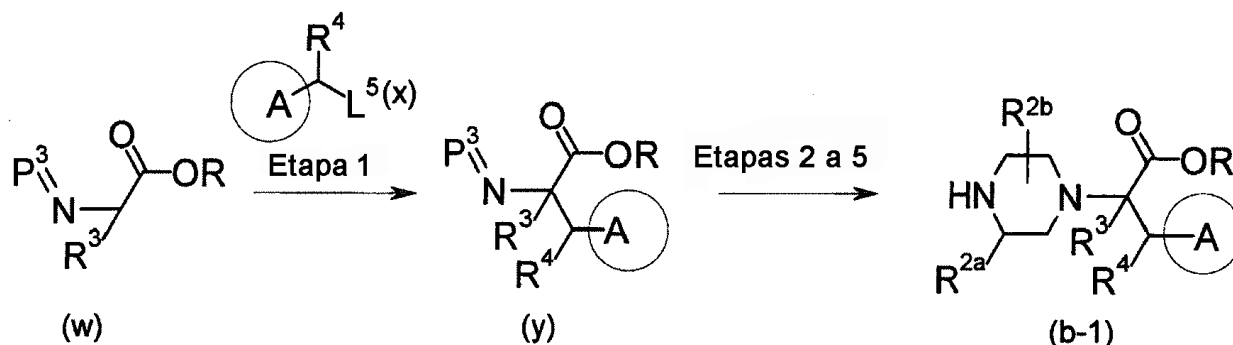
50 (Etapa 5)

La presente etapa es una etapa de preparación del compuesto de fórmula (b-1) desprotegiendo el grupo protector P<sup>2</sup> del compuesto de fórmula (v).

55 La presente reacción puede llevarse a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene y Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc, 2006 tal como se describió anteriormente.

(Síntesis del material de partida 4)

60 [Fórm. quím. 17]



(En la fórmula, L<sup>5</sup> representa halógeno y P<sup>3</sup> representa un grupo protector. Esto debe aplicarse a continuación en el presente documento.)

5 El presente procedimiento de producción es un método para preparar el compuesto de fórmula (b-1) que es un material de partida para el compuesto de fórmula (c).

10 En el presente documento, los ejemplos del grupo protector P<sup>3</sup> incluyen grupo difenilmetilideno.

(Etapa 1)

15 La presente etapa es una etapa de preparación de un compuesto de fórmula (y) a partir del compuesto de fórmula (w) y el compuesto de fórmula (x).

20 En la presente reacción, se usan el compuesto de fórmula (w) y el compuesto de fórmula (x) en cantidades equivalentes, o bien de los mismos en una cantidad en exceso, y se agita la mezcla en un intervalo desde enfriamiento hasta calentamiento, y preferiblemente bajo enfriamiento, habitualmente durante de 1 día a 10 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, y similares, o agua, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como diisopropilamida de litio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, hexametenodisilazida de potasio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, n-butil-litio, y similares, y bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio, y similares.

30 Además, el compuesto de fórmula (y) puede obtenerse en forma de una forma ópticamente activa usando un catalizador de transferencia de fases que es ópticamente activo en algunos casos.

Para una referencia para la presente reacción, puede hacerse referencia a, por ejemplo, los siguientes.

35 "Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)" editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen)

Angew. Chem. Int. Ed. 44, 1549-1551 (2005)

(Etapas 2 a 5)

40 La presente reacción puede llevarse a cabo desprotegiendo el grupo protector P<sup>3</sup> del compuesto de fórmula (y), y luego realizando los mismos métodos que en las etapas 2 a 5 de la síntesis del material de partida 3 tal como se describió anteriormente.

(Ejemplos de prueba)

45 Las actividades farmacológicas del compuesto de fórmula (I) se confirmaron en las siguientes pruebas. Además, en la presente memoria descriptiva, las dosis de los compuestos de prueba se expresan en conversión con respecto al peso de las formas libres.

50 A menos que se especifique lo contrario, los presentes ejemplos de prueba pueden realizarse según métodos conocidos, y en el caso del uso de reactivos, kits comercialmente disponibles, o similares, pueden realizarse según las instrucciones adjuntas a los productos comercialmente disponibles.

Ejemplo de prueba 1: prueba para la evaluación de la activación del receptor de MC humano, usando células que



expresan el receptor de MC<sub>4</sub>, MC<sub>1</sub> o MC<sub>3</sub> humano

Método del experimento

5 (1) Construcción del vector de expresión del receptor de MC humano

Se introdujo un gen del receptor de MC<sub>4</sub> humano (registro de GenBank n.º: NM\_005912.2), un gen del receptor de MC<sub>1</sub> humano (registro de GenBank n.º: NM\_002386.3), o un gen del receptor de MC<sub>3</sub> humano (registro de GenBank n.º: NM\_019888.3) en un vector de expresión pcDNA™ 3.1/V5-His TOPO (marca registrada) (Thermo Fisher Scientific Inc.).

(2) Construcción de células que expresan de manera transitoria el receptor de MC humano

Se introdujo un vector de expresión para un receptor de MC<sub>4</sub>, MC<sub>1</sub> o MC<sub>3</sub> humano en células 293-F FreeStyle™ (Thermo Fisher Scientific Inc., número de producto: R790-07). Para la introducción, se empleó electroporación. Es decir, se suspendieron  $1 \times 10^7$  células 293-F FreeStyle™ en 80 µl de un tampón de electroporación (Thermo Fisher Scientific Inc., número de producto: B201-100), y se añadieron al mismo 20 µg del vector de expresión. El resultante se colocó en una cubeta (OC-100 Processing Assembly, MaxCyte, Inc.) y se sometió a electroporación con MaxCyte STX (marca registrada) (MaxCyte, Inc.). Se cultivaron las células a lo largo de un día, se suspendieron en un Cell Banker (marca registrada) 1 (JUJI FIELD Inc.), número de producto: BLC-1), y se almacenaron congeladas hasta su uso.

(3) Medición de la cantidad de AMPc producido

La medición se llevó a cabo usando un kit LANCE (marca registrada) Ultra cAMP (PerkinElmer, Inc.) según las instrucciones adjuntas. Es decir, tras la disolución en DMSO, se añadió el compuesto de prueba (una concentración final de 1 pM a 30 µM) diluido con un tampón de ensayo (disolución de sal equilibrada de Hank, ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinetanosulfónico (HEPES) 5 mM, 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) 0,5 mM, albúmina de suero bovino al 0,1%, pH 7,4), o α-MSH (Bachem Inc., una concentración final de 1 pM a 30 µM) a OptiPlate-384 (PerkinElmer, Inc.). Además, se añadió al mismo una suspensión de células que expresan de manera transitoria el receptor de MC<sub>4</sub>, MC<sub>1</sub> o MC<sub>3</sub> humano preparada usando el tampón de ensayo a 1.000 células/pocillo, seguido por dejar reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Después de eso, se añadieron al mismo una disolución trazadora Eu-AMPc y una disolución antiAMPc ULight™, seguido por dejar reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Se calculó la cantidad de AMPc usando un dispositivo EnVision (marca registrada) (PerkinElmer Inc.).

Para determinar la actividad agonista, se calculó una eficacia (CE<sub>50</sub> (µM)) mediante un método de regresión no lineal con un modelo de Emáx sigmoideo, definiendo la reacción máxima con α-MSH como el 100% y la reacción con el vehículo solo como el 0%, respectivamente.

Los valores de CE<sub>50</sub> de algunos compuestos de ejemplo de la presente invención se muestran en las tablas 1 y 2. Ej. representa el n.º de ejemplo del compuesto de prueba. Además, NA representa no aplicable y NT representa no sometido a prueba.

45 [Tabla 1]

Ej.	CE <sub>50</sub> (µM)		
	MC <sub>4</sub> humano	MC <sub>1</sub> humano	MC <sub>3</sub> humano
4	0,0015	0,070	0,18
5	0,025	1,3	4,2
9	0,0032	0,39	0,91
11	0,017	0,86	3,7
76	0,00096	0,10	0,33
87	0,011	1,1	0,92
88	0,012	2,7	0,88
89	0,0030	1,3	0,78

[Tabla 2]

Ej.	CE <sub>50</sub> (μM)		
	MC <sub>4</sub> humano	MC <sub>1</sub> humano	MC <sub>3</sub> humano
6	0,48	6,4	> 30
13	0,048	NA	5,0
15	0,49	NT	NT
16	4,9	NT	NT
17	2,4	NT	NT
21	1,7	NT	NT
24	0,0032	15	0,58
27	1,0	NT	NT
28	0,15	3,9	10
33	0,61	NT	NT
35	0,14	NT	NT
36	0,0019	NT	NT
45	1,1	NT	NT
47	0,062	>30	11
50	0,064	NT	NT
53	0,19	NT	NT
55	0,27	NT	NT
57	0,12	1,9	2,4
68	0,53	NT	NT
69	0,0051	0,72	2,9
72	0,040	2,1	5,3
74	0,030	1,4	1,0
78	0,016	1,0	0,68
83	0,19	NT	NT
84	0,018	NT	NT
92	0,012	1,7	1,8

A partir de los resultados anteriores, se confirmó que los compuestos de ejemplo de la presente invención descritos anteriormente tienen una actividad agonista para el receptor de MC<sub>4</sub> humano. Además, se confirmó que en los compuestos de ejemplo que se habían evaluado sobre los receptores de MC<sub>1</sub> y MC<sub>3</sub> humanos entre los compuestos de ejemplo de la presente invención descritos anteriormente, los valores de CE<sub>50</sub> para los receptores de MC<sub>1</sub> y MC<sub>3</sub> humanos fueron a concentraciones mayores que aquellos para el receptor de MC<sub>4</sub> humano, y los compuestos actúan de manera selectiva sobre el receptor de MC<sub>4</sub>.

Ejemplo de prueba 2: prueba para evaluar la activación del receptor de MC<sub>4</sub> de rata, usando células que expresan el receptor de MC<sub>4</sub> de rata

Método del experimento

1) Construcción del vector de expresión del receptor de MC<sub>4</sub> de rata

Se introdujo un gen de receptor de MC<sub>4</sub> de rata (registro de GenBank n.º: NM\_013099.2) en un vector de expresión pcDNA™ 3.1/V5-His TOPO (marca registrada) (Thermo Fisher Scientific Inc.).

(2) Construcción de células que expresan de manera transitoria el receptor de MC<sub>4</sub> de rata

Se introdujo un vector de expresión para un receptor de MC<sub>4</sub> de rata en células 293-F FreeStyle™ (Thermo Fisher Scientific Inc.). Para la introducción, se empleó electroporación. Es decir, se suspendieron  $1 \times 10^7$  células 293-F FreeStyle™ en 80 μl de un tampón de electroporación (Thermo Fisher Scientific Inc.), y se añadieron al mismo 20 μg

del vector de expresión. El resultante se puso en una cubeta (OC-100 Processing Assembly, MaxCyte, Inc.) y se sometió a electroporación con MaxCyte STX (marca registrada) (MaxCyte, Inc.). Se cultivaron las células a lo largo de un día, se suspendieron en un Cell Banker (marca registrada) 1 (JUJI FIELD Inc.), y se almacenaron congeladas hasta su uso.

5

### (3) Medición de la cantidad de AMPc producido

Se llevó a cabo la medición según las instrucciones adjuntas, usando un kit LANCE (marca registrada) Ultra cAMP (PerkinElmer, Inc.). Es decir, después de la disolución en DMSO, se añadió el compuesto de prueba (una concentración final de 1 pM a 30  $\mu$ M) diluido con un tampón de ensayo (disolución de sal equilibrada de Hank, HEPES 5 mM, IBMX 0,5 mM, albúmina de suero bovino al 0,1%, pH 7,4), o  $\alpha$ -MSH (Bachem Inc., una concentración final de 1 pM a 30  $\mu$ M) a OptiPlate-384 (PerkinElmer, Inc.). Además, se añadió al mismo una suspensión de células que expresan de manera transitoria el receptor de MC<sub>4</sub> de rata, que se había preparado usando el tampón de ensayo, a 1.000 células/pocillo, seguido por dejar reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Después de eso, se añadieron al mismo una disolución trazadora Eu-AMPc y una disolución antiAMPc ULight™, seguido por dejar reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Se calculó la cantidad de AMPc usando un dispositivo EnVision (marca registrada) (PerkinElmer Inc.).

10

15

20

Para determinar la actividad agonista, se calculó una eficacia ( $CE_{50}$  ( $\mu$ M)) mediante un método de regresión no lineal con un modelo de Emáx sigmoideo, definiendo la reacción máxima con  $\alpha$ -MSH como el 100% y la reacción con el vehículo solo como el 0%, respectivamente.

25

Los valores de  $CE_{50}$  de algunos compuestos de ejemplo de la presente invención se muestran en la tabla 3. Ej. representa el n.º de ejemplo del compuesto de prueba.

[Tabla 3]

Ej.	$CE_{50}$ ( $\mu$ M)
	MC <sub>4</sub> de rata
4	0,0013
5	0,026
9	0,0026
11	0,021
76	0,0017
87	0,021
88	0,011
89	0,0031

30

A partir de los resultados anteriores, se confirmó que los compuestos de ejemplo de la presente invención descritos anteriormente tienen una actividad agonista para el receptor de MC<sub>4</sub> de rata.

Ejemplo de prueba 3: acción sobre la presión uretral en ratas

35

#### Método del experimento

40

45

50

Se llevó a cabo el presente ejemplo de prueba modificando de manera parcial la técnica notificada como el sistema de prueba para evaluar una acción de reducción de la resistencia uretral (European Journal of Pharmacology, 679, 127-131 (2012)). Se anestesiaron ratas macho Wistar (Charles River Laboratories Japan, Inc.) con uretano (1,2 g/kg i.p.), y se colocaron en una posición en decúbito supino. Se realizó una incisión en la línea media de la zona abdominal inferior, y por tanto, se expuso la vejiga. Se realizó una incisión en el vértice vesical, se insertó un catéter transductor de presión de microchip (3,5 Fr, Millar) dentro de la uretra, y luego se colocó en el mismo. Además, se colocó una cánula para la administración de un fármaco en la vena femoral. Después de la estabilización de la presión uretral, se administró por vía intravenosa clorhidrato de fenilefrina (Sigma-Aldrich, 30  $\mu$ g/kg) para inducir un aumento en la presión uretral. En un intervalo de aproximadamente 30 minutos, se repitió esta operación dos veces o más para confirmar la estabilidad de la reacción de un aumento inducido por clorhidrato de fenilefrina en la presión uretral. Después de eso, se administró por vía intravenosa un compuesto de prueba (disuelto en dimetilacetamida al 20%, Cremophor (marca registrada) al 10% y solución salina fisiológica al 70%), y entonces 5 minutos más tarde, se administró clorhidrato de fenilefrina. El procedimiento de administración del compuesto de prueba y la administración de clorhidrato de fenilefrina se repitió en un intervalo de aproximadamente 30 minutos, y se evaluaron de 3 a 5 dosis del compuesto de prueba (el compuesto de prueba se administró en dosis de aumento). Se introdujeron los datos de

- reacción en un ordenador personal a través de PowerLab (marca registrada) (ADInstruments, Inc.), y se analizaron con LabChart (marca registrada) (ADInstruments, Inc.). Para la evaluación, se determinó el valor del área bajo la curva de presión uretral (mmHg-s) durante un minuto antes y después de la administración de clorhidrato de fenilefrina para calcular la diferencia entre antes y después de la administración de clorhidrato de fenilefrina (valor de  $\Delta AUC$ ). Tomando el valor de  $\Delta AUC$  obtenido antes de la administración del compuesto de prueba como el 100%, se calculó la razón (tasa de reacción) del valor de  $\Delta AUC$  del compuesto de prueba para cada dosis. La tasa a la que la tasa de reacción obtenida se vuelve del 60% (el 40% como una tasa de inhibición) se definió como  $ID_{40}$ , y los valores de  $ID_{40}$  de los compuestos de prueba se calcularon mediante regresión no lineal.
- 10 Los valores de  $ID_{40}$  de algunos compuestos de ejemplo de la presente invención se muestran en la tabla 4. Ej. representa el n.º de ejemplo del compuesto de prueba.

[Tabla 4]

Ej.	$ID_{40}$ (mg/kg)
4	0,0094
5	0,13
9	0,047
11	0,088
76	0,0047
87	0,040
88	0,040
89	0,024

- 15 A partir de los resultados anteriores, se encontró que los compuestos de ejemplo de la presente invención descritos anteriormente tienen un efecto inhibitor sobre el aumento inducido por fenilefrina en la presión uretral.

20 Ejemplo de prueba 4: acción sobre la disfunción de la micción inducida por fármacos en una rata modelo

Método del experimento

- Se anestesiaron ratas macho Sprague Dawley (SD) (Japan SLC, Inc.) con isoflurano y se colocó una cánula en la vejiga, el estómago y la vena yugular. Luego, se despertó a las ratas en una jaula Ballman (Natsume Seisakusho Co., Ltd.). Después de un periodo de estabilización posoperatorio, se infundió de manera continua solución salina fisiológica en la vejiga mediante una bomba de infusión (Terumo Corporation, número de producto: TE-331 S) para inducir la micción. Se paró la infusión de la solución salina fisiológica en el momento de la micción, y se midió la cantidad de orina miccionada usando una balanza electrónica de carga superior colocada bajo la jaula Ballman. Después de completarse la micción, se recogió la orina residual por gravedad a través de la cánula colocada en la vejiga, y se pesó, y se definió el peso como la cantidad de orina residual. Además, se midió la presión intravesical mediante un transductor de presión (Nihon Kohden Corporation, números de producto: TP-400, TDX-100) a través de la cánula de la vejiga. Se administró el compuesto de prueba o el vehículo en el estómago, y se administraron por vía intravenosa sulfato de atropina (Sigma-Aldrich, Inc., 0,01 mg/kg), que es un fármaco anticolinérgico, y clorhidrato de midodrina (Sigma-Aldrich, Inc., 0,3 mg/kg), que es un estimulante del receptor adrenérgico  $\alpha_1$ , para inducir disfunciones de la micción. Se midieron la eficacia de la micción ( $= \frac{\text{cantidad miccionada}}{\text{cantidad miccionada} + \text{cantidad de orina residual}} \times 100$ ) y la cantidad de la orina residual antes y después de la administración del compuesto de prueba o el vehículo, y se evaluó la cantidad cambiada. Se compararon el valor con la administración de vehículo y el valor con la administración de compuesto de prueba en una prueba de comparación múltiple de Dunnett con una diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ), y se definió la dosis mínima a la que se había observado el efecto inhibitor sobre una disminución en la eficacia de la micción o un aumento de la cantidad de orina residual como una dosis eficaz mínima (de 3 a 12 animales por grupo).

Las dosis eficaces mínimas de algunos compuestos de ejemplo de la presente invención se muestran en la tabla 5. Ej. representa el n.º de ejemplo del compuesto de prueba.

45 [Tabla 5]

Ej.	Dosis eficaz mínima (mg/kg)
4	0,03
5	0,3

9	3
11	0,3
76	0,03
87	0,1
88	0,1
89	0,1

A partir de los resultados anteriores, se confirmó que los compuestos de ejemplo de la presente invención descritos anteriormente tienen efecto inhibitorio sobre una disminución en la eficacia de la micción o un aumento de la cantidad de orina residual.

5

Ejemplo de prueba 5: acción de inducción de la erección en ratas

Método del experimento

10 Se usaron ratas macho SD (Charles River Laboratories Japan, Inc.). Se administró por vía intravenosa un compuesto de prueba (10 mg/kg) o el vehículo (dimetilacetamida al 20%, Cremophor (marca registrada) al 10%, solución salina fisiológica al 70%) a través de la vena de la cola. Después de la administración, se trasladaron las ratas a jaulas de observación transparentes fabricadas de plástico para medir los tiempos de erección de hasta una hora después de la administración. Se llevaron a cabo las mediciones para cinco grupos (de 3 a 7 animales por grupo): grupos de vehículo, grupos de compuesto de ejemplo (Ej. 87, 88 y 89), y grupo de THIQ, que se había conocido como un agonista del receptor de MC<sub>4</sub> (J. Med. Chem., 45, 4589-4593 (2002)), como control positivo. Para una prueba de significancia estadística, se usó una prueba de comparación múltiple de Dunnett para la comparación con el grupo de control de vehículo, y se determinó si había un efecto de inducción de la erección con una diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ). Como resultado, THIQ como control positivo presentó un efecto de inducción de la erección significativo, mientras que todos los compuestos de ejemplo (Ej. 87, 88 y 89) no presentaron un efecto de inducción de la erección.

25 Tal como puede observarse a partir de los resultados de cada una de las pruebas anteriores, se confirmó que el compuesto de fórmula (I) tiene una actividad agonista selectiva para el receptor de MC<sub>4</sub> humano, y también se confirmó que el compuesto tiene un efecto inhibitorio sobre el aumento inducido por fenilefrina en la presión uretral *in vivo*. Además, se confirmó que en un modelo de rata con una disfunción de la micción, el compuesto tiene efecto inhibitorio sobre una disminución en la eficacia de la micción y un aumento de la cantidad de orina residual. Además, se confirmó que algunos de los compuestos de fórmula (I) no presentan un efecto de inducción de la erección que es una acción sobre el sistema nervioso central. Por tanto, el compuesto de fórmula (I) puede usarse para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias, en particular, disfunciones de la micción en enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) puede usarse para prevenir o tratar disfunciones de la micción en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontractil, hipoactividad del detrusor, vejiga neurógena, fallo de la relajación uretral, disinergia detrusor-esfínter uretral externo, vejiga hiperactiva, polaquiuria, nocturia, incontinencia urinaria, hiperplasia prostática benigna, cistitis intersticial, prostatitis crónica, cálculo uretral, o similares. En particular, el compuesto de fórmula (I) puede usarse para prevenir o tratar disfunciones de la micción en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontractil, hipoactividad del detrusor, vejiga neurógena, fallo de la relajación uretral, disinergia detrusor-esfínter uretral externo e hiperplasia prostática benigna.

40 Una composición farmacéutica que contiene una o más clases del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo como principio activo puede prepararse usando excipientes que se usan habitualmente en la técnica, es decir, excipientes para preparación farmacéutica, portadores para preparación farmacéutica, y similares según los métodos habitualmente usados.

45 La administración puede realizarse o bien mediante administración oral a través de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones, y similares, o bien administración parenteral, tal como inyecciones tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas e intramusculares, supositorios, disoluciones transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, disoluciones transmucosas, parches transmucosos, inhaladores, y similares.

50 Se usan composiciones sólidas para administración oral en forma de comprimidos, polvos, gránulos, o similares. En tales composiciones sólidas, uno o más principios activo se mezclan con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como lubricantes, agentes disgregantes, estabilizadores o agentes que ayudan a la solubilización. Si es necesario, pueden recubrirse comprimidos o píldoras con azúcar o películas de sustancias solubles gástricas o entéricas.

55 Las composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes, elixires farmacéuticamente aceptables, o similares, y también incluyen generalmente diluyentes inertes usados, por

ejemplo, agua o etanol purificado. Además del diluyente inerte, las composiciones líquidas también pueden contener agentes auxiliares, tales como agentes que ayudan a la solubilización, agentes humectantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, compuestos aromáticos o antisépticos.

5 Las inyecciones para administración parenteral incluyen disoluciones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas. Los disolventes acuosos incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección o solución salina fisiológica. Los ejemplos de disolventes no acuosos incluyen alcoholes tales como etanol. Tales composiciones pueden contener además agentes de tonicidad, antisépticos, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, estabilizadores o agentes que ayudan a la solubilización. Éstos se esterilizan, por ejemplo, mediante  
10 filtración a través de un filtro que retiene bacterias, combinaciones de bactericidas o radiación. Además, éstos también pueden usarse preparando composiciones sólidas estériles, y disolviendo o suspendiendo en agua estéril o disolventes estériles para inyección antes de usarse.

15 Los agentes para uso externo incluyen pomadas, emplastos, cremas, geles, apósitos, pulverizadores, lociones, y similares. Los agentes contienen bases de pomadas, bases de lociones, disoluciones, suspensiones, emulsiones acuosas o no acuosas generalmente usadas, y similares.

Como agentes transmucosos tales como inhaladores, agentes transnasales, y similares, se usan aquellos en forma de un estado sólido, líquido o semisólido, y pueden prepararse según métodos conocidos de manera convencional.  
20 Por ejemplo, pueden añadirse de manera apropiada excipientes conocidos, y además agentes de ajuste del pH, antisépticos, tensioactivos, lubricantes, estabilizadores, agentes espesantes, o similares a los mismos. Para su administración, pueden usarse dispositivos apropiados para la inhalación o el soplado. Por ejemplo, puede administrarse un compuesto solo o como un polvo de mezcla formulada, o como una disolución o suspensión en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables, usando un dispositivo o atomizador conocido, tal como  
25 un dispositivo de inhalación de administración medida, y similares. Los inhaladores de polvo seco o similares pueden ser para un uso de administración única o múltiple, y pueden usarse cápsulas que contienen polvo o polvo seco. Alternativamente, éstos pueden ser un pulverizador de aerosol presurizado que usa agentes de eyección apropiados, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, dióxido de carbono, y similares.

30 Para administración oral, una dosis diaria es de manera general aproximadamente de 0,001 mg/kg a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 mg/kg a 30 mg/kg, y más preferiblemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una porción o en de 2 a 4 porciones separadas. En el caso de administración intravenosa, una dosis diaria que va a administrarse es de manera adecuada aproximadamente de 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, se administra un agente transmucoso a una dosis de  
35 desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Las dosis se determinan de manera apropiada según el individuo según los síntomas, edad, género, y similares.

Aunque varía dependiendo de las vías de administración, las formulaciones, los sitios administración o los tipos de excipientes o aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene del 0,01% en peso al 100% en peso, y en una determinada realización, del 0,01% en peso al 50% en peso de una o más clases del compuesto de  
40 fórmula (I) o una sal del mismo, que es un principio activo.

El compuesto de fórmula (I) puede usarse en combinación con diversos agentes para tratar o prevenir las enfermedades para las que el compuesto de fórmula (I) se considera que es eficaz, tal como se describió  
45 anteriormente. La preparación combinada puede administrarse simultáneamente, o de manera separada y continua, o en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que van a administrarse simultáneamente pueden ser una mezcla, o pueden prepararse de manera individual.

### [Ejemplos]

50 A continuación en el presente documento, los métodos de preparación para el compuesto de fórmula (I) se describirán en más detalle con referencia a los ejemplos. Además, la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los ejemplos a continuación. Por otro lado, los procedimientos de producción para los compuestos de partida se describirán en los ejemplos de preparación. Además, los métodos de preparación para el  
55 compuesto de fórmula (I) no se limitan a los métodos de preparación en los ejemplos específicos mostrados a continuación, y el compuesto de fórmula (I) puede prepararse según una combinación de estos métodos de preparación o métodos evidentes para los expertos en la técnica.

Además, se usan las siguientes abreviaturas en las tablas en algunos casos a continuación.

60 EjP.: n.º de ejemplo de preparación, Ej.: n.º de ejemplo, PSin.: método de preparación para el compuesto del ejemplo de preparación (el número en la sección de PSin. indica que el compuesto se prepara usando el material de partida correspondiente mediante el mismo método que para el compuesto con el número como el número del compuesto del ejemplo de preparación. Por ejemplo, un compuesto con 3 en la sección de PSin. significa que el  
65 compuesto se prepara mediante el mismo método que para el compuesto del ejemplo de preparación 3), Sin.: método de preparación para el compuesto de ejemplo (el número en la sección de Sin. indica que el compuesto se

prepara usando el material de partida correspondiente mediante el mismo método que para el compuesto con el número como en el n.º de compuesto de ejemplo. Por ejemplo, un compuesto con 1 en la sección de Sin. significa que el compuesto se prepara mediante el mismo método que para el compuesto del ejemplo 1), Estr.: fórmula estructural química, DAT: datos fisicoquímicos.

ESI+: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización ESI, que representa  $[M+H]^+$  a menos que se especifique), ESI-: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización ESI, que representa  $[M-H]^-$  a menos que se especifique), APCI/ESI+: APCI/ESI-EM (ionización química a presión atmosférica APCI, APCI/ESI representa la medición simultánea de APCI y ESI, que representa  $[M+H]^+$  a menos que se especifique), APCI/ESI-: APCI/ESI-EM (ionización química a presión atmosférica APCI, APCI/ESI representa la medición simultánea de APCI y ESI, que representa  $[M-H]^-$  a menos que se especifique), EI: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización EI, que representa  $[M]^+$  a menos que se especifique), CI: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización CI, que representa  $[M+H]^+$  a menos que se especifique).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) de señales en  $^1\text{H}$ -RMN en DMSO- $d_6$ ,  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) de señales en  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$ ,  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, piridina- $d_5$ , 90°C):  $\delta$  (ppm) de señales en  $^1\text{H}$ -RMN a una temperatura de medición de 90°C en piridina- $d_5$ , s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuadruplete, a: línea ancha, m: multiplete.

A menos que se especifique lo contrario, el compuesto representa un isómero óptico que tiene la configuración estérica absoluta descrita en la fórmula estructural química. El compuesto adjunto con “\*\*\*” representa un isómero óptico que tiene la configuración estérica absoluta descrita en la fórmula química, en la que la configuración estérica en el resto de carbono asimétrico sin descripción de la configuración estérica es única pero indeterminada. El compuesto adjunto con “\$” tiene la configuración estérica señalada, en la que la forma estérica en el resto de carbono asimétrico sin descripción de la configuración estérica es única pero indeterminada, y las configuraciones estéricas en el resto de carbono asimétrico entre un compuesto y otro compuesto descritas por la misma fórmula estructural están en relación inversa. El compuesto adjunto con “#” tiene la configuración estérica señalada, en la que la forma estérica en el resto de carbono asimétrico sin descripción de la configuración estérica es una mezcla de las formas R y S. En la fórmula estructural, HCl indica que el compuesto es monoclóhidrato, 2HCl indica que el compuesto es diclorhidrato, y 3HCl indica que el compuesto es triclorhidrato. Además, el compuesto indicado para tanto HCl como HBr representa monobromhidrato-monoclorhidrato.

Por otro lado, en la presente memoria descriptiva, puede usarse un software de nomenclatura tal como ACD/Name (marca registrada, Advanced Chemistry Development, Inc.) en algunos casos para la nomenclatura de los compuestos.

La difracción de rayos X de polvo se midió usando RINT-TTRII en las condiciones de un tubo de Cu, una corriente de tubo de 300 mA, una tensión de tubo de 50 kV, una anchura de toma de muestra de 0,020°, una velocidad de barrido de 4°/min, una longitud de onda de 1,54056 angstrom, y un intervalo de ángulos de difracción que va a medirse ( $2\theta$ ) de 2,5° a 40°. Además, los dispositivos que incluyen el procesamiento de datos se manipularon según los métodos y procedimientos, respectivamente designados en cada uno de los dispositivos.

Además, por comodidad, la concentración mol/l se representa por M. Por ejemplo, una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M significa una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l.

#### Ejemplo de preparación 1

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se calentó una mezcla de complejo borano-N,N-dietilnilina (46,2 g), (S)-5,5-difenil-2-metil-3,4-propano-1,3,2-oxaazaborolidina (disolución de tolueno 1 M, 5 ml), y terc-butil metil éter (250 ml) a 35°C. Luego, se añadió gota a gota una disolución de 2-cloro-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etanol (51 g) en terc-butil metil éter (300 ml) a la misma a 40°C durante 2 horas. Tras completarse la adición gota a gota, se agitó la mezcla durante la noche mientras se dejaba enfriar hasta temperatura ambiente. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción y se añadió gota a gota metanol (150 ml) a la misma. Después de eso, se añadió gota a gota una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (80 ml) y agua (220 ml) a la misma, seguido por agitación durante 1 hora todavía bajo enfriamiento con hielo. Se separaron la fase acuosa y la fase orgánica, y luego se extrajo la fase acuosa con terc-butil metil éter. Se combinó la fase orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió hexano (100 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y luego agitación durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se lavó con hexano enfriado con hielo. Se secó el sólido obtenido a presión reducida a temperatura ambiente para obtener (1S)-2-cloro-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etanol (42,4 g) como un sólido.

#### Ejemplo de preparación 2

Se enfrió con hielo una mezcla de (1S)-2-cloro-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etanol (8 g) y metanol (4 ml), y se añadieron tetrahidro-2H-piran-4-amina (20 ml) e hidróxido de sodio (1,7 g) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C

durante la noche.

Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y luego se vertió en agua (320 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y se secó el sólido obtenido a 50°C a presión reducida. Se añadió el sólido obtenido a una disolución mixta de hexano (160 ml) y diisopropil éter (16 ml), seguido por agitación a 70°C durante 4 horas, luego enfriamiento con hielo hasta temperatura ambiente, y agitación durante la noche. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a 50°C a presión reducida para obtener (1S)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)etanol (7,90 g) como un sólido.

#### Ejemplo de preparación 3

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de (1S)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)etanol (7,9 g) y acrilonitrilo (34 ml) a 70°C durante 47 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 6:4 a 0:10) para obtener 3-[[2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxietil](tetrahydro-2H-piran-4-il)amino}propanonitrilo (9,38 g) como un aceite.

#### Ejemplo de preparación 4

Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de 3-[[2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxietil](tetrahydro-2H-piran-4-il)amino}propanonitrilo (9,38 g) y tetrahydrofurano (47 ml) se le añadió clorofosfato de dietilo (4,33 ml) a -15°C. Luego, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (disolución de tetrahydrofurano 1,1 M, 60 ml) mientras se mantenía la temperatura a -5°C o menor. Se agitó la mezcla de reacción a una temperatura en el intervalo de desde -7°C hasta -15°C durante 1,5 horas, y luego se añadió agua (110 ml) a la misma, seguido por extracción con diisopropil éter. Se lavó la fase orgánica con salmuera, luego se enfrió con hielo y se extrajo con ácido clorhídrico 3 M. Se basificó la fase acuosa obtenida mediante la adición de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50%, y se extrajo con diisopropil éter. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida, 3-ambo-(3R,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-carbonitrilo (8,96 g) como un aceite.

#### Ejemplo de preparación 5

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de 3-ambo-(3R,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-carbonitrilo (8,96 g) en etanol (40 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (4,30 ml), seguido por agitación a 100°C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se añadieron etanol (45 ml) y metanol (80 ml) a la misma. Se enfrió con hielo la mezcla y se añadió ácido sulfúrico concentrado (2,20 ml) a la misma. A la mezcla se le añadieron sulfato de sodio anhidro y Celite, y luego se retiraron los materiales insolubles mediante filtración a través de Celite. Se lavó el sólido con una disolución mixta de etanol:metanol (1:1) y se concentró el filtrado obtenido a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió 2-propanol (25 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadió terc-butil metil éter (80 ml) al mismo. Se agitó la mezcla a 70°C durante 4 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, se lavó con una disolución mixta de 2-propanol:terc-butil metil éter (1:3), y luego se secó a 50°C a presión reducida para obtener ácido (3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-carboxílico (5,55 g) como un sólido.

#### Ejemplo de preparación 6

Se secó polvo de cinc (9 g) con una pistola de calentamiento durante 15 minutos a presión reducida y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Luego, se añadió N,N-dimetilformamida (50 ml) a la misma bajo una atmósfera de argón. Se añadió yodo (250 mg) a la misma a temperatura ambiente, seguido por agitación, y luego a la mezcla de reacción se le añadieron yodo (250 mg) y N-(terc-butoxicarbonil)-3-yodo-L-alaninato de metilo (15,5 g) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 35 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (2,2 g), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (2,0 g) y 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno (9 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación a 60°C durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por filtración a través de Celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 97:3 a 83:17), y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano:acetato de etilo = de 97:3 a 83:17) para obtener N-(terc-butoxicarbonil)-2-fluoro-4-metil-L-fenilalaninato de metilo (10 g) como un sólido.



## Ejemplo de preparación 7

A una disolución de N-(terc-butoxicarbonil)-2-fluoro-4-metil-L-fenilalaninato de metilo (10 g) en dioxano (10 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en dioxano, 100 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1,5 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se suspendió el sólido resultante en N,N-dimetilformamida (100 ml). A la suspensión se le añadieron N-[(2-nitrofenil)sulfonyl]-L-alanina (9,69 g) y hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (13,4 g) a temperatura ambiente, y luego se añadió N,N-diisopropiletilamina (18 ml) a la misma a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 95:5) para obtener N-[(2-nitrofenil)sulfonyl]-L-alanil-2-fluoro-4-metil-L-fenilalaninato de metilo (13,6 g) como un sólido.

## Ejemplo de preparación 8

A una disolución de N-[(2-nitrofenil)sulfonyl]-L-alanil-2-fluoro-4-metil-L-fenilalaninato de metilo (13,6 g) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se le añadieron 1,2-dibromoetano (20 ml) y carbonato de potasio (32,1 g) a temperatura ambiente, seguido por agitación a 60°C durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y agua, y se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 95:5) para obtener un sólido. Se trituró el sólido obtenido con tolueno para obtener (2S)-3-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonyl]-2-oxopiperazin-1-il]propanoato de metilo (13,6 g) como un sólido.

## Ejemplo de preparación 9

A una disolución de (2S)-3-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonyl]-2-oxopiperazin-1-il]propanoato de metilo (13,6 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió un complejo de borano-tetrahidrofurano (disolución de tetrahidrofurano 0,85 M, 26 ml) a -14°C o menor durante 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido por agitación 0°C durante 1 hora. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 50:50) para obtener (2S)-3-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonyl]piperazin-1-il]propanoato de metilo (8,45 g) como un sólido.

## Ejemplo de preparación 10

A una disolución de (2S)-3-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonyl]piperazin-1-il]propanoato de metilo (8,45 g) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se le añadieron carbonato de potasio (4,87 g) y 4-terc-butilbencenotiol (4,74 ml), seguido por agitación durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M, seguido por agitación. Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo y se ajustó a pH = 8 mediante la adición de hidróxido de sodio. Se extrajo la mezcla con cloroformo, luego se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se diluyó el residuo obtenido con acetato de etilo, y se añadió cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en acetato de etilo, 9,25 ml) al mismo, seguido por agitación. Se filtró el sólido precipitado para obtener diclorhidrato de (2S)-3-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de metilo (6,02 g) como un sólido.

## Ejemplo de preparación 11

A una disolución de ácido (3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-carboxílico (1,35 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadieron diclorhidrato de (2S)-3-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de metilo (1,47 g) y hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,72 g) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación, y luego se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,0 ml) a la misma, seguido por agitación durante 1,5 horas bajo enfriamiento con hielo. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 95:5) para obtener (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)propanoato de metilo (2,28 g) como un sólido.

## Ejemplo de preparación 12

A una disolución de (2-fluoro-4,6-dimetilfenil)metanol (2 g) en diclorometano (20 ml) se le añadió tribromuro de fósforo (1,28 ml) bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con diclorometano y se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 2-(bromometil)-1-fluoro-3,5-dimetilbenceno (2,52 g) como un aceite.

## Ejemplo de preparación 13

A una suspensión de N-(difenilmetiliden)glicinato de terc-butilo (3,43 g) en tolueno (25 ml) se le añadieron una disolución de 2-(bromometil)-1-fluoro-3,5-dimetilbenceno (2,52 g), bromuro de (R)-4,4-dibutil-2,6-bis(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidro-3H-dinafto[2,1-c:1',2'-e]azepinio (44 mg), e hidróxido de potasio (12,5 g) en agua (25 ml) bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 4 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua. Se extrajo la mezcla con dietil éter y se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener N-(difenilmetiliden)-2-fluoro-4,6-dimetil-L-fenilalaninato de terc-butilo (5,91 g) como un aceite.

## Ejemplo de preparación 14

A una mezcla de N-(difenilmetiliden)-2-fluoro-4,6-dimetil-L-fenilalaninato de terc-butilo (5,91 g), tetrahidrofurano (60 ml) y agua (30 ml), se le añadió ácido cítrico (10,9 g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió diisopropil éter, se añadió agua a la misma, y se separó la fase acuosa. Se lavó la fase acuosa con diisopropil éter, y se añadió carbonato de potasio a la misma. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 2-fluoro-4,6-dimetil-L-fenilalaninato de terc-butilo (3,1 g) como un aceite.

## Ejemplo de preparación 15

A una disolución de 2-fluoro-4,6-dimetil-L-fenilalaninato de terc-butilo (3,1 g) en N,N-dimetilformamida (47 ml) se le añadieron N-[(2-nitrofenil)sulfonil]-L-alanina (3,3 g), hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (5,7 g), y N,N-diisopropiletilamina (6 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se le añadió agua. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener N-[(2-nitrofenil)sulfonil]-L-alanil-2-fluoro-4,6-dimetil-L-fenilalaninato de terc-butilo (7,78 g) como un aceite.

## Ejemplo de preparación 16

A una disolución de (2S)-3-mesitil-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperazin-1-il]propanoato de metilo (28,9 g) en N,N-dimetilformamida (185 ml) se le añadieron carbonato de potasio (16,3 g) y 4-terc-butilbencenotiol (16 ml) bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se le añadió agua, se añadió acetato de etilo a la misma, y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 M, y a la fase acuosa se le añadió carbonato de potasio. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó de manera secuencial la fase orgánica con agua y salmuera, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener (2S)-3-mesitil-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de metilo (16,9 g) como un aceite.

## Ejemplo de preparación 17

A una disolución de clorhidrato de 2,4,6-trimetil-L-fenilalaninato de metilo (47,8 g) en N,N-dimetilformamida (717 ml) se le añadieron N-[(2-nitrofenil)sulfonil]-L-alanina (51,4 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (42,7 g), 1-hidroxibenzotriazol (30,1 g), y trietilamina (77,5 ml) a 10°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener N-[(2-nitrofenil)sulfonil]-L-alanil-2,4,6-trimetil-L-fenilalaninato de metilo (74,8 g) como un aceite.

## Ejemplo de preparación 18

5 A una disolución de (2S)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-[(difenilmetiliden)amino]propanoato de terc-butilo (971 mg) en tetrahidrofurano (11,7 ml) se le añadió una disolución de ácido cítrico (2,19 g) en agua (5,8 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió dietil éter, y se separó la fase acuosa. A la fase acuosa se le añadió carbonato de potasio bajo enfriamiento con hielo y se extrajo la fase acuosa con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron dioxano (10 ml) y cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en dioxano, 0,7 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración, luego se lavó con dioxano, y se secó a presión reducida. Se lavó el sólido con acetonitrilo y se secó a presión reducida para obtener monoclóhidrato de (2S)-2-amino-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de terc-butilo (251 mg) como un sólido.

## Ejemplo de preparación 19

15 A una mezcla de (2S)-3-(4-bromofenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonyl]-2-oxopiperazin-1-il]propanoato de metilo (500 mg), tolueno (10 ml) y agua (0,25 ml), se le añadieron ácido ciclopropilborónico (397 mg), fosfato de tripotasio (982 mg), acetato de paladio(II) (41,5 mg), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (152 mg) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción hasta 90°C bajo una atmósfera de argón y se agitó durante 20 15 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 5:1 a 3:2) para obtener (2S)-3-(4-ciclopropilfenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonyl]-2-oxopiperazin-1-il]propanoato de metilo (196 mg) como un aceite.

## Ejemplo de preparación 20

25 Se agitó una mezcla de (2R)-2-bromo-3-(2-naftil)propanoato de metilo (500 mg), cis-2,6-dimetilpiperazina (1,90 g), y N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 98:2 a 90:10) para obtener (2S)-2-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(2-naftil)propanoato de metilo (107 mg) como un aceite.

## Ejemplo de preparación 21

35 Se enfrió una mezcla de (3R)-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (818 mg) y tetrahidrofurano (8,00 ml) hasta -78°C. A la mezcla de reacción se le añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (disolución de tetrahidrofurano 1 M, 6,00 ml) a -78°C, seguido por agitación a la misma temperatura durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 4-(bromometil)-1,2-diclorobenceno (2,15 g) a -78°C, seguido por agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de eso, se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente durante 30 minutos, y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 85:15) para obtener (3R)-4-[3-(3,4-diclorofenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (267 mg, ejemplo de preparación 21, la fracción eluida anteriormente) como un aceite. Además, se obtuvo un único isómero que tenía una configuración estérica diferente en la posición  $\alpha$  del grupo éster (70,0 mg, ejemplo de preparación 335, la última fracción eluida) como un aceite.

## Ejemplo de preparación 22

50 A una disolución de (3R)-4-[3-(3,4-diclorofenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (246 mg, ejemplo de preparación 21, la fracción eluida anteriormente) en dioxano (984  $\mu$ l) se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en dioxano, 712  $\mu$ l) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 95:5) para obtener 3-(3,4-diclorofenil)-2-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de metilo (153 mg) como un sólido.

## Ejemplo de preparación 23

65 Se agitó una mezcla de (2S)-3-(4-bromofenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonyl]piperazin-1-il]propanoato de metilo (484 mg), cianuro de cinc (550 mg), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (180 mg), polvo de cinc (15 mg), y N,N-dimetilacetamida (10 ml) a 90°C durante 2 horas bajo una atmósfera de argón. Se calentó la mezcla de reacción

hasta 130°C, y se calentó y se agitó durante 5,5 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta temperatura ambiente y luego se añadió agua a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 80:20 a 40:60) para obtener (2S)-3-(4-cianofenil)-2-((3S)-3-metil-4-((2-nitrofenil)sulfonil)piperazin-1-il)propanoato de metilo (88 mg) como un aceite.

#### Ejemplo de preparación 24

A una mezcla de diclorhidrato de (2S)-2-((3S)-3-(2-aminoetil)-4-((3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il)carbonil)piperazin-1-il)-3-(2-naftil)propanoato de metilo (210 mg), formaldehído (una disolución acuosa al 37%, 140 mg), y diclorometano (6,00 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (184 mg) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1) para obtener (2S)-2-((3S)-4-((3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il)carbonil)-3-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il)-3-(2-naftil)propanoato de metilo (82,0 mg) como un aceite.

#### Ejemplo de preparación 25

A una disolución de ácido (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de metilo (275 mg) en dioxano (3,0 ml) se le añadieron 2-cloro-5-(difluorometil)piridina (225 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (21 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo (22 mg), y terc-butóxido de sodio (275 mg) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante la noche y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y luego se añadió agua a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 10:0 a 9:1) para obtener ácido (3S,4R)-1-[5-(difluorometil)piridin-2-il]-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (118 mg) como un sólido.

#### Ejemplo de preparación 26

A una disolución de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]pirrolidin-3-carboxilato de metilo (2,80 g) en tetrahydrofurano (25 ml) - agua (6 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (554 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (14,0 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener ácido (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]pirrolidin-3-carboxílico (2,69 g) como un sólido.

#### Ejemplo de preparación 27

Se agitó una mezcla de (2S)-2-[(3R)-4-((3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)carbonil]-3-(metoximetil)piperazin-1-il)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de terc-butilo (90 mg), 1-bromo-4-fluorobenceno (33 µl), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (5 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo (5 mg), terc-butóxido de sodio (37 mg), y dioxano (2 ml) a 100°C durante la noche bajo una atmósfera de argón. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta temperatura ambiente, y luego se añadió agua a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 9:1 a 1:1) para obtener (2S)-2-[(3R)-4-((3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il)carbonil]-3-(metoximetil)piperazin-1-il)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de terc-butilo (68 mg) como un sólido.

#### Ejemplo de preparación 28

Se agitó una mezcla de 2-bromo-1,3-tiazol (555 mg), (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (400 mg), carbonato de potasio (459 mg), y N,N-dimetilformamida (5 ml) a 100°C durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 50:50) para obtener (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (171 mg) como un aceite.

#### Ejemplo de preparación 29

A una disolución de 3-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-L-alaninato de terc-butilo (2,68 g) en etanol (53,0 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 10% sobre carbono (540 mg) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno, y a la mezcla de reacción se le añadió Celite, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo se le añadieron etanol (53,0 ml) e hidróxido de paladio al 10% sobre carbono (540 mg) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas bajo una atmósfera de hidrógeno de 3 atm. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener monoclorhidrato de 3-(4,4-dimetilciclohexil)-L-alaninato de terc-butilo (2,67 g) como un sólido.

#### Ejemplo de preparación 30

A una disolución de (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de terc-butilo (70,0 mg) en tetrahidrofurano (1,40 ml) se le añadieron trietilamina (53 µl) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (18 µl) bajo enfriamiento con hielo. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = de 10:0 a 9:1) para obtener (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-1-(ciclopropilcarbonil)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de terc-butilo (70,0 mg) como un aceite.

#### Ejemplo de preparación 31

A una suspensión de 3-ciclopropil-L-alanina (2 g) en tetrahidrofurano (5 ml) - agua (17 ml) se le añadieron trietilamina (7 ml) y cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (4,4 g) bajo enfriamiento con hielo. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 22,5 horas. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción y se ajustó a aproximadamente pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, y luego se añadió agua a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Luego se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 10:0 a 9:1) para obtener 3-ciclopropil-N-[(2-nitrofenil)sulfonil]-L-alanina (4,75 g) como un sólido.

#### Ejemplo de preparación 32

A una suspensión de 4-terc-butil-L-fenilalanina (1,00 g) en acetato de terc-butilo (13 ml) se le añadió ácido clorhídrico (0,62 ml) bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (6,00 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la misma. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 4-terc-butil-L-fenilalaninato de terc-butilo (1,17 g) como un aceite.

#### Ejemplo de preparación 33

A una disolución mixta de tetrahidrofurano (1,70 ml) - agua (550 µl) se le añadieron 1-terc-butil-4-(2-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (138 mg, ejemplo de preparación 350) e hidróxido de litio monohidratado (43 mg) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (1,1 ml) a temperatura ambiente, y luego se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se agitó una mezcla del residuo obtenido, N,N-dimetilformamida (2 ml), N,N-diisopropiletilamina (322 µl), diclorhidrato de (2S)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de terc-butilo (216 mg), y hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (233 mg) a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadieron hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (44 mg), diclorhidrato de (2S)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de terc-butilo (50 mg), y N,N-diisopropiletilamina (161 µl), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 10:0 a 9:1) para obtener (2S)-2-[(3S)-4-[[1-terc-butil-4-(2-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de terc-butilo (102 mg) como un sólido.

#### Ejemplo de preparación 34

A una mezcla enfriada con hielo de {2-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2-oxoetil}fosfonato de dietilo (2,10 g),

cloruro de litio (315 mg), y acetonitrilo (42,0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1,20 ml), seguido por agitación a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 5-cloro-2-piridincarboxialdehído (840 mg), seguido por calentamiento hasta temperatura ambiente y agitación durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se lavó con agua. Se secó el sólido obtenido a 60°C a presión reducida para obtener (4S)-4-bencil-3-[(2E)-3-(5-cloropiridin-2-il)prop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (1,65 g) como un sólido.

#### Ejemplo de preparación 35

A una disolución de (4S)-4-bencil-3-[[1-terc-butil-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona (925 mg, ejemplo de preparación 356) en metanol (15,0 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de samario(III) (100 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (sólo cloroformo) para obtener 1-terc-butil-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (504 mg) como un aceite.

#### Ejemplo de preparación 36

A una mezcla de 1-terc-butil-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (500 mg, ejemplo de preparación 35) y dioxano (6,00 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (6,00 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 6 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió tolueno, seguido por concentración a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en 2-propanol y se diluyó en diisopropil éter. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se recogió el sólido resultante mediante filtración. Se secó el sólido obtenido a 50°C a presión reducida para obtener monoclóhidrato de ácido 1-terc-butil-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxílico (493 mg) como un sólido.

#### Ejemplo de preparación 37

A una suspensión de ácido (2E)-3-(4-metoxifenil)acrílico (2,00 g) en diclorometano (35 ml) se le añadió N,N-dimetilformamida (40 µl) a temperatura ambiente. Bajo una atmósfera de argón, a la mezcla de reacción enfriada con hielo se le añadió gota a gota una disolución de cloruro de oxalilo (2 ml) en diclorometano (10 ml) a lo largo de aproximadamente 10 minutos. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el residuo obtenido en diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota esta disolución a una suspensión enfriada con hielo de (4S)-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona (2 g) y cloruro de litio (2,4 g) en trietilamina (8 ml) y diclorometano (35 ml) durante 10 minutos bajo una atmósfera de argón. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa de ácido cítrico al 5%, y se separaron la fase acuosa y la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con cloroformo, y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 95:5) para obtener (4S)-4-bencil-3-[(2E)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (2,93 g) como un sólido.

#### Ejemplo de preparación 38

A una disolución de (4S)-4-bencil-3-[(2E)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (400 mg) en diclorometano (4 ml) se le añadió trifluoroacetato (100 µl) a temperatura ambiente, y luego se añadió una disolución de N-(metoximetil)-2-metil-N-[(trimetilsilil)metil]propan-2-amina (500 mg) en diclorometano (2 ml) a la misma, seguido por agitación durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de N-(metoximetil)-2-metil-N-[(trimetilsilil)metil]propan-2-amina (200 mg) en diclorometano (2 ml), seguido por agitación durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadieron cloroformo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se separó la fase acuosa y la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con cloroformo, luego se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = d 10:0 a 9:1) para obtener (4S)-4-bencil-3-[[1-terc-butil-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona (225 mg, la fracción eluida anteriormente) como un sólido. Además, se obtuvo un único isómero que tenía una configuración estérica diferente en las posiciones 3 y 4 del grupo pirrolidina (235 mg, ejemplo de preparación 38, la última fracción eluida) como un sólido.

#### Ejemplo de preparación 39

A una disolución de (4S)-4-bencil-3-[[1-terc-butil-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona (231 mg, ejemplo de preparación 38, la última fracción eluida) en tetrahidrofurano (3 ml) - agua (1 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (46 mg) bajo enfriamiento con hielo. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 2 días. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se añadió acetato de etilo a la misma, y se separaron la fase acuosa y la fase orgánica. A la fase acuosa se le añadió ácido

clorhídrico 1 M (1,1 ml), luego se concentró la fase acuosa a presión reducida. Al residuo se le añadió etanol, y se concentró la mezcla a vacío para obtener ácido 1-terc-butil-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-carboxílico (252 mg) como un sólido.

#### 5 Ejemplo de preparación 40

10 A una mezcla de (2S)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de terc-butilo (30,9 g) y acetato de etilo (200 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en dioxano, 46,0 ml) bajo enfriamiento con hielo. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se filtró el sólido resultante para obtener diclorhidrato de (2S)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de terc-butilo (37,4 g) como un sólido.

#### Ejemplo de preparación 41

15 A una disolución de {2-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2-oxoetil}fosfonato de dietilo (548 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite, 69 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 3-fluoro-4-formilbenzonitrilo (209 mg) a la misma temperatura, seguido por calentamiento hasta temperatura ambiente y agitación durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 95:5) para obtener 4-{{(1E)-3-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}-3-fluorobenzonitrilo (387 mg) como un sólido.

#### 25 Ejemplo de preparación 42

30 A una disolución de 4-cloro-2-metil-L-fenilalanina (1,00 g) en metanol (10,0 ml) se le añadió cloruro de tionilo (500 µl) bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 4 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió dietil éter, y se recogió el sólido mediante filtración para obtener monoclorhidrato de 4-cloro-2-metil-L-fenilalaninato de metilo (1,05 g) como un sólido.

#### Ejemplo de preparación 43

35 A una disolución de 1-(bromometil)-2,3-difluoro-4-metilbenceno (1 g) en tolueno (10 ml) se le añadieron (E)-N-(4-clorobenciliden)-L-alaninato de terc-butilo (1,2 g), bromuro (R)-4,4-dibutil-2,6-bis(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidro-3H-dinafto[2,1-c:1',2'-e]azepinio (34 mg), e hidróxido de cesio monohidratado (3,8 g) a -50°C. Se agitó la mezcla de reacción a -17°C durante 20 horas. A la suspensión de reacción se le añadió agua. Se extrajo la fase acuosa con dietil éter y se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener (E)-N-(4-clorobenciliden)-2,3-difluoro- $\alpha$ ,4-dimetil-L-fenilalaninato de terc-butilo (1,90 g) como un aceite.

#### Ejemplo de preparación 44

45 A una disolución de (1S)-2-cloro-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etanol (514 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (5 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por calentamiento hasta temperatura ambiente y agitación durante 3 horas. Se añadió agua a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener (2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)oxirano (316 mg) como un aceite.

#### Ejemplo de preparación 45

55 A 2,2,2-trifluoroetanol (12 ml) se le añadió hidruro de sodio (una dispersión al 60% en aceite, 340 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió monoclorhidrato de 1-metilciclopropanamina (1 g) a la misma temperatura, y se añadió una disolución de (2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)oxirano (1,39 g) en 2,2,2-trifluoroetanol (5 ml) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción durante 7 días y luego se concentró. Al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo, se añadió agua al mismo, seguido por la realización de separación de líquidos, y se lavó la fase orgánica con salmuera. Luego se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 100:0 a 0:100) para obtener (1S)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-[(1-metilciclopropil)amino]etanol (473 mg) como un sólido.

#### 65 Ejemplo de preparación 46

A una mezcla de 6-bromo-5-fluoroindan-1-ona (885 mg) y ácido trifluoroacético (10 ml) se le añadió trietilsilano (1,8 ml) a temperatura ambiente, seguido por calentamiento y agitación a 80°C durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió trietilsilano (0,6 ml), seguido por agitación a 80°C durante 1 hora adicional, y luego agitación a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con hexano. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 100:0 a 90:10) para obtener 5-bromo-6-fluoroindano (902 mg) como un aceite.

#### Ejemplo de preparación 47

Se agitó una mezcla de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de metilo (873 mg) y cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en dioxano, 10 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró el disolvente a presión reducida para obtener monoclóhidrato de (2S)-2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de metilo (708 mg) como un sólido.

#### Ejemplo de preparación 48

A una mezcla de (3R)-4-[3-(3,4-diclorofenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (266 mg, ejemplo de preparación 21, la fracción eluida anteriormente) y etanol (10 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (contenido en agua del 50%, 70 mg) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 40 horas bajo una atmósfera de hidrógeno de 3 atm. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y etanol (10 ml) se le añadió rodio al 5% sobre carbono (contenido en agua del 50%, 170 mg) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas bajo una atmósfera de hidrógeno de 3 atm. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 10:0 a 7:3) para obtener un aceite. A una mezcla del aceite obtenido y dioxano (500 µl) se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en dioxano, 500 µl), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 3-ciclohexil-2-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de metilo (49 mg) como un aceite.

#### Ejemplo de preparación 49

A una mezcla de monoclóhidrato de 4-metiltetrahydro-2H-piran-4-amina (2,5 g) y acetonitrilo (130 ml) se le añadieron (clorometil)trimetilsilano (8 ml), carbonato de potasio (9,1 g), y yoduro de potasio (5,5 g), seguido por agitación a 60°C durante 2 días. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, luego se separó el sólido mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 19:1 a 9:1) para obtener 4-metil-N-[(trimetilsilil)metil]tetrahydro-2H-piran-4-amina (1,74 g) como un aceite.

A la disolución acuosa de formaldehído al 37% enfriada con hielo (1,4 ml) se le añadió carbonato de potasio (60 mg), y luego se añadió metanol (700 µl) a la misma. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota 4-metil-N-[(trimetilsilil)metil]tetrahydro-2H-piran-4-amina (1,74 g) durante de 10 minutos a 15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo, y luego se agitó a de 10°C a 15°C durante 3 horas. Se enfrió de nuevo con hielo la mezcla de reacción, y se añadió carbonato de potasio (2,4 g) a la misma, seguido por agitación durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo y luego agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió dietil éter, seguido por lavado con salmuera. Luego se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se separaron los materiales insolubles mediante filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida (baño de agua a 21°C, hasta 100 mbar) para obtener un aceite (1,48 g) que incluye N-(metoximetil)-4-metil-N-[(trimetilsilil)metil]tetrahydro-2H-piran-4-amina.

A una mezcla del aceite obtenido (1,47 g), (4S)-4-bencil-3-[(2E)-3-(2,4-difluorofenil)prop-2-enoi]-1,3-oxazolidin-2-ona (1 g) y diclorometano (10 ml) se le añadió gota a gota una disolución de ácido trifluoroacético (350 µl) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, seguido por extracción con cloroformo, y se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 10:0 a 23:2) para obtener (4S)-4-bencil-3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona (542 mg, la fracción eluida anteriormente) como un aceite. Además, se obtuvo un único isómero que tenía una configuración estérica diferente en las posiciones 3 y 4 del grupo pirrolidina (550 mg, ejemplo de preparación 49, la última fracción eluida) como un sólido. Para la reacción para obtener el ejemplo de preparación 372, se usó el ejemplo de preparación 49.



## Ejemplo de preparación 416

5 A una mezcla de (4S)-4-bencil-3-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona (135 mg), tetrahidrofurano (3 ml), y agua (0,6 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (25 mg) bajo enfriamiento con hielo. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (0,61 ml), seguido por concentración. En otro matraz de reacción, se añadieron (4S)-4-bencil-3-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona (3,55 g), tetrahidrofurano (78 ml) y agua (15 ml), y luego se añadió hidróxido de litio monohidratado (660 mg) al mismo bajo enfriamiento con hielo. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (16 ml), seguido por concentración. Se combinaron los residuos obtenidos mediante las respectivas reacciones y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice de ODS (agua:acetronitrilo = de 9:1 a 0:10). Al residuo obtenido se le añadió etanol, seguido por concentración. Al residuo obtenido se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en dioxano, 5,8 ml), luego se añadió diisopropil éter a la misma, y se filtró el sólido precipitado. Se secó el sólido obtenido a 40°C a presión reducida para obtener monoclorhidrato de ácido (3S,4R)-1-terc-butil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (2,67 g) como un sólido.

## Ejemplo de preparación 417

20 A una mezcla de (2S)-3-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]propanoato de terc-butilo (2 g), dioxano (20 ml), y agua (2,4 ml) se le añadieron ácido metilborónico (206 mg), fosfato de tripotasio (2,06 g), un aducto de diclorometano de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (280 mg), seguido por radiación con microondas bajo una atmósfera de argón y agitación a 100°C durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 89:11 a 20:80). Al aceite obtenido se le añadieron acetato de etilo (1 ml) y hexano (2 ml), seguido por agitación durante 1 hora, y luego se añadió hexano (5 ml) al mismo. Se filtró el sólido y luego se secó a presión reducida para obtener (2S)-3-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonil]-2-oxopiperazin-1-il]propanoato de terc-butilo (1,41 g) como un sólido.

30 De la misma manera que en los métodos descritos en los ejemplos de preparación anteriores, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 50 a 415, 418 a 421 mostrados en las siguientes tablas.

35 Las estructuras de los compuestos de ejemplo de preparación se muestran en las tablas 6 a 48, y los datos fisicoquímicos y los métodos de preparación de compuestos de ejemplo de preparación se muestran en las tablas 49 a 61.

## Ejemplo 1

40 A una disolución de (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)propanoato de metilo (2,28 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de litio monohidratado (396 mg) en agua (10 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (9,45 ml) a temperatura ambiente, seguido por concentración a presión reducida. Al residuo se le añadieron agua (aproximadamente 5 ml) y etanol (aproximadamente 5 ml), seguido por agitación, y a la suspensión obtenida se le añadió agua (150 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se recogió el sólido resultante mediante filtración y luego se lavó con agua para obtener ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)propanoico (1,95 g) como un cristal.

## Ejemplo 2

55 A una disolución de (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4,6-dimetilfenil)propanoato de terc-butilo (33,3 g) en dioxano (60 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (60 ml), seguido por agitación a 50°C durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se diluyó el residuo con acetato de etilo y agua. Se ajustó la mezcla a pH = 7,3 mediante la adición de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 M, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera que se había ajustado a pH = 7,3. Luego se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se suspendió el sólido obtenido en un disolvente mixto (185 ml) de etanol:agua (3:7) a 90°C, y luego se añadió etanol (33 ml) al mismo para obtener una disolución. Se dejó que la disolución se enfriase hasta temperatura ambiente y se recogió el sólido resultante mediante filtración. Se lavó el sólido obtenido con un disolvente mixto de etanol:agua (1:2) y luego se secó a presión reducida para obtener ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4,6-dimetilfenil)propanoico (27,5 g) como un cristal.

## Ejemplo 3

A una disolución de (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-mesitilpropanoato de metilo (29,8 g) en tetrahidrofurano (595 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de litio monohidratado (5,33 g) en agua (149 ml) bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se le añadió hidróxido de litio monohidratado (3,2 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 días. Se dejó reposar la mezcla de reacción y se separó la fase orgánica. Se concentró la fase orgánica a presión reducida, y se combinaron el residuo y la fase acuosa. A la fase acuosa se le añadió agua (800 ml), seguido por lavado con dietil éter (300 ml). Se ajustó la fase acuosa a pH = 6 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M (200 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y luego al filtrado se le añadieron etanol (75 ml) y agua (75 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Se separó el sólido precipitado mediante filtración, se lavó con un disolvente mixto de etanol-agua (1:1), y luego se secó a presión reducida para obtener ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-mesitilpropanoico (26 g) como un cristal.

## Ejemplo 4

A una disolución mixta de (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)propanoato de metilo (250 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) - agua (0,7 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (45 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (1,08 ml), y se añadió agua a la misma, seguido por extracción con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en acetato de etilo (5 ml), y se añadió cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en acetato de etilo, 0,3 ml) al mismo. A la mezcla de reacción se le añadió hexano, seguido por agitación. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración y luego se secó a presión reducida para obtener diclorhidrato de ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)propanoico (215 mg) como un sólido.

## Ejemplo 5

A una disolución de (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de terc-butilo (0,84 g) en dioxano (7,4 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (7,4 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se trituró el residuo obtenido usando diisopropil éter. Se filtró el sólido y luego se secó a presión reducida para obtener diclorhidrato de ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico (0,77 g) como un sólido.

## Ejemplo 6

Se agitó una mezcla de (2S)-2-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(2-naftil)propanoato de metilo (102 mg), ácido (3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (89 mg), hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (160 mg), N,N-diisopropiletilamina (160 µl) y N,N-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (80 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 días adicionales. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 99:1 a 90:10). Se enfrió con hielo una mezcla del aceite obtenido (21 mg), tetrahidrofurano (2 ml), y agua (400 µl), y luego se añadió hidróxido de litio monohidratado (10 mg) a la misma bajo agitación. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió hidróxido de litio monohidratado (10 mg), seguido por agitación adicional a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (0,5 ml), seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 94:6 a 80:20). Al residuo obtenido (13 mg) se le añadieron tetrahidrofurano y cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en dioxano, 100 µl), seguido por concentración a presión reducida. Se trituró el residuo mediante la adición de acetato de etilo y hexano, y se recogió el sólido mediante filtración y luego se secó a 40°C a presión reducida para obtener diclorhidrato de ácido (2S)-2-[(3R,5S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(2-naftil)propanoico (7,2 mg) como un sólido.

## Ejemplo 7

A una disolución mixta de diclorhidrato de ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(4-cloro-2-metilfenil)propanoico (100 mg) en etanol (15 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (contenido en agua del 50%, 100 mg) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de

reacción a temperatura ambiente durante 24 horas bajo una atmósfera de hidrógeno de 4 atm. Después del reemplazo a una atmósfera de argón, se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron tetrahidrofurano (4 ml) y cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en dioxano, 0,5 ml). Se concentró el disolvente a presión reducida, se trituró el residuo obtenido mediante la adición de dietil éter, y luego se recogió el sólido mediante filtración para obtener diclorhidrato de ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-metilfenil)propanoico (93 mg) como un sólido.

#### Ejemplo 8

A una disolución de 3-ambo-(2S,3R)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(4-metilfenil)butanoato de terc-butilo (504 mg) en dioxano (4 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (4 ml), seguido por agitación a 50°C durante 1 hora. Se neutralizó la mezcla de reacción a pH = 7 con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice de ODS (agua:metanol = de 90:10 a 20:80). Se concentró la fracción eluida anteriormente, y se añadieron dioxano (5 ml) y cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en dioxano, 633 µl) a la misma, seguido por concentración a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y hexano, y se recogió el sólido precipitado mediante filtración y luego se secó a presión reducida para obtener diclorhidrato de (2S,3S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(4-metilfenil)butanoato (190 mg, ejemplo 8) como un sólido. Se concentró la última fracción eluida, y se añadieron dioxano (5 ml) y cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en dioxano, 633 µl) a la misma, seguido por concentración a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y hexano, y se recogió el sólido precipitado mediante filtración y luego se secó a presión reducida para obtener diclorhidrato de (2S,3R)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(4-metilfenil)butanoato (33 mg) como un sólido.

#### Ejemplo 87

A una disolución de ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)propanoico (110 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en dioxano, 107 µl), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó a presión reducida para obtener diclorhidrato de ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)propanoico (102 mg) como un sólido.

#### Ejemplo 101

Se agitó una disolución de (2S)-3-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperazin-1-il]propanoato de metilo (23,47 g), carbonato de cesio (47,8 g) y 1-dodecanotiol (35,2 ml) en acetonitrilo (188 ml) a 60°C durante 16 horas y 35 minutos. Se filtraron los materiales insolubles y luego se lavaron con acetonitrilo (281,6 ml). Al filtrado se le añadieron n-heptano (187,8 ml) y agua (70,4 ml), seguido por el ajuste a pH 3,99 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. Se separó la fase acuosa y se lavó cuatro veces con n-heptano (187,8 ml), y luego se añadieron acetato de isopropilo (187,8 ml) y una disolución acuosa de cloruro de sodio al 20% (140,8 ml) a la misma, seguido por el ajuste a pH 9,03 mediante la adición de una disolución acuosa de carbonato de potasio al 20%. Se separó la fase orgánica y se lavó con una disolución acuosa de cloruro de sodio al 20% (140,8 ml) y luego se concentró a presión reducida. Se añadió acetonitrilo (234,7 ml) a la misma, seguido por concentración a presión reducida, y se añadió acetonitrilo (234,7 ml) a la misma de nuevo, seguido por concentración a presión reducida. Se obtuvo (2S)-3-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de metilo como una disolución concentrada en acetonitrilo.

A la disolución concentrada obtenida de (2S)-3-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de metilo en acetonitrilo se le añadió acetonitrilo (211 ml), y se le añadieron ácido (3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-carboxílico (17,65 g), N,N-diisopropiletilamina (20,1 ml), y hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (21,41 g) a la misma a 5°C, seguido por agitación durante 21 horas y 30 minutos. Se añadieron tolueno (234,7 ml) y agua (234,7 ml) a la misma, y luego se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica dos veces con agua (234,7 ml), dos veces con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 5% (234,7 ml), dos veces con una disolución acuosa de cloruro de amonio al 20% (234,7 ml), y una vez con una disolución acuosa de cloruro de sodio al 20% (234,7 ml), y luego se concentró la fase orgánica a presión reducida. A la disolución concentrada se le añadió metanol (234,7 ml), seguido por concentración a presión reducida, y luego se añadió metanol (234,7 ml) a la misma de nuevo, seguido por concentración a presión reducida. Se obtuvo (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)propanoato de metilo como una disolución concentrada en metanol.

A la disolución concentrada obtenida de (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-

il)pirrolidin-3-il]carbonil}-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)propanoato de metilo en metanol se le añadieron metanol (117 ml) y una disolución de hidróxido de litio monohidratado (5,14 g) en agua (47 ml), seguido por agitación a de 23,8°C a 24,3°C durante 12 horas y 40 minutos. Se añadió tolueno (187,8 ml) a la misma, y luego se separó la fase acuosa. Se lavó la fase acuosa 3 veces con tolueno (187,8 ml), y luego se añadió acetato de isopropilo (187,8 ml) a la misma, seguido por el ajuste a pH 6,51 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. Luego, se añadió una disolución acuosa de cloruro de sodio al 20% (117,4 ml) a la misma, y luego se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de isopropilo (187,8 ml), se combinó la fase orgánica obtenida con la fase orgánica previa y luego se concentró a presión reducida. A la disolución concentrada se le añadió etanol (234,7 ml), seguido por concentración de nuevo a presión reducida, y se añadió etanol (234,7 ml) a la misma de nuevo, seguido por concentración a presión reducida. A la disolución concentrada se le añadieron etanol (117,4 ml) y agua (46,9 ml), seguido por disolución y calentamiento, y luego se añadió agua (93,9 ml) a la misma, seguido por agitación a 55°C durante 2 horas y 30 minutos. Se añadió agua (187,8 ml) a la misma, seguido por agitación a de 50°C a 60°C durante 1 hora, enfriamiento hasta 25°C, y agitación durante 18 horas y 55 minutos. Luego, se ajustó la mezcla a pH 6,48 mediante la adición de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M. Se enfrió la mezcla hasta 5°C y se agitó durante 3 horas y 15 minutos, y luego se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con una disolución mixta de etanol y agua, y se secó a presión reducida para obtener ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)propanoico (24,68 g) como un sólido.

A ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)propanoico (22,00 g) se le añadió una disolución mixta de 1-propanol (211,2 ml) y agua (52,8 ml), seguido por calentamiento y disolución. Se retiraron los materiales insolubles mediante filtración, seguido por lavado con una disolución mixta de 1-propanol (8,8 ml) y agua (35,2 ml). Al filtrado se le añadió gota a gota agua (352 ml) a 62°C, y luego se añadieron cristales de siembra a la misma, seguido por agitación a de 61,5°C a 61,9°C durante 37 horas. Se enfrió la mezcla y se agitó a 20°C durante 24 horas, y luego se añadió gota a gota agua (220 ml) a la misma, seguido por agitación a 20°C durante 68 horas y luego agitación a 10°C durante 26 horas. Se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con una disolución mixta de 1-propanol (8,8 ml) y agua (35,2 ml), y se secó a presión reducida para obtener ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)propanoico (20,23 g) como un cristal.

20 (°) = 13,7, 14,7, 16,0, 17,3, 18,4, 19,6, 20,4, 21,0, 21,6, 24,7, 26,1

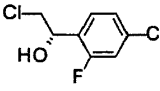
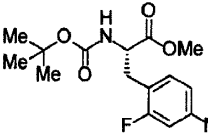
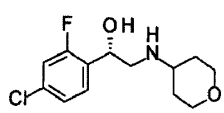
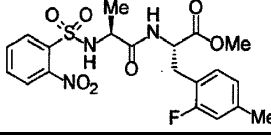
Además, los cristales de siembra usados en el ejemplo 101 pueden obtenerse llevando a cabo el mismo procedimiento sin el uso de cristales de siembra.

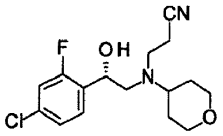
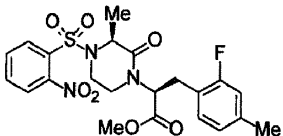
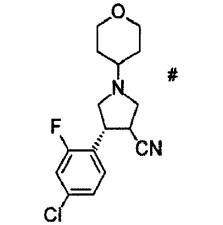
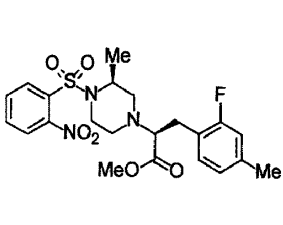
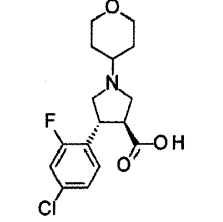
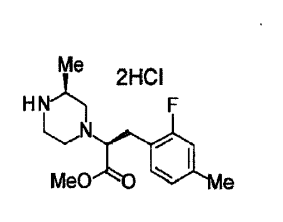
De la misma manera que en los métodos descritos en los ejemplos, se prepararon los compuestos de los ejemplos 9 a 86, 88 a 100 mostrados en las siguientes tablas.

Las estructuras de los compuestos de ejemplo se muestran en las tablas 62 a 71, y los datos fisicoquímicos y los métodos de preparación de los compuestos de ejemplo se muestran en las tablas 72 a 76.

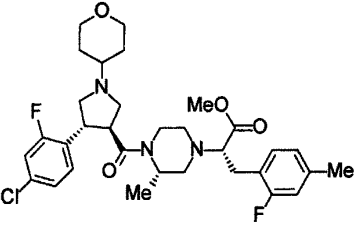
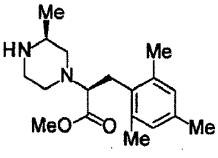
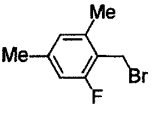
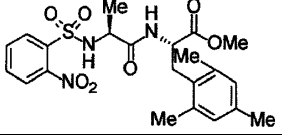
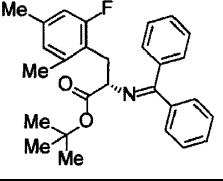
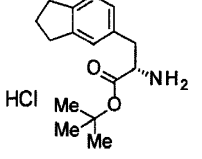
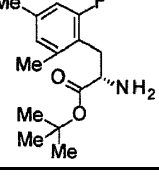
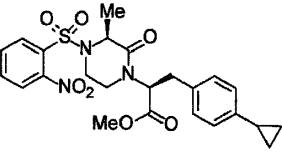
Éstos pueden prepararse fácilmente usando los métodos de preparación tal como se describieron anteriormente, o el método descrito en los ejemplos, métodos evidentes para un experto en la técnica o métodos modificados de los mismos.

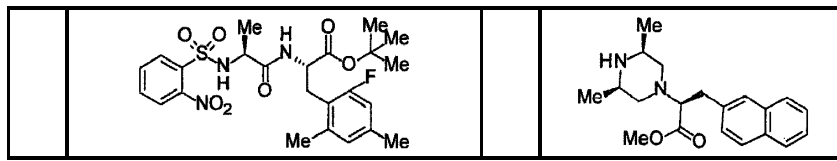
[Tabla 6]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
1		6	
2		7	
3		8	

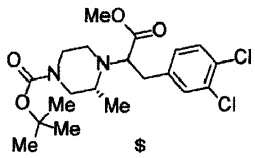
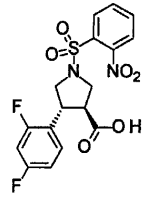
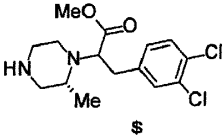
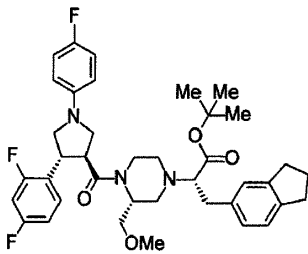
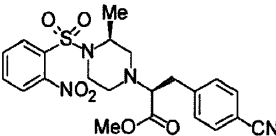
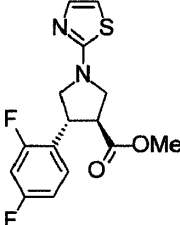
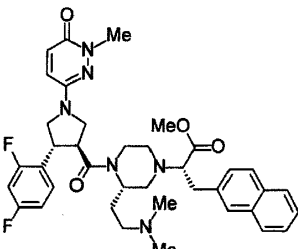
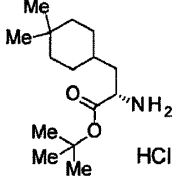
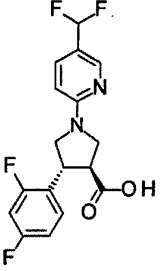
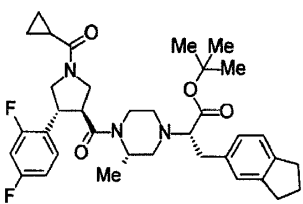
			
4		9	
5		10	

[Tabla 7]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
11		16	
12		17	
13		18	
14		19	
15		20	



[Tabla 8]

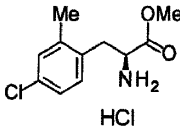
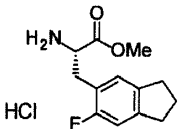
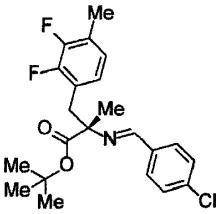
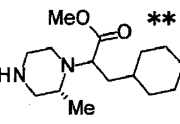
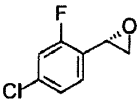
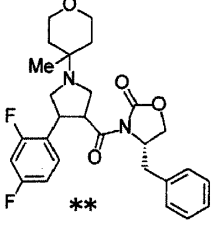
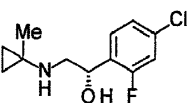
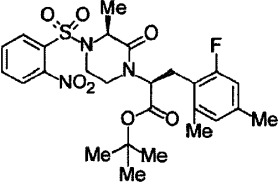
EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
21		26	
22		27	
23		28	
24		29	
25		30	

[Tabla 9]

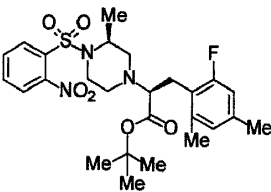
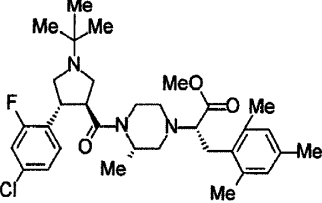
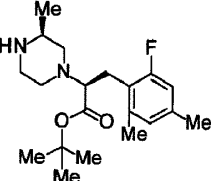
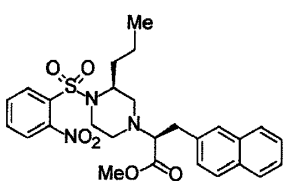
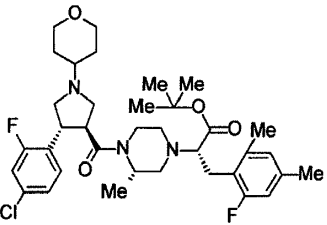
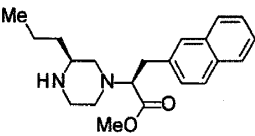
EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
31		36	
32		37	
33		38	
34		39	
35		40	

[Tabla 10]

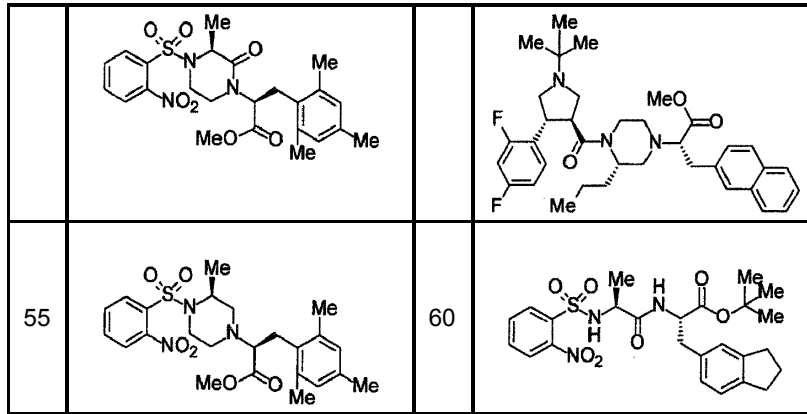
EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
41		46	
42		47	

	 HCl		 HCl
43		48	
44		49	
45		50	

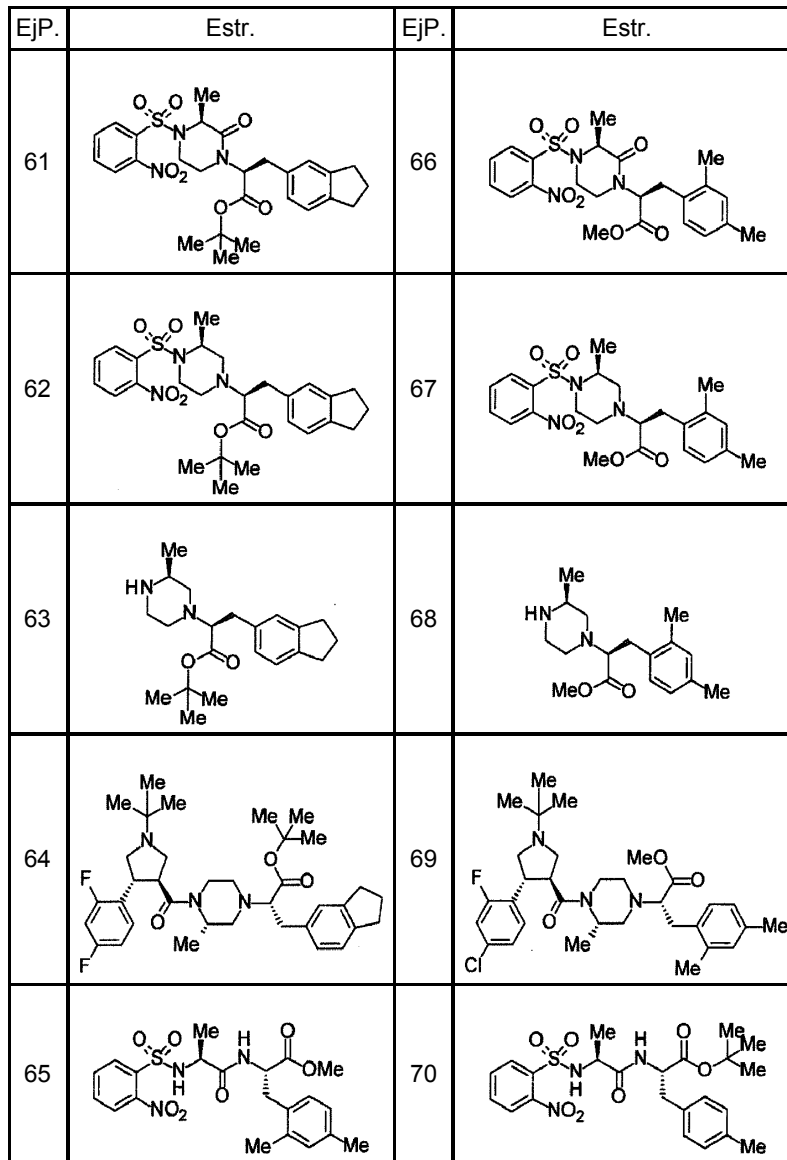
[Tabla 11]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
51		56	
52		57	
53		58	
54		59	

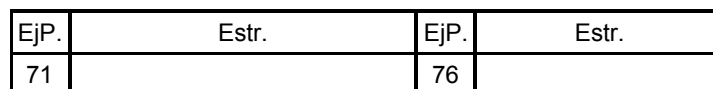




[Tabla 12]



[Tabla 13]



72		77	
73		78	
74		79	
75		80	

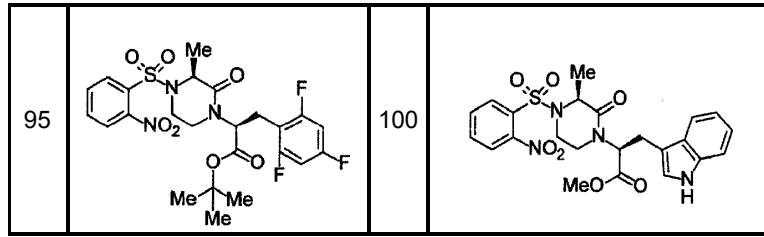
[Tabla 14]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
81		86	
82		87	
83		88	

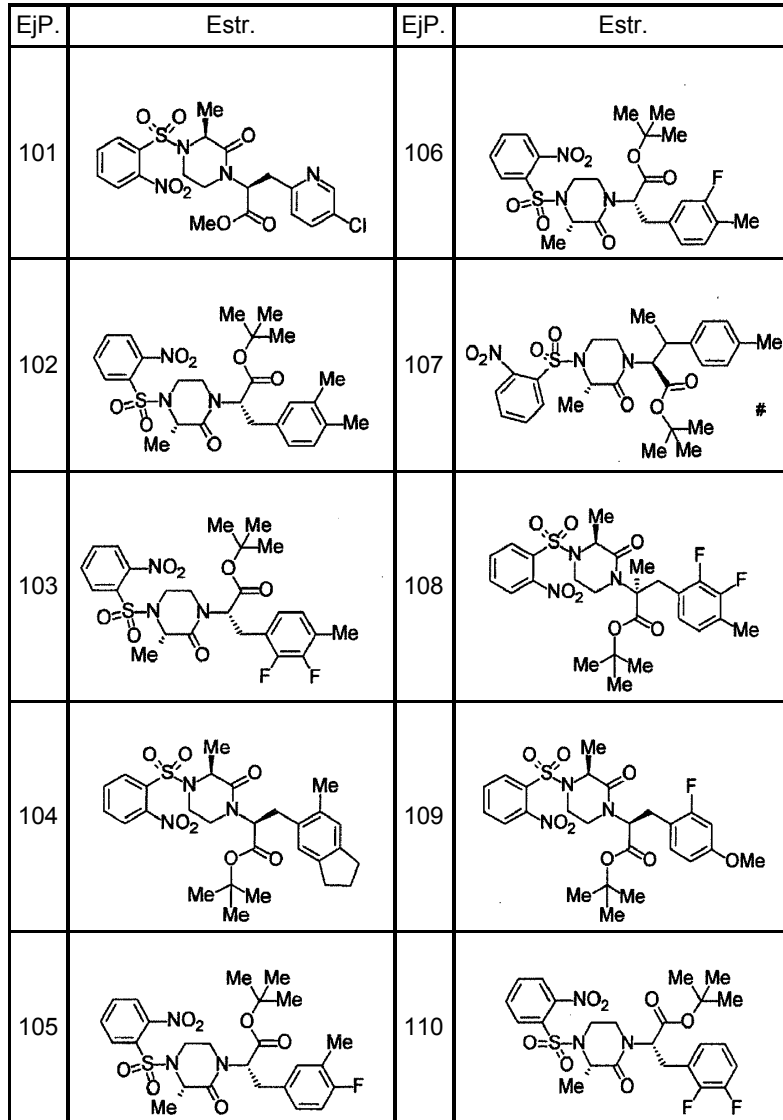
84		89	
85		90	

[Tabla 15]

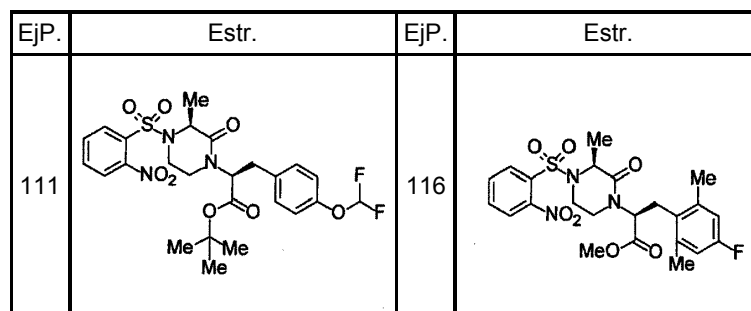
EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
91		96	
92		97	
93		98	
94		99	



[Tabla 16]



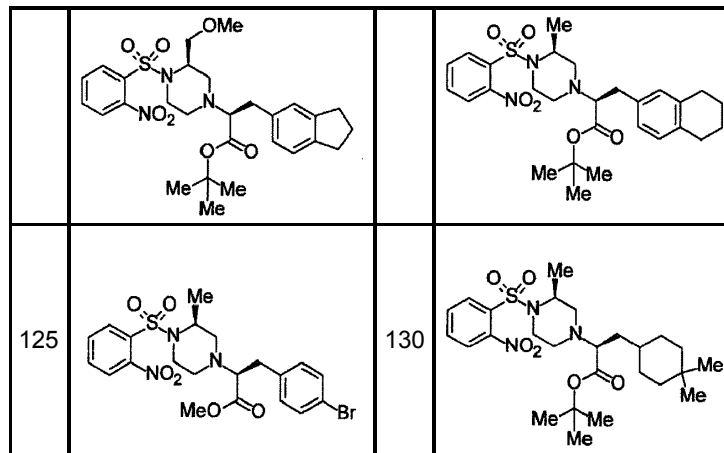
[Tabla 17]



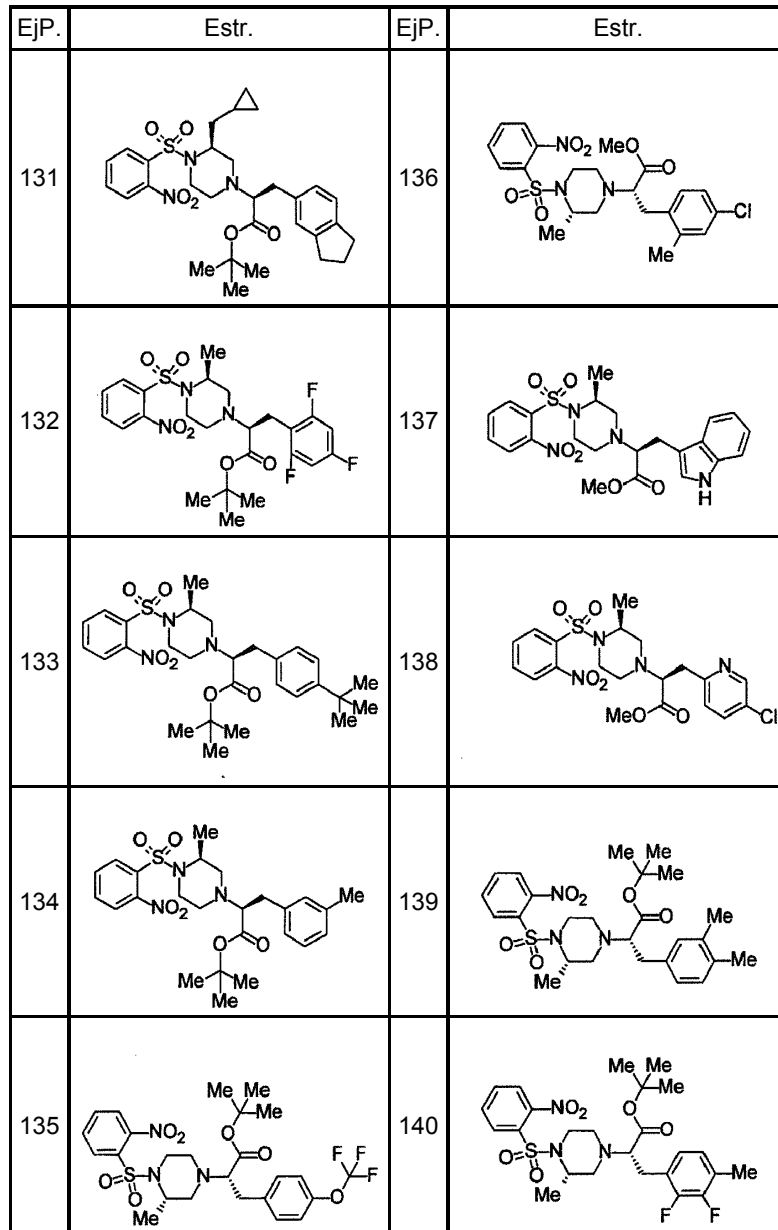
112		117	
113		118	
114		119	
115		120	

[Tabla 18]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
121		126	
122		127	
123		128	
124		129	



[Tabla 19]



[Tabla 20]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
141		146	
142		147	
143		148	
144		149	
145		150	

[Tabla 21]

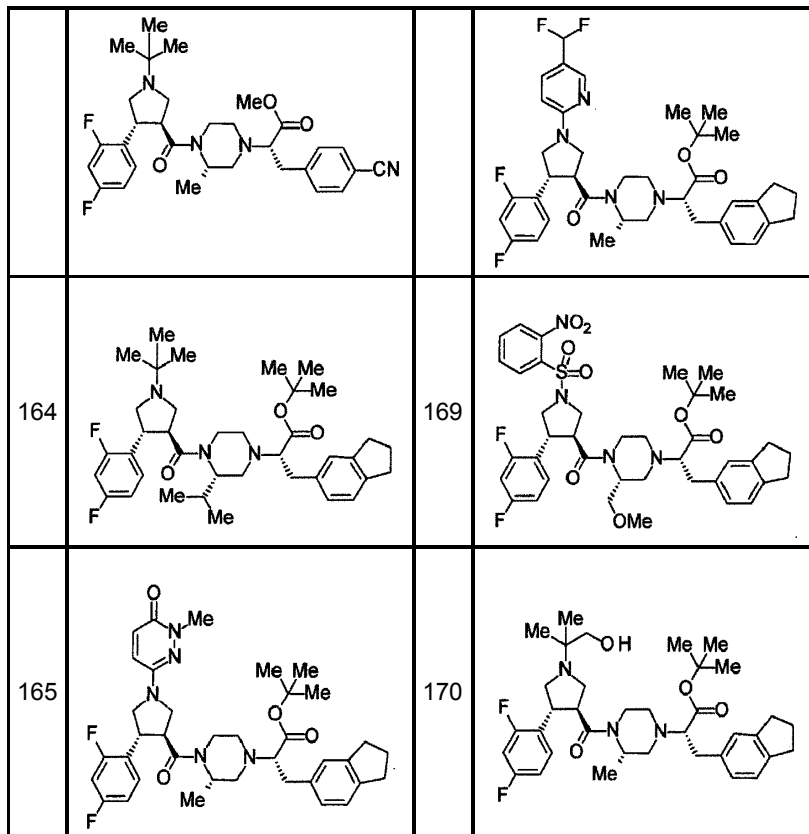
EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
151		156	
152		157	

153		158	
154		159	
155		160	

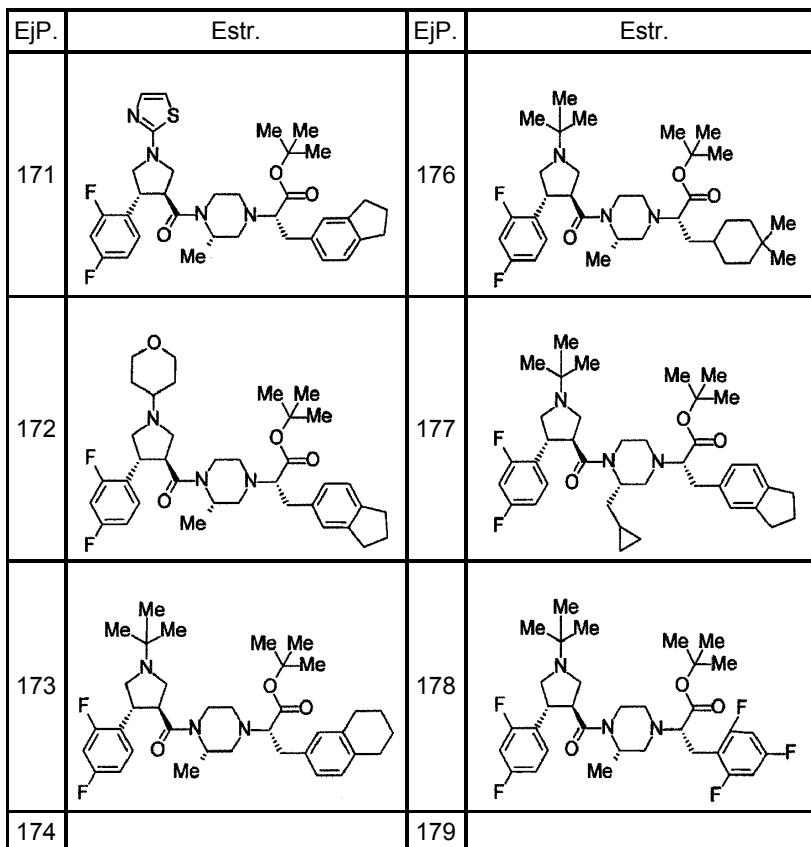
[Tabla 22]

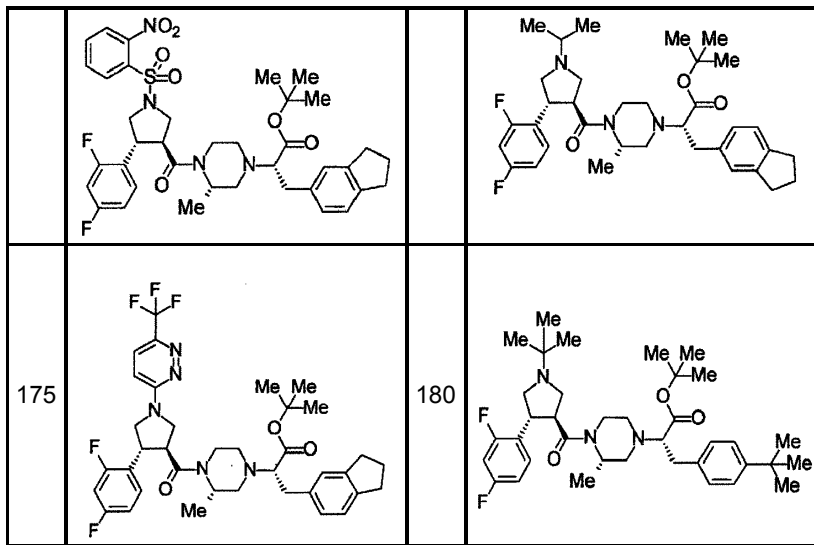
EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
161		166	
162		167	
163		168	



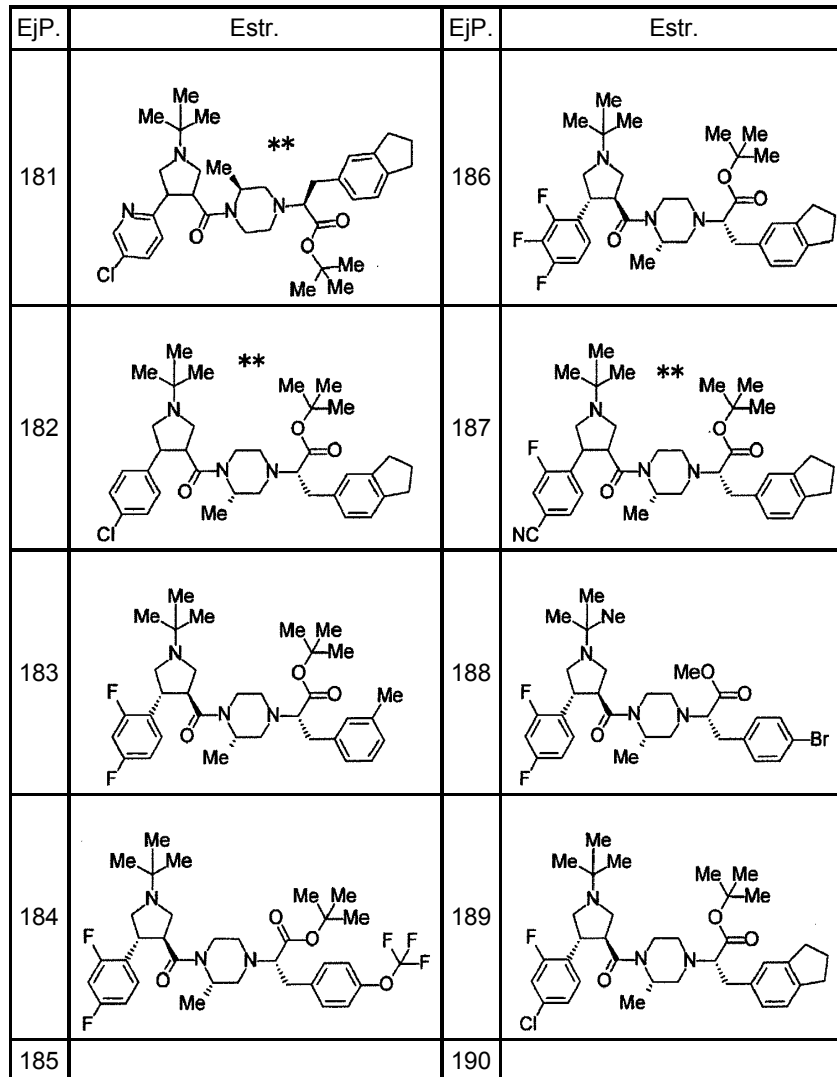


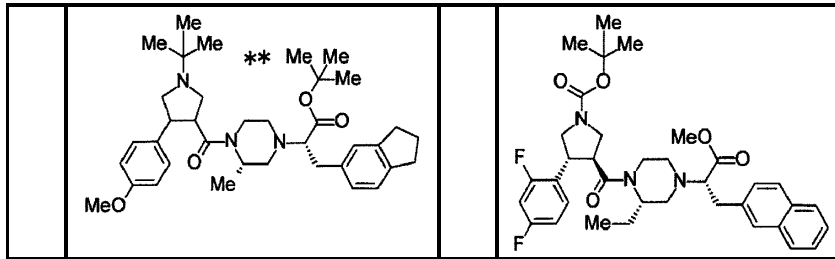
[Tabla 23]





[Tabla 24]





[Tabla 25]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
191		196	
192		197	
193		198	
194		199	
195		200	

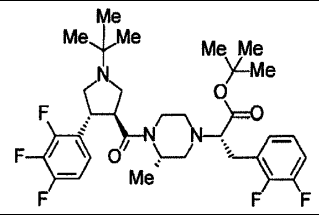
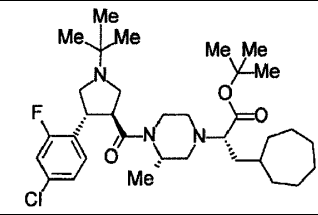
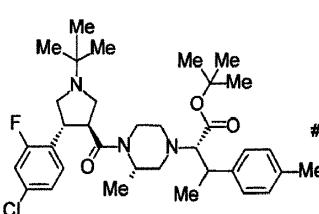
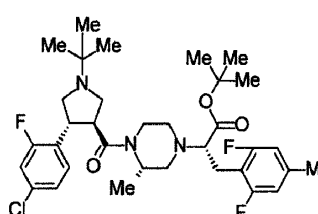
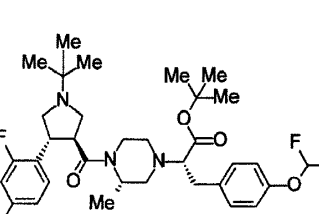
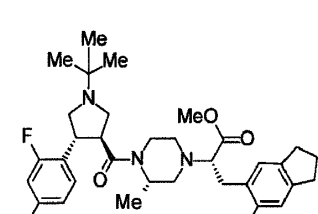
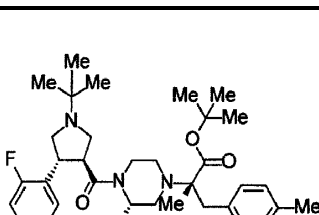
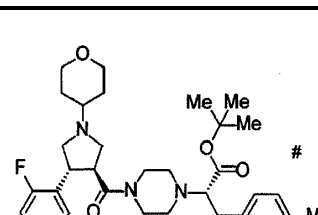
[Tabla 26]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
------	-------	------	-------

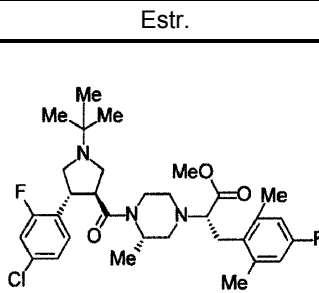
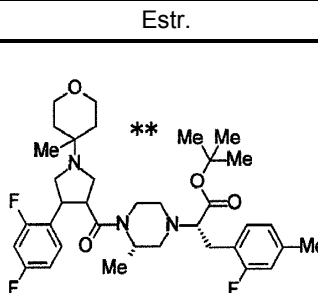
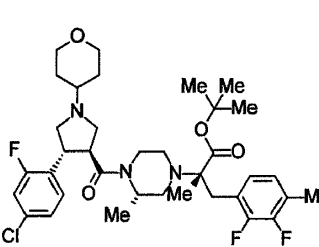
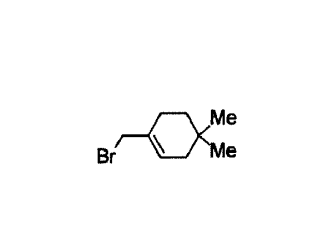
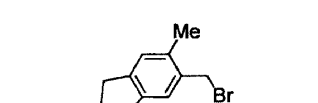
201		206	
202		207	
203		208	
204		209	
205		210	

[Tabla 27]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
211		216	
212		217	

			
213		218	
214		219	
215		220	

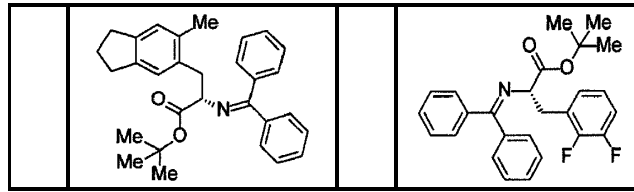
[Tabla 28]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
221		226	
222		227	
223		228	

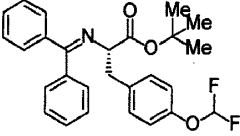
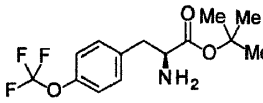
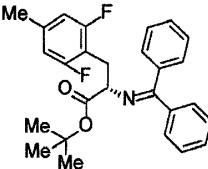
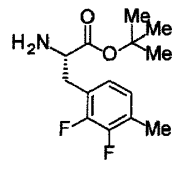
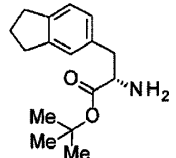
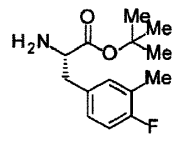
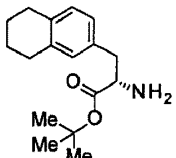
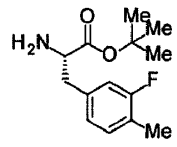
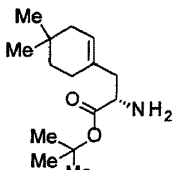
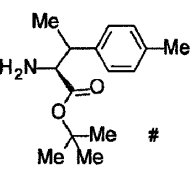
224		229	
225		230	

[Tabla 29]

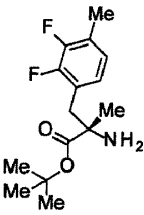
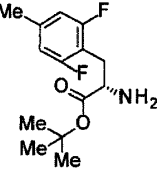
EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
231		236	
232		237	
233		238	
234		239	
235		240	



[Tabla 30]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
241		246	
242		247	
243		248	
244		249	
245		250	

[Tabla 31]

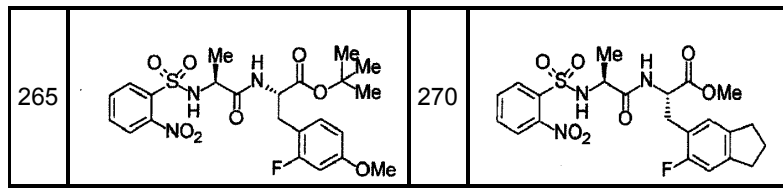
EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
251		256	
252		257	

253		258	
254		259	
255		260	

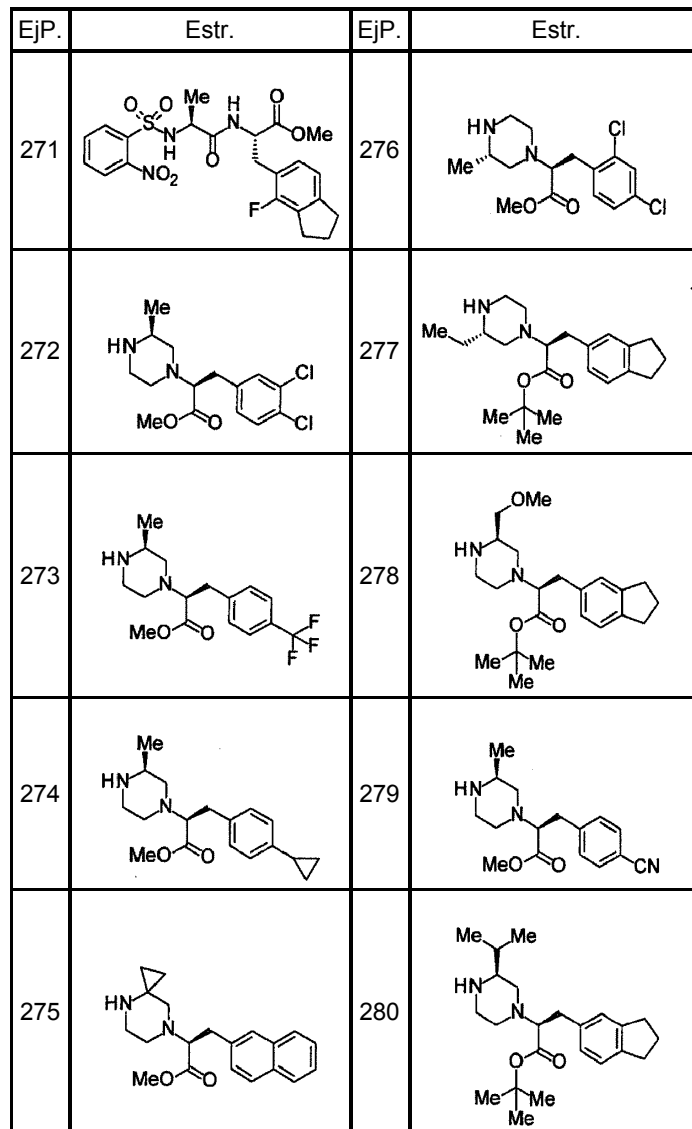
[Tabla 32]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
261		266	
262		267	
263		268	
264		269	

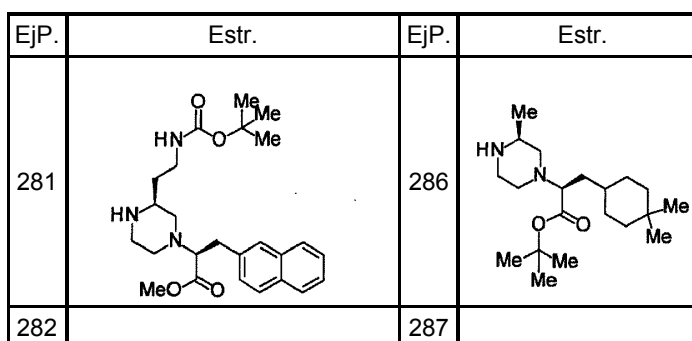




[Tabla 33]



[Tabla 34]



283		288	
284		289	
285		290	

[Tabla 35]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
291		296	
292		297	
293		298	
294		299	

295		300	

[Tabla 36]

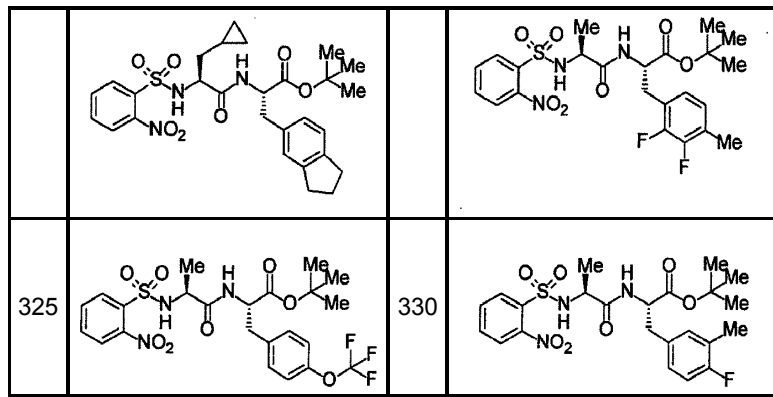
EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
301		306	
302		307	
303		308	
304		309	
305		310	

[Tabla 37]

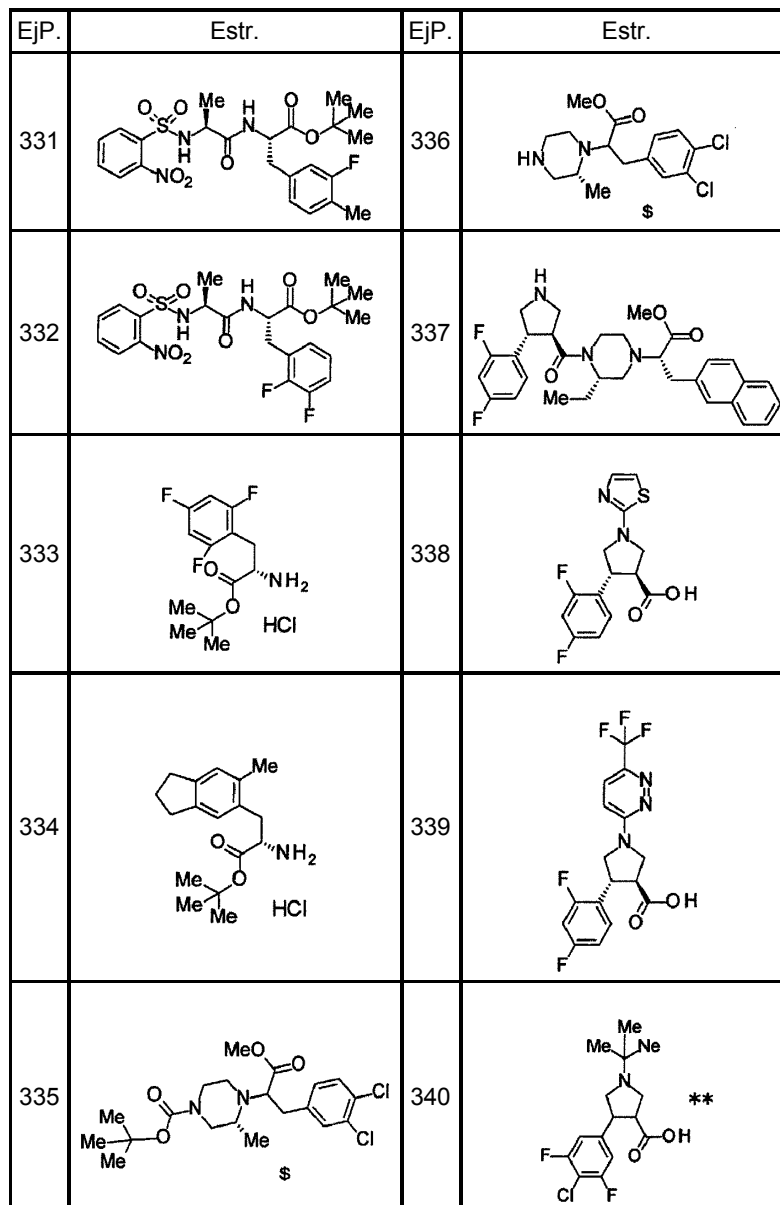
EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
311		316	
312		317	
313		318	
314		319	
315		320	

[Tabla 38]

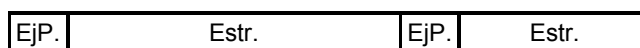
EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
321		326	
322		327	
323		328	
324		329	



[Tabla 39]



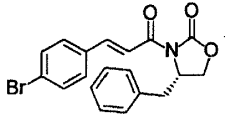
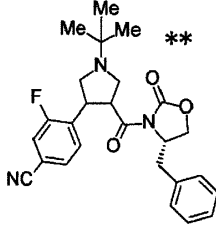
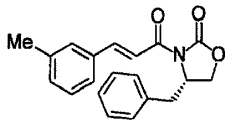
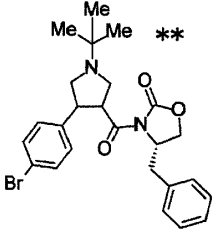
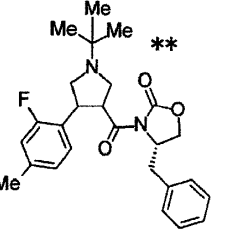
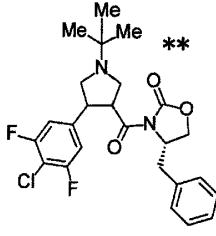
[Tabla 40]



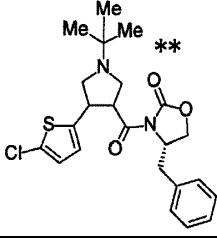
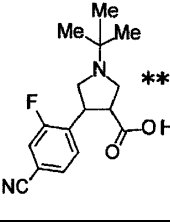
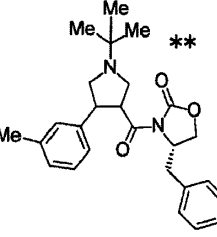
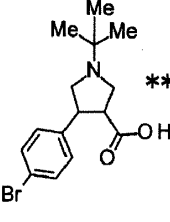
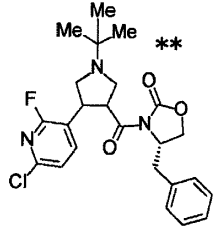
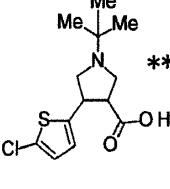
341		346	
342		347	
343		348	
344		349	
345		350	

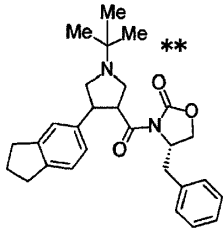
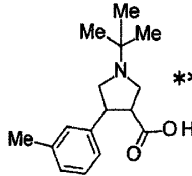
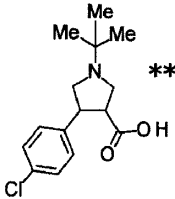
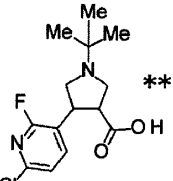
[Tabla 41]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
351		356	
352		357	

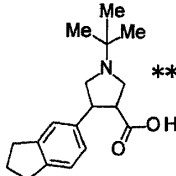
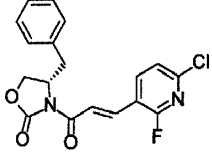

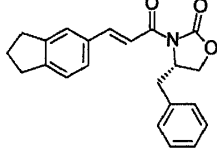
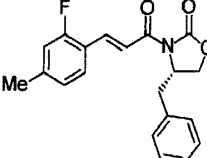
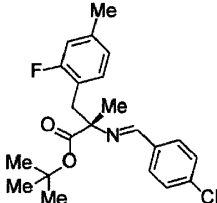
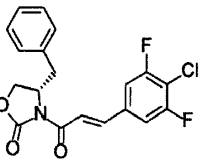
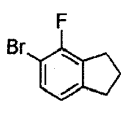
353		358	
354		359	
355		360	

[Tabla 42]

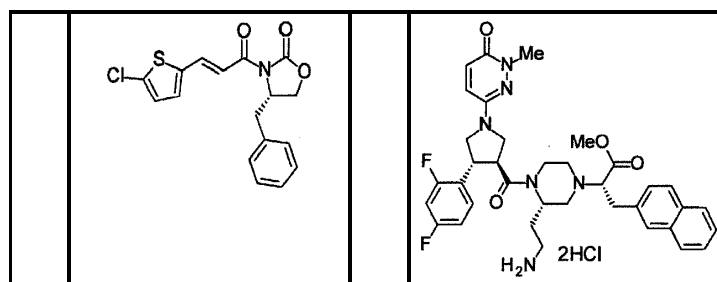
EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
361		366	
362		367	
363		368	

364		369	
365		370	

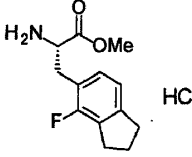
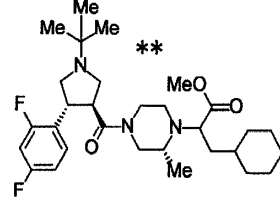
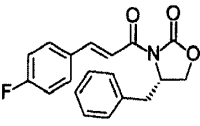
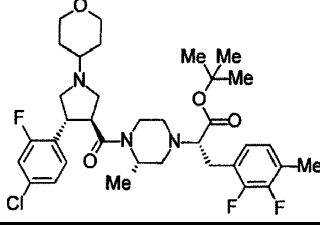
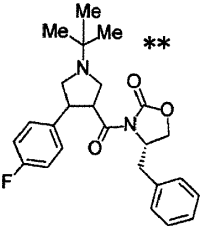
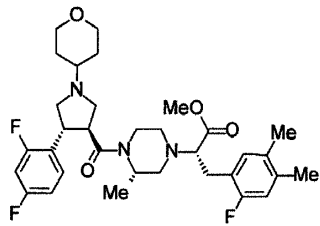
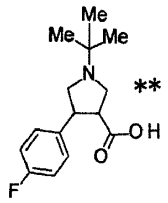
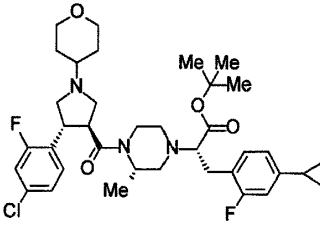
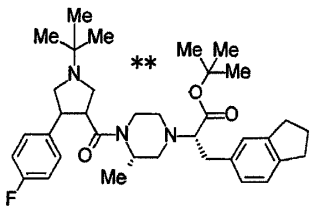
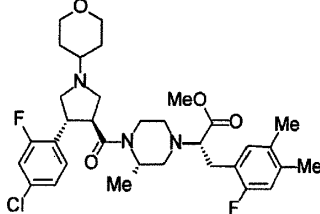
[Tabla 43]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
371		376	
372		377	
373		378	
374		379	
375		380	

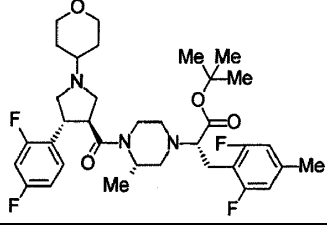
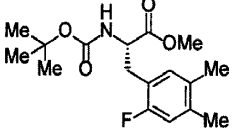
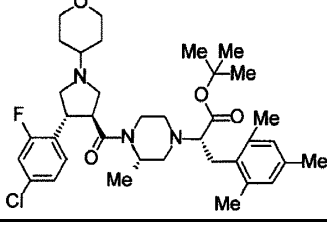
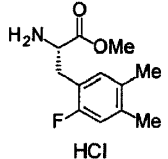
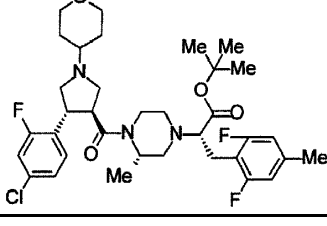
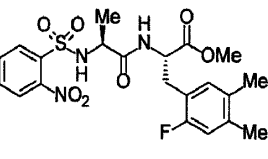
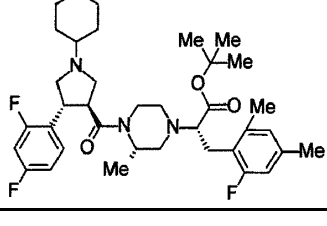
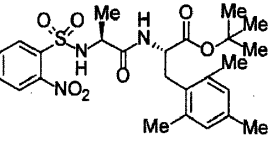
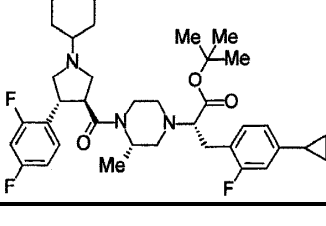
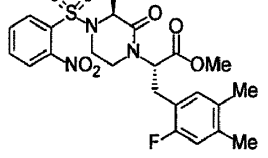




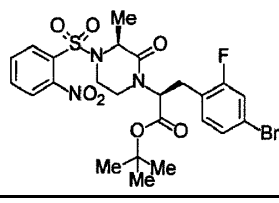
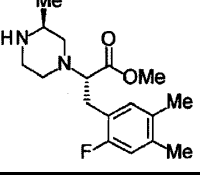
[Tabla 44]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
381		386	
382		387	
383		388	
384		389	
385		390	

[Tabla 45]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
391		396	
392		397	
393		398	
394		399	
395		400	

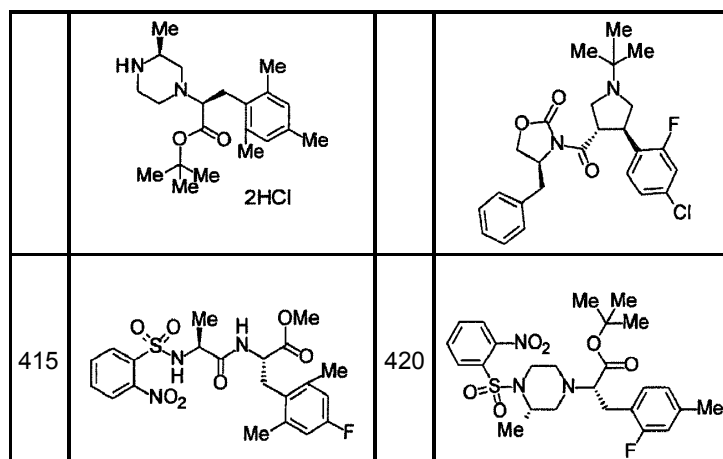
[Tabla 46]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
401		406	
402		407	

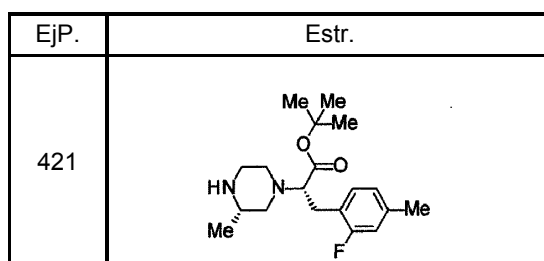
403		408	
404		409	
405		410	

[Tabla 47]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
411		416	
412		417	
413		418	
414		419	



[Tabla 48]



[Tabla 49]

EjP.	PSin.	DAT
1	1	EI: 208
2	2	ESI+: 274
3	3	ESI+: 327
4	4	ESI+: 309
5	5	ESI+: 328
6	6	ESI+: 334 [M+Na] <sup>+</sup>
7	7	APCI/ESI+: 468
8	8	APCI/ESI+: 494
9	9	APCI/ESI+: 480
10	10	APCI/ESI+: 295
11	11	APCI/ESI+: 604
12	12	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,30 (3H, s) 2,38 (3H, s) 4,55 (2H, d, J= 1,2 Hz) 6,73 (1H, d, J= 10,8 Hz) 6,80 (1H, s)
13	13	ESI+: 432
14	14	ESI+: 268
15	15	ESI+: 546 [M+Na] <sup>+</sup>
16	16	ESI+: 305
17	17	ESI-: 476
18	18	ESI+: 262
19	19	ESI+: 502

## ES 2 753 227 T3

20	20	ESI+: 327
21	21	ESI+: 431
22	22	ESI+: 299 [M-OMe]+
23	23	ESI+: 473
24	24	ESI+: 688
25	25	ESI+: 355
26	26	ESI+: 413
27	27	ESI+: 678
28	28	ESI+: 325
29	29	ESI+: 256
30	30	ESI+: 622
31	31	ESI+: 315
32	32	ESI+: 278
33	33	APCI/ESI+: 606
34	34	ESI+: 343

[Tabla 50]

EjP.	PSin.	DAT
35	35	ESI+: 297
36	36	ESI+: 283
37	37	ESI+: 338
38	38	ESI+: 437
39	39	ESI+: 278
40	40	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,23 (3H, d, J= 6,4 Hz) 1,34 (9H, s) 1,94-2,03 (2H, m) 2,50-2,63 (1H, m) 2,76-3,06 (9H, m) 3,14-3,28 (3H, m) 3,34-3,52 (1H, m) 6,95 (1H, d, J= 7,5 Hz) 7,06 (1H, s) 7,12 (1H, d, J= 7,6 Hz)
41	41	APCI/ESI+: 351
42	42	ESI+: 228
43	43	ESI+: 408
44	44	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,75 (1H, dd, J= 5,5, 2,7 Hz) 3,17 (1H, dd, J= 5,7, 4,1 Hz) 4,09 (1H, dd, J= 3,9, 2,7 Hz) 7,06-7,14 (3H, m)
45	45	ESI+: 244
46	46	EI: 214, 216
47	47	ESI+: 238
48	48	ESI+: 269
49	49	ESI+: 485
50	8	ESI+: 572 [M+Na]+
51	9	ESI+: 536
52	16	ESI+: 351
53	11	ESI+: 660

ES 2 753 227 T3

54	8	ESI+: 504
55	9	ESI+: 490
56	11	ESI+: 586
57	9	ESI+: 526
58	16	ESI+: 341
59	11	ESI+: 606
60	17	APCI/ESI-: 516
61	8	ESI+: 544
62	9	APCI/ESI+: 530
63	16	APCI/ESI+: 345
64	11	APCI/ESI+: 610

[Tabla 51]

EjP.	PSin.	DAT
65	17	ESI+: 464
66	8	ESI+: 490
67	9	ESI+: 476
68	16	ESI+: 291
69	11	ESI+: 573
70	15	ESI+: 492
71	8	ESI+: 518
72	9	ESI+: 504
73	16	ESI+: 319
74	11	ESI+: 600
75	11	ESI+: 576
76	3	APCI/ESI+: 297
77	4	APCI/ESI+: 279
78	5	APCI/ESI+: 298
79	6	ESI+: 360 [M+Na] <sup>+</sup>
80	6	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,19-1,42 (9H, m) 2,33 (6H, s) 2,93- 3,09 (2H, m) 3,60-3,77 (3H, a) 4,40- 4,59 (1H, m) 5,00-5,12 (1H, m) 6,72 (2H, d, J= 9,4 Hz)
81	6	ESI+: 360 [M+Na] <sup>+</sup>
82	8	ESI+: 552 [M+Na] <sup>+</sup>
83	8	ESI+: 530
84	8	ESI+: 540
85	8	ESI+: 524
86	8	ESI+: 530
87	8	ESI+: 580 [M+Na] <sup>+</sup>
88	8	ESI+: 574
89	8	ESI+: 594 [M+Na] <sup>+</sup>
90	8	ESI+: 663 [M+Na] <sup>+</sup>

ES 2 753 227 T3

91	8	ESI+: 468
92	8	ESI+: 558
93	8	ESI+: 560 [M+Na]+
94	8	ESI+: 606 [M+Na]+
95	8	ESI+: 580 [M+Na]+
96	8	ESI+: 582 [M+Na]+
97	8	ESI+: 518

[Tabla 52]

EjP.	PSin.	DAT
98	8	ESI+: 610 [M+Na]+
99	8	ESI+: 510
100	8	ESI+: 501
101	8	ESI+: 497
102	8	ESI+: 554 [M+Na]+
103	8	ESI+: 554
104	8	ESI+: 558
105	8	ESI+: 536
106	8	ESI+: 536
107	8	ESI+: 554 [M+Na]+
108	8	ESI+: 590 [M+Na]+
109	8	ESI+: 574 [M+Na]+
110	8	ESI+: 540
111	8	ESI+: 592 [M+Na]+
112	8	ESI+: 572 [M+Na]+
113	8	ESI+: 546 [M+Na]+
114	8	ESI+: 554
115	8	ESI+: 542 [M+Na]+
116	8	APCI/ESI+: 508
117	8	ESI+: 542 [M+Na]+
118	9	ESI+: 516
119	9	ESI+: 516
120	9	ESI+: 488
121	9	ESI+: 510
122	9	ESI+: 516
123	9	ESI+: 544
124	9	ESI+: 560
125	9	ESI+: 526, 528
126	9	ESI+: 558
127	9	ESI+: 627
128	9	ESI+: 454
129	9	ESI+: 544
130	9	ESI+: 524

ES 2 753 227 T3

131	9	ESI+: 570
132	9	ESI+: 544

[Tabla 53]

EjP.	PSin.	DAT
133	9	ESI+: 546
134	9	ESI+: 504
135	9	ESI+: 574
136	9	APCI/ESI+: 496
137	9	ESI+: 487
138	9	ESI+: 483
139	9	ESI+: 518
140	9	ESI+: 540
141	9	ESI+: 544
142	9	ESI+: 522
143	9	ESI+: 522
144	9	ESI+: 518
145	9	ESI+: 554
146	9	ESI+: 538
147	9	ESI+: 526
148	9	ESI+: 556
149	9	ESI+: 536
150	9	ESI+: 510
151	9	ESI+: 540
152	9	ESI+: 506
153	9	APCI/ESI+: 494
154	9	ESI+: 506
155	11	ESI+: 596
156	11	ESI+: 596
157	11	ESI+: 568
158	11	ESI+: 596
159	11	ESI+: 590
160	11	ESI+: 596
161	11	ESI+: 625
162	11	ESI+: 640
163	11	ESI+: 553
164	11	ESI+: 638
165	11	ESI+: 663
166	11	ESI+: 760
167	11	ESI+: 535

[Tabla 54]

EjP.	PSin.	DAT
------	-------	-----



ES 2 753 227 T3

168	11	ESI+: 682
169	11	ESI+: 769
170	11	ESI+: 626
171	11	ESI+: 637
172	11	ESI+: 638
173	11	ESI+: 624
174	11	ESI+: 740
175	11	ESI+: 700
176	11	ESI+: 604
177	11	ESI+: 651
178	11	ESI+: 625
179	11	ESI+: 596
180	11	ESI+: 627
181	11	ESI+: 610
182	11	ESI+: 609
183	11	ESI+: 584
184	11	ESI+: 655
185	11	ESI+: 605
186	11	ESI+: 628
187	11	APCI/ESI+: 617
188	11	ESI+: 606
189	11	ESI+: 626
190	11	ESI+: 636
191	11	ESI+: 652, 654
192	11	ESI+: 645
193	11	ESI+: 576
194	11	ESI+: 567
195	11	ESI+: 563
196	11	APCI/ESI+: 614
197	11	ESI+: 614
198	11	ESI+: 550
199	11	ESI+: 560
200	11	ESI+: 620
201	11	ESI+: 625
202	11	ESI+: 618

[Tabla 55]

EjP.	PSin.	DAT
203	11	ESI+: 618
204	11	ESI+: 636
205	11	ESI+: 588
206	11	ESI+: 654
207	11	ESI+: 627

ES 2 753 227 T3

208	11	ESI+: 598
209	11	ESI+: 650
210	11	ESI+: 624
211	11	ESI+: 634
212	11	ESI+: 624
213	11	ESI+: 614
214	11	ESI+: 652
215	11	ESI+: 616
216	11	ESI+: 644
217	11	ESI+: 606
218	11	ESI+: 636
219	11	ESI+: 586
220	11	ESI+: 642
221	11	APCI/ESI+: 590
222	11	ESI+: 678
223	11	ESI+: 639
224	11	ESI+: 630
225	11	ESI+: 615
226	11	ESI+: 645
227	12	CI +: 203, 205
228	12	CI +: 224, 226 (M+)
229	13	ESI+: 426
230	13	ESI+: 440
231	13	ESI+: 418
232	13	ESI+: 440
233	13	APCI/ESI+: 470
234	13	ESI+: 436
235	13	ESI+: 440
236	13	ESI+: 418
237	13	ESI+:418

[Tabla 56]

EjP.	PSin.	DAT
238	13	ESI+: 414
239	13	ESI+: 434
240	13	ESI+: 422
241	13	ESI+: 452
242	13	ESI+: 436
243	14	ESI+: 262
244	14	ESI+: 276
245	14	ESI+: 254
246	14	ESI+: 306
247	14	ESI+: 272

ES 2 753 227 T3

248	14	ESI+: 254
249	14	ESI+: 254
250	14	ESI+: 250
251	14	ESI+: 286
252	14	ESI+: 270
253	14	ESI+: 258
254	14	ESI+: 288
255	14	ESI+: 268
256	14	ESI+: 294 [M+Na]+
257	17	ESI+: 637 [M+Na]+
258	15	ESI-: 530
259	15	ESI+: 556 [M+Na]+
260	15	ESI+: 492
261	15	ESI+: 471
262	15	ESI+: 554 [M+Na]+
263	15	ESI+: 528 [M+Na]+
264	15	ESI+: 564 [M+Na]+
265	15	ESI-: 524
266	15	ESI+: 566 [M+Na]+
267	15	ESI+: 546 [M+Na]+
268	15	ESI+: 520 [M+Na]+
269	15	ESI+: 550 [M+Na]+
270	15	ESI+: 516 [M+Na]+
271	15	ESI+: 494
272	16	ESI+: 331

[Tabla 57]

EjP.	PSin.	DAT
273	16	ESI+: 331
274	16	ESI+: 303
275	16	ESI+:325
276	16	ESI+: 331
277	16	ESI+: 359
278	16	ESI+: 375
279	16	ESI+: 288
280	16	ESI+: 373
281	16	ESI+: 442
282	16	ESI+: 269
283	16	ESI+: 584
284	16	ESI+: 359
285	16	ESI+: 554
286	16	ESI+: 339
287	16	ESI+: 385

ES 2 753 227 T3

288	16	ESI+: 359
289	16	ESI+: 361
290	16	ESI+: 319
291	16	ESI+: 389
292	16	ESI+: 341
293	16	ESI+: 311
294	16	ESI+: 302
295	16	ESI+: 298
296	16	ESI+: 333
297	16	APCI/ESI+: 295
298	16	ESI+: 355
299	16	ESI+: 359
300	16	ESI+: 337
301	16	ESI+: 337
302	16	ESI+: 333
303	16	ESI+: 369
304	16	ESI+: 353
305	16	ESI+: 341
306	16	ESI+: 371
307	16	ESI+: 351

[Tabla 58]

EjP.	PSin.	DAT
308	16	ESI+: 325
309	16	ESI+: 355
310	16	ESI+: 321
311	16	APCI/ESI+: 309
312	16	ESI+: 321
313	17	ESI+:504
314	17	ESI+: 504
315	17	ESI-: 514
316	15	ESI+: 498
317	17	ESI+:504
318	17	ESI+: 532
319	17	ESI+: 570 [M+Na]+
320	17	ESI-: 544
321	17	ESI+:442
322	17	ESI+: 554 [M+Na]+
323	17	ESI-: 510
324	17	ESI-: 557
325	17	ESI+: 584 [M+Na]+
326	17	APCI/ESI+: 484
327	17	ESI+: 475

## ES 2 753 227 T3

328	17	ESI+: 528 [M+Na] <sup>+</sup>
329	17	ESI+: 550 [M+Na] <sup>+</sup>
330	17	ESI+: 532 [M+Na] <sup>+</sup>
331	17	ESI+: 532 [M+Na] <sup>+</sup>
332	17	ESI+: 536 [M+Na] <sup>+</sup>
333	18	ESI+: 276
334	18	ESI+: 276
335	21	ESI+: 431
336	22	ESI+: 331
337	22	ESI+: 536
338	26	ESI+: 311
339	26	ESI+: 374
340	26	ESI+: 318
341	28	ESI+: 388
342	30	ESI+: 578

[Tabla 59]

EjP.	PSin.	DAT
343	31	ESI+: 287
344	31	ESI+: 305
345	31	ESI+: 426 [M+Na] <sup>+</sup>
346	31	ESI+: 427
347	32	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,43 (9H, s) 2,33 (3H, s) 3,22 (1H, dd, J= 14,4, 6,4 Hz) 3,30 (1H, dd, J= 14,4, 5,6 Hz) 4,28 (1H, t, J= 6,2 Hz) 7,02-7,07 (2H, m) 7,11 (1H, d, J= 7,6 Hz) 7,20-7,27 (1H, m)
348	32	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,34 (9H, s) 2,19 (6H, s) 2,86- 3,03 (2H, m) 4,00-4,06 (1H, m) 6,95 (1H, dd, J= 7,4, 1,6 Hz) 6,98-7,02 (1H, m) 7,09 (1H, d, J= 7,4 Hz)
349	32	ESI+: 242
350	35	ESI+:294
351	35	ESI+: 332
352	37	ESI+: 342
353	37	ESI+: 386, 388
354	37	ESI+: 322
355	38	ESI+: 439
356	38	ESI+: 442
357	38	ESI+: 441
358	38	APCI/ESI+: 450
359	38	ESI+: 485, 487
360	38	ESI+: 477
361	38	APCI/ESI+: 447

ES 2 753 227 T3

362	38	ESI+: 421
363	38	APCI/ESI+: 460
364	38	ESI+: 447
365	39	ESI+: 282
366	39	APCI/ESI+: 291
367	39	ESI+: 326, 328
368	39	APCI/ESI+: 288
369	39	ESI+: 262
370	39	ESI+: 301
371	39	ESI+: 288
372	39	ESI+: 326

[Tabla 60]

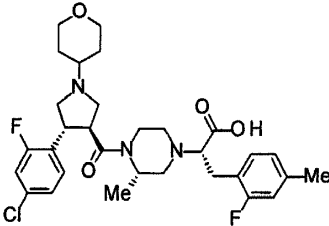
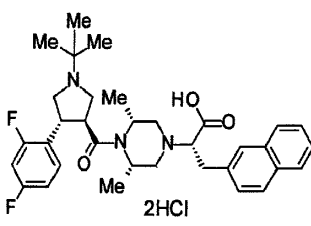
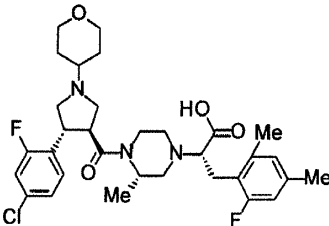
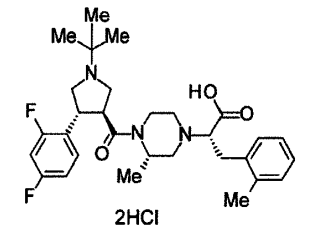
EjP.	PSin.	DAT
373	41	ESI+: 340
374	41	ESI+: 400 [M+Na] <sup>+</sup>
375	41	APCI/ESI+: 348
376	41	APCI/ESI+: 361
377	41	ESI+: 348
378	43	ESI+: 390
379	46	EI: 214, 216
380	47	ESI+: 659
381	47	ESI+: 238
382	37	ESI+: 326
383	38	ESI+: 425
384	39	ESI+: 266
385	11	ESI+: 593
386	11	ESI+: 534
387	11	ESI+: 664
388	11	ESI+: 603
389	11	APCI/ESI+: 672
390	11	ESI+: 618
391	11	ESI+: 649
392	11	ESI+: 656
393	11	ESI+: 664
394	11	ESI+: 644
395	11	ESI+: 656
396	6	ESI+: 348 [M+Na] <sup>+</sup>
397	47	ESI+: 226
398	15	ESI+: 504 [M+Na] <sup>+</sup>
399	15	ESI+: 542 [M+Na] <sup>+</sup>
400	8	ESI+: 530 [M+Na] <sup>+</sup>
401	8	ESI+: 622, 624 [M+Na] <sup>+</sup>

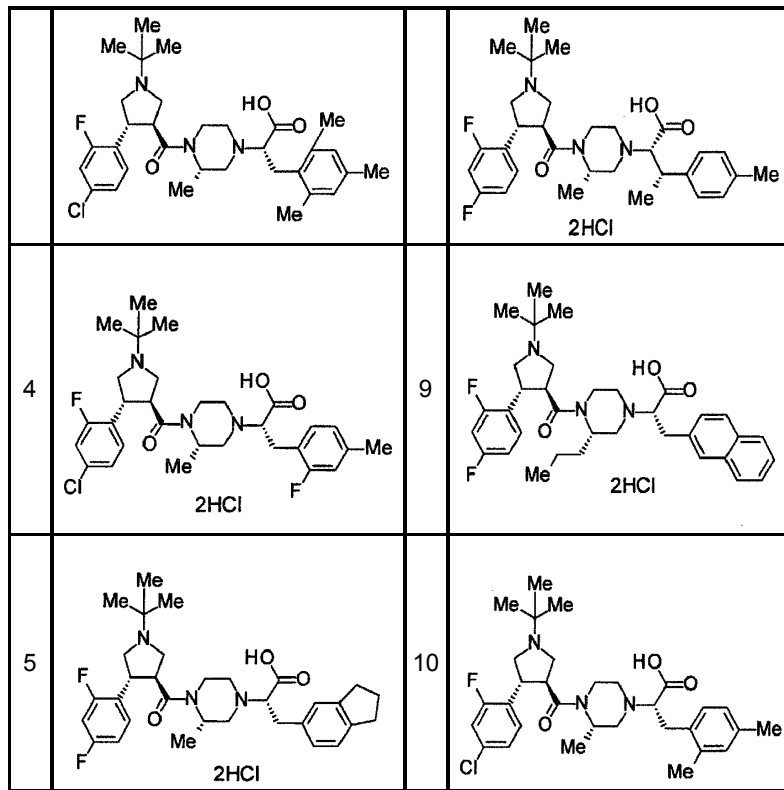
402	8	ESI+: 546
403	9	ESI+: 494
404	9	ESI+: 548
405	9	ESI+: 532
406	16	ESI+: 309
407	16	ESI+: 363

[Tabla 61]

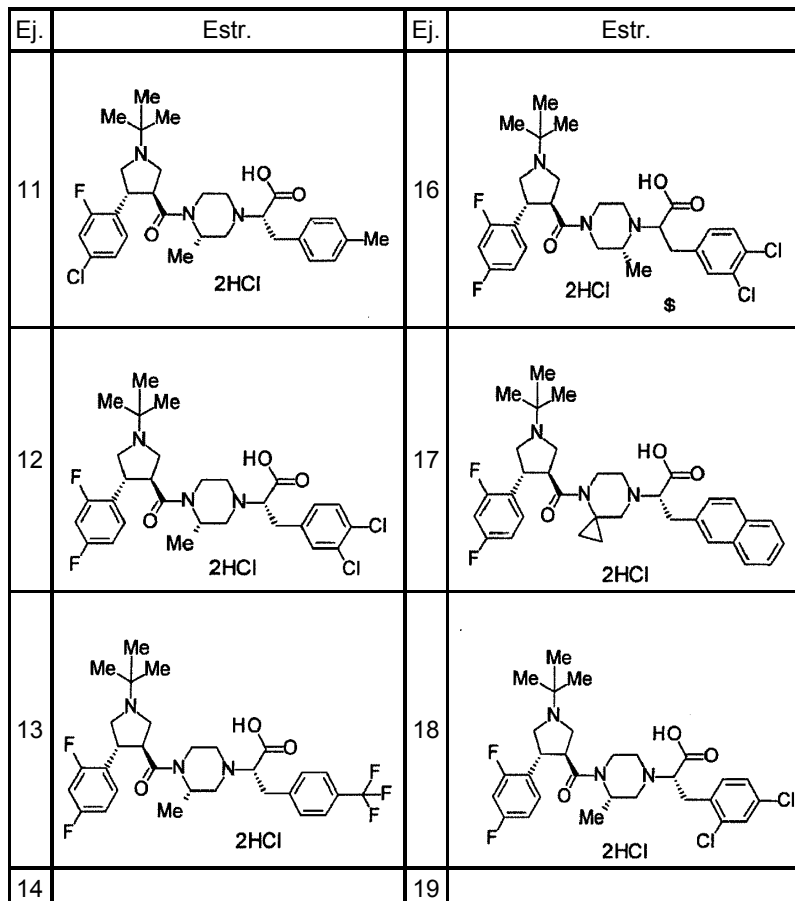
EjP.	PSin.	DAT
408	13	ESI+: 482, 484
409	13	ESI+: 428
410	14	ESI+: 318, 320
411	14	ESI+: 264
412	17	ESI+: 596, 598 [M+Na] <sup>+</sup>
413	19	ESI+: 562
414	10	ESI+: 347
415	7	APCI/ESI+: 482
416	416	ESI+: 300
417	417	ESI+: 558 [M+Na] <sup>+</sup>
418	37	ESI+: 360
419	38	ESI+: 459
420	9	ESI+: 522
421	16	ESI+: 337

[Tabla 62]

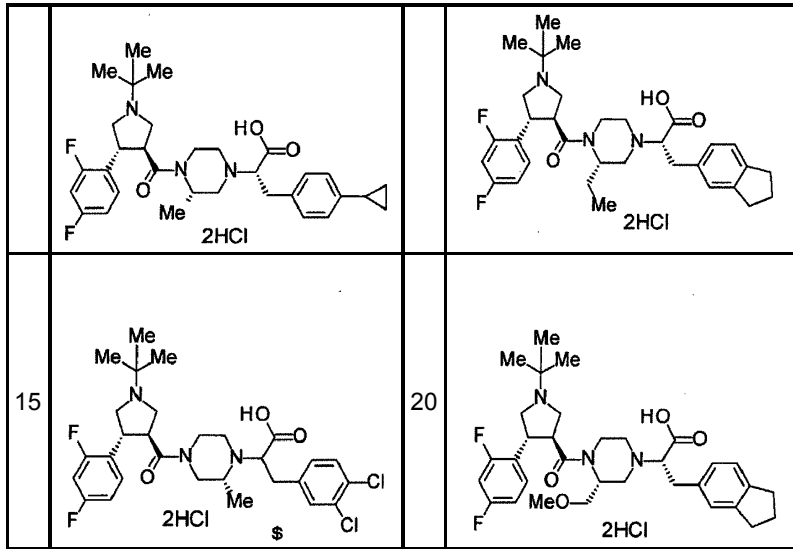
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
1		6	
2		7	
3		8	



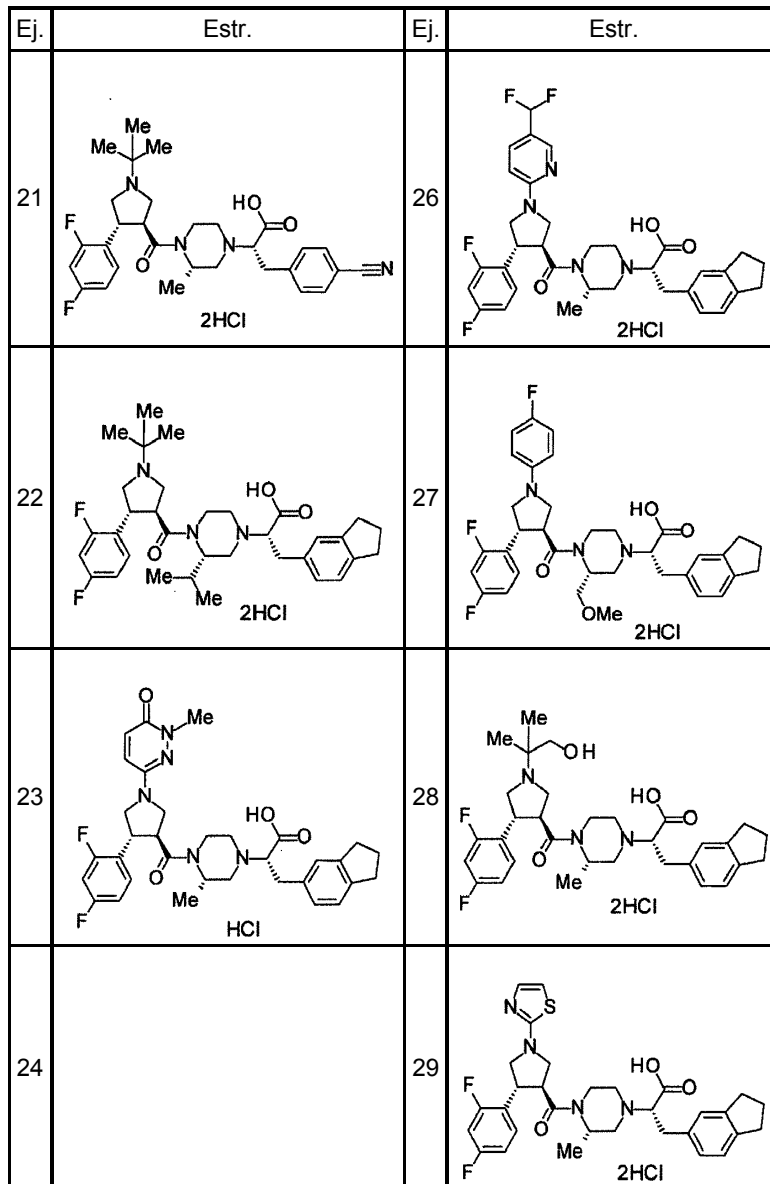
[Tabla 63]



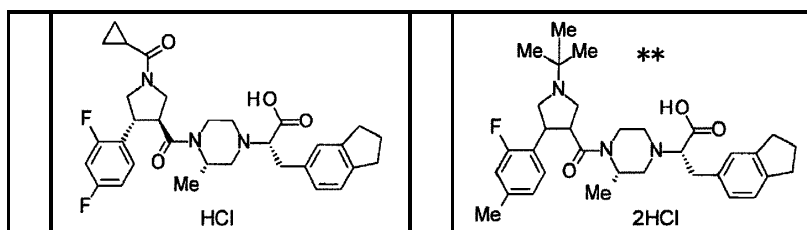




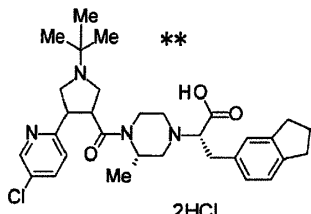
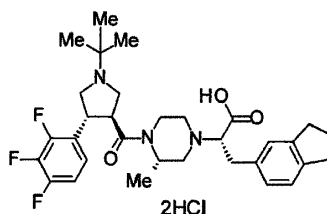
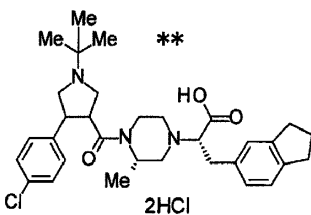
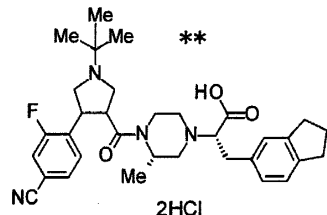
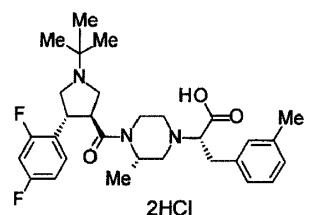
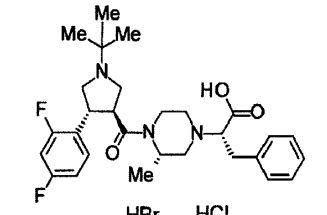
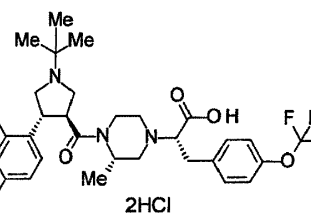
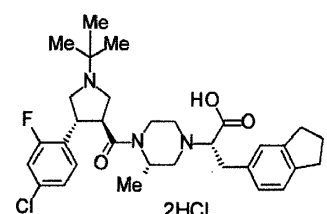
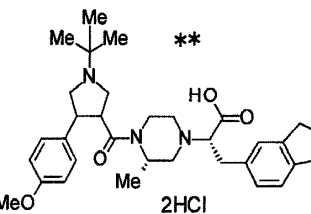
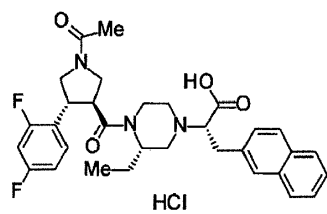
[Tabla 64]







[Tabla 66]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
41	 <p>2HCl</p>	46	 <p>2HCl</p>
42	 <p>2HCl</p>	47	 <p>2HCl</p>
43	 <p>2HCl</p>	48	 <p>HBr HCl</p>
44	 <p>2HCl</p>	49	 <p>2HCl</p>
45	 <p>2HCl</p>	50	 <p>HCl</p>

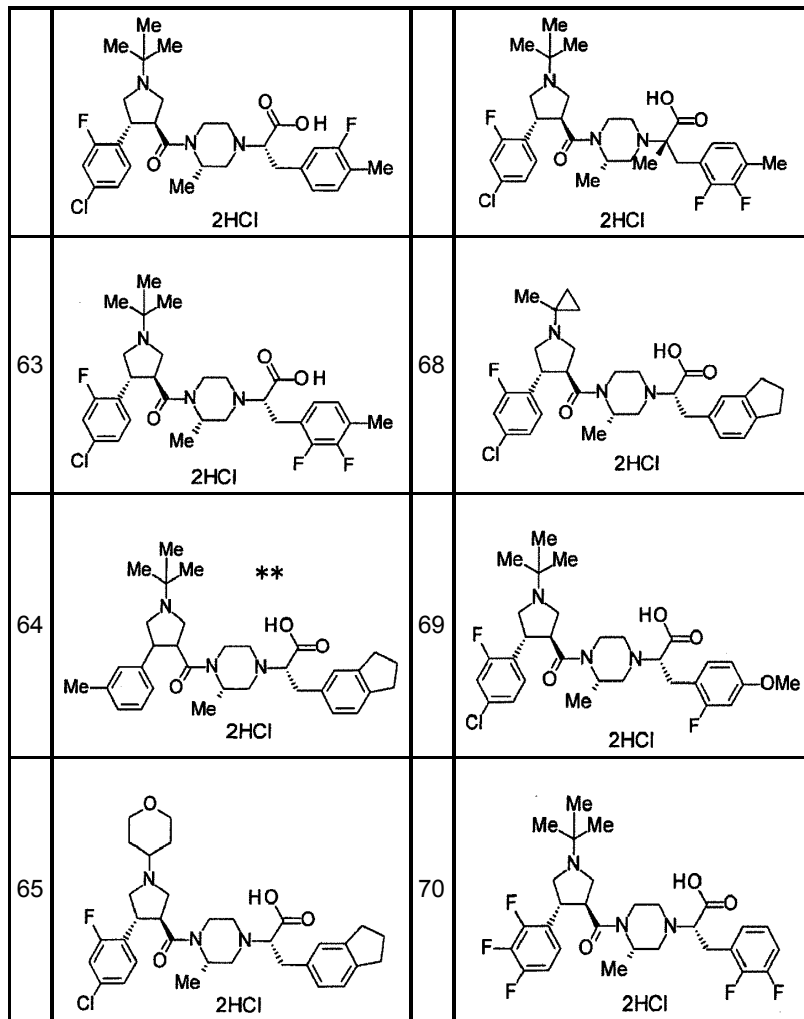
[Tabla 67]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
51		56	

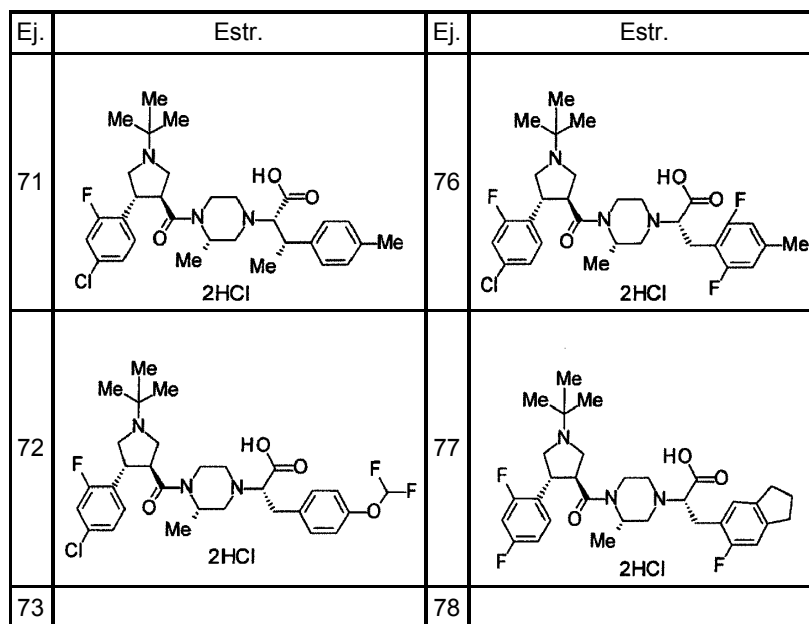
52		57	
53		58	
54		59	
55		60	

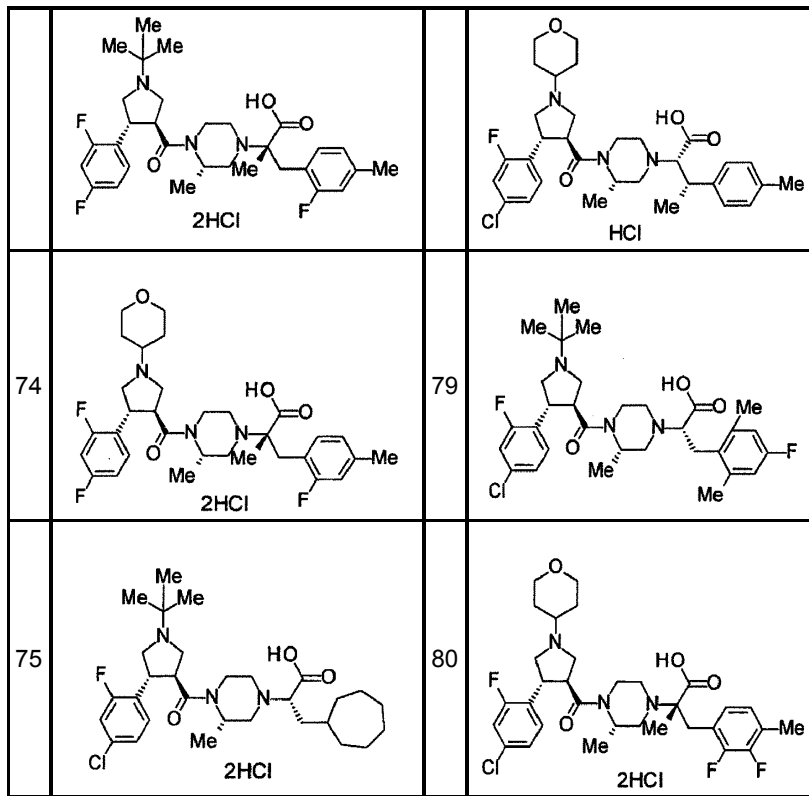
[Tabla 68]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
61		66	
62		67	

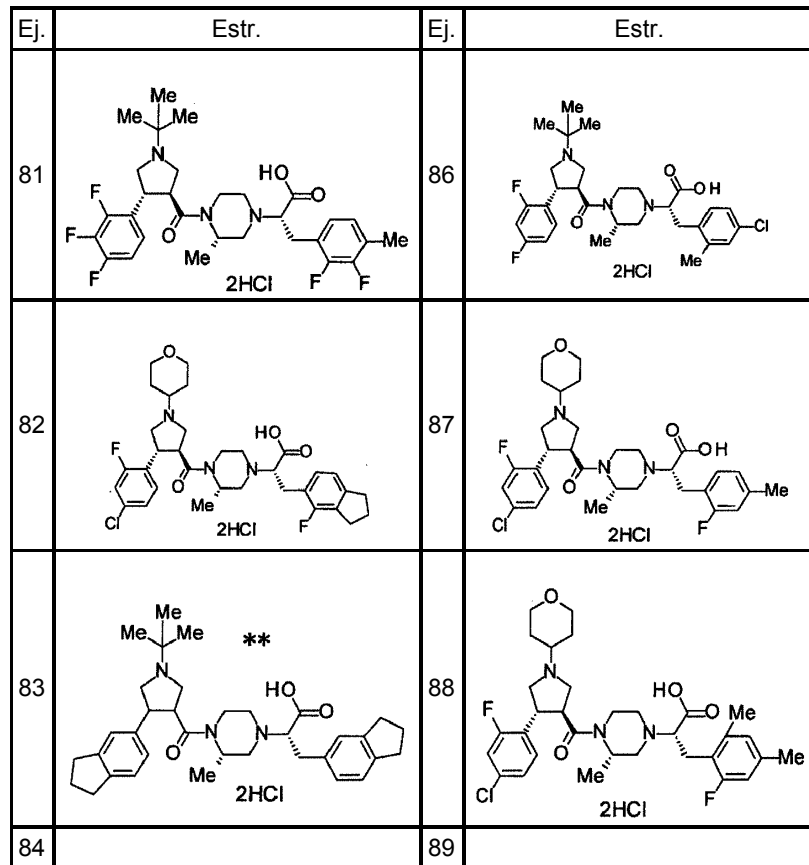


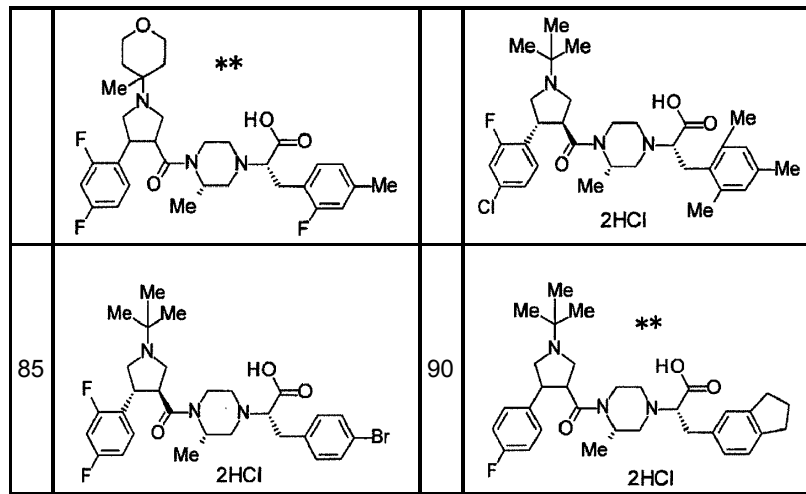
[Tabla 69]



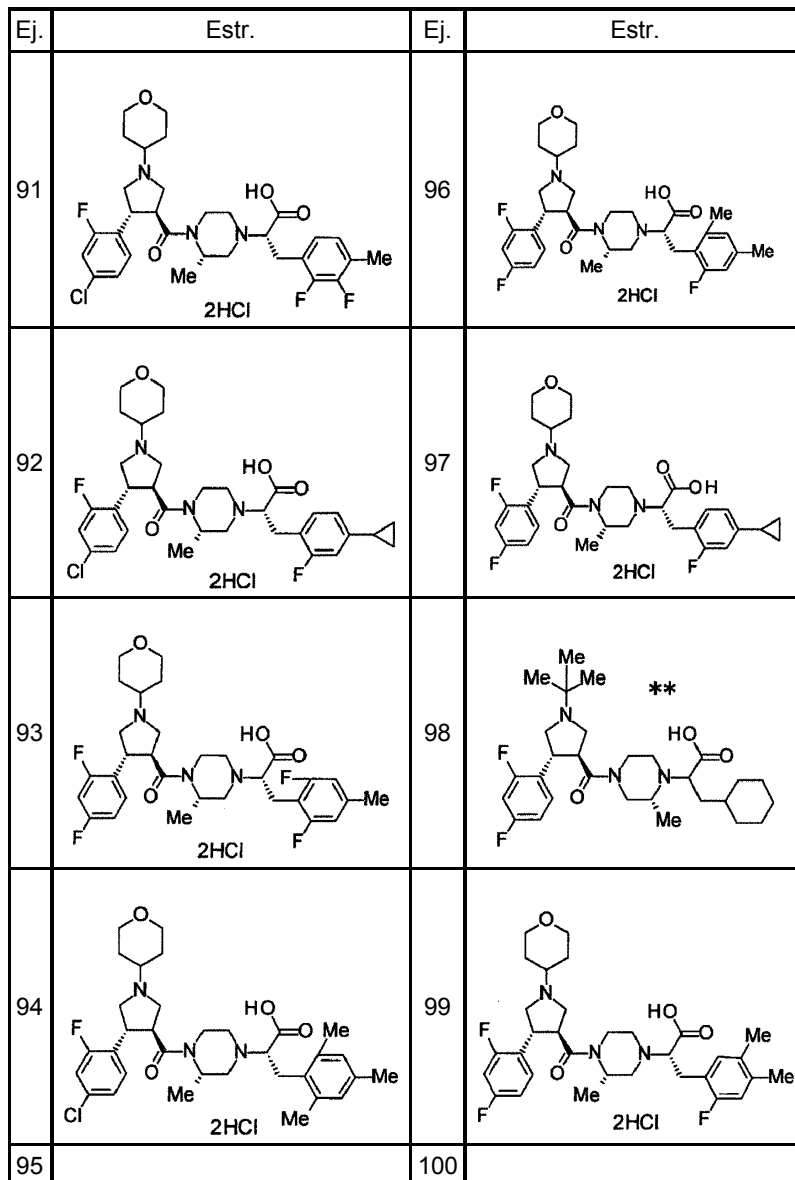


[Tabla 70]





[Tabla 71]







ES 2 753 227 T3

4	4	ESI+: 562  <sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, piridina-d5, 90°C) δ ppm 0,84-1,15 (3H, sa), 1,40 (9H, m) 2,18 (3H, s) 2,38-2,51 (1H, m) 2,53-2,68 (1 H, m) 2,77-2,90 (1 H, m) 2,91-3,03 (1 H, m) 3,08-3,16 (1H, m) 3,16-3,24 (1H, m) 3,57-3,71 (3H, m) 3,71-3,79 (1H, m) 3,85 (1H, dd, J= 10,4, 6,4 Hz) 4,25-4,33 (1H, m) 4,34-4,46 (1H, m) 6,82-6,88 (2H, m) 7,10-7,23 (3H, m) 8,08-8,18 (1H, m)
5	5	ESI+: 554  <sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, piridina-d5, 90°C) δ ppm 1,08 (3H, sa) 1,40 (9H, s) 1,84-1,95 (2H, m) 2,38-2,56 (1H, m) 2,59-2,80 (5H, m) 2,80-2,92 (1H, m) 2,93-3,06 (2H, m) 3,20-3,26 (1H, m) 3,57-3,78 (4H, m) 3,82-3,91 (1H, m) 4,23-4,33 (1H, m) 4,34-4,45 (1H, m) 6,83-6,97 (2H, m) 7,09-7,14 (2H, m) 7,18 (1H, s) 8,09-8,26 (1H, m)
6	6	ESI+: 578

[Tabla 73]

Ej.	Sin.	DAT
7	7	ESI+: 528
8	8	ESI+: 542
9	4	ESI+: 592  <sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, piridina-d5, 90°C) δ ppm 0,45-1,61 (7H, m) 1,40 (9H, s) 2,03-2,69 (2H, m) 2,71-3,12 (3H, m) 3,21 (1H dd J= 14,0, 8,6 Hz) 3,32-3,45 (1H, m) 3,47-3,87 (6H, m) 4,18-4,85 (3H, m) 6,86-6,92 (1H, m) 6,93-6,99 (1H, m) 7,31-7,49 (3H, m) 7,76-7,82 (4H, m) 8,01-8,35 (1H, m)
10	1	ESI+: 558
11	5	ESI+: 544  <sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, piridina-d5, 90°C) δ ppm 0,93-1,17 (3H, sa) 1,41 (9H, s) 2,20 (3H, s) 2,39-2,53 (1H, m) 2,58-2,71 (1H, m) 2,80-3,04 (2H, m) 3,00 (1H, dd, J= 14,1, 7,3 Hz) 3,20 (1H, dd, J= 14,1, 7,3 Hz) 3,57-3,71 (3H, m) 3,72-3,79 (1H, m) 3,86 (1H, dd, J= 10,9, 6,4 Hz) 4,25-4,35 (1H, m) 4,35-4,45 (1H, m) 7,03-7,23 (6H, m) 8,08-8,18 (1H, m)
12	4	ESI+: 582
13	4	ESI+: 582

ES 2 753 227 T3

14	4	ESI+: 554
15	6	ESI+: 582
16	4	ESI+: 582
17	4	ESI+: 576
18	4	ESI+: 582
19	5	ESI+: 568
20	5	ESI+: 585
21	4	ESI+: 539
22	5	ESI+: 582
23	5	ESI+: 606
24	4	ESI+: 674
25	4	ESI+: 521
26	5	ESI+: 625
27	5	ESI+: 622
28	5	ESI+: 570
29	5	ESI+: 581
30	5	ESI+: 582

[Tabla 74]

Ej.	Sin.	DAT
31	5	ESI+: 568
32	5	ESI+: 498
33	5	ESI+: 644
34	5	ESI+: 549
35	5	ESI+: 566
36	5	ESI+: 594
37	5	ESI+: 568
38	5	ESI+: 540
39	5	ESI+: 570
40	5	ESI+: 550
41	5	ESI+: 553
42	5	ESI+: 552
43	5	ESI+: 528
44	5	ESI+: 598
45	5	ESI+: 548
46	5	ESI+: 572
47	5	ESI+: 561
48	7	ESI+: 514
49	5	ESI+: 570
50	4	ESI+: 564
51	5	ESI+: 596, 598
52	5	ESI+: 588
53	4	ESI+: 553

ES 2 753 227 T3

54	4	ESI+: 549
55	5	ESI+: 558
56	5	ESI+: 558
57	4	ESI+: 536
58	4	ESI+: 546
59	5	ESI+: 564
60	5	ESI+: 569
61	5	ESI+: 562
62	5	ESI+: 562
63	5	ESI+: 580
64	5	ESI+: 532
65	5	ESI+: 598

[Tabla 75]

Ej.	Sin.	DAT
66	5	ESI+: 571
67	5	ESI+: 594
68	5	ESI+: 568
69	5	ESI+: 578
70	5	ESI+: 568
71	8	ESI+: 558
72	5	ESI+: 596
73	5	ESI+: 560
74	5	ESI+: 588
75	5	ESI+: 550
76	5	ESI+: 580
77	4	ESI+: 572
78	8	ESI+: 586
79	1	ESI+: 576
80	5	ESI+: 622
81	5	ESI+: 582
82	4	ESI+: 616
83	5	ESI+: 558
84	2	ESI+: 588
85	4	ESI+: 592, 594
86	4	ESI+: 562

87	87	ESI+: 590  <sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, piridina-d5, 90°C) δ ppm 1,07 (3H, d, J= 6,8 Hz) 1,76-1,90 (4H, m) 2,18 (3H, s) 2,48-2,58 (1H, m) 2,61-2,70 (1H, m) 2,70-2,84 (1H, m) 2,93-3,09 (2H, m) 3,14-3,37 (7H, m) 3,53-3,60 (1H, m) 3,70-3,76 (1H, m) 3,78-3,87 (1H, m) 3,92-3,99 (2H, m) 4,28-4,34 (1H, m) 6,83- 6,90 (2H, m) 7,08-7,18 (2H, m) 7,22-7,27 (1H, m) 7,77-7,85 (1H, m)
----	----	--

[Tabla 76]

Ej.	Sin.	DAT
88	5	ESI+: 604  <sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, piridina-d5, 90°C) δ ppm 1,03 (3H, d, J= 6,1 Hz) 1,82-2,02 (4H, m) 2,15 (3H, s) 2,33 (3H, s) 2,48-2,66 (2H, m) 2,93-3,04 (2H, m) 3,05-3,12 (1H, m) 3,17- 3,23 (2H, m) 3,24-3,34 (2H, m) 3,35-3,42 (1H, m) 3,43-3,51 (2H, m) 3,64-3,75 (2H, m) 3,90-3,98 (2H, m) 3,99-4,07 ( 1H, m) 4,30-4,39 (1H, m) 6,67-6,76 (2H, m) 7,09-7,19 (2H, m) 7,95 (1H, t, J= 8,2 Hz)
89	87	ESI+: 572  <sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, piridina-d5, 90°C) δ ppm 1,01-1,21 (3H, m) 1,40 (9H, s) 2,16 (3H, s) 2,36 (6H, s) 2,49-2,61 (1H, m) 2,61-2,73 (1H, m) 2,90-3,08 (3H, m) 3,32 (1H, dd, J= 14,1, 7,5 Hz) 3,53 (1H, t, J= 6,8 Hz) 3,58-3,70 (2H, m) 3,70-3,78 (1H, m) 3,86 (1H, dd, J= 10,7, 6,7 Hz) 4,25-4,35 (1H, m) 4,35-4,46 (1H, m) 6,80 (2H, s) 7,11-7,21 (2H, m) 8,11-8,19 (1H, m)
90	5	ESI+: 536
91	5	ESI+: 608
92	5	ESI+: 616
93	5	ESI+: 592
94	5	ESI+: 600
95	5	ESI+: 608
96	5	ESI+: 588
97	5	ESI+: 600
98	3	ESI+: 520
99	4	ESI+: 588
100	4	ESI+: 604

## 5 Aplicabilidad industrial

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo es un compuesto que tiene una actividad agonista del receptor de MC<sub>4</sub>, y puede usarse como principio activo de una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de

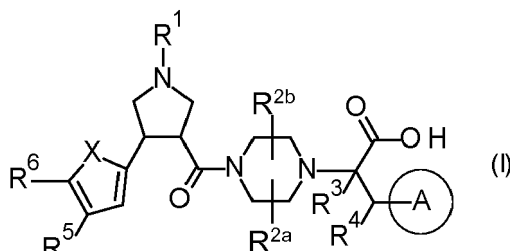
la vejiga y/o las vías urinarias, en particular, vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontráctil, hipoactividad del detrusor, vejiga neurógena, fallo de la relajación uretral, disinergia detrusor-esfínter uretral externo y disfunciones de la micción en hiperplasia prostática benigna.

5

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o sal del mismo:

5 [Fórm. quím. 18]



(En la fórmula,

10  $R^1$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  que puede sustituirse con OH, cicloalquilo  $C_{3-8}$  que puede sustituirse con  $R^{00}$ , heterocicloalquilo que puede sustituirse con  $R^{00}$ , fenilo que puede sustituirse con  $R^{00}$ , heteroarilo que puede sustituirse con  $R^{00}$ , -CO-alquilo  $C_{1-6}$ , o -CO-cicloalquilo  $C_{3-8}$ , en el que  $R^{00}$  representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno-alquilo  $C_{1-6}$  y halógeno,

15  $R^{2a}$  es alquilo  $C_{1-6}$  que puede sustituirse con  $R^{01}$ , en el que  $R^{01}$  representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{3-8}$ , -O-(alquil  $C_{1-6}$ ), -N(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>, -NH(alquil  $C_{1-6}$ ) y -NH<sub>2</sub>,

20  $R^{2b}$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ ,

$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  pueden combinarse con el mismo átomo de carbono en el anillo de piperazina para formar cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,

25  $R^3$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ ,

$R^4$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ ,

30 X es \*-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>-, \*-CR<sup>7</sup>=N-, \*-N=CR<sup>8</sup>-, o S, en el que \* representa un enlace con un átomo de carbono sustituido con R<sup>6</sup>,

$R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, alquilo  $C_{1-6}$ , -O-(alquil  $C_{1-6}$ ), halógeno o CN,

$R^5$  y  $R^6$  pueden combinarse entre sí para formar cicloalqueno  $C_{5-7}$ ,

35  $R^8$  es H o F, y

el anillo A es arilo que puede sustituirse con  $R^{02}$ , fenilo condensado con cicloalqueno  $C_{5-7}$  que puede sustituirse con  $R^{02}$ , heteroarilo que puede sustituirse con  $R^{02}$  o cicloalquilo  $C_{6-8}$  que puede sustituirse con  $R^{02}$ , en el que  $R^{02}$  representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , -O-(alquil  $C_{1-6}$ ), -O-(halógeno-alquil  $C_{1-6}$ ), halógeno y -CN.)

2. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que

45  $R^1$  es

i. terc-butilo que puede sustituirse con OH,

ii. cicloalquilo  $C_{3-5}$  que puede sustituirse con alquilo  $C_{1-6}$ ,

50 iii. 4-tetrahidropiraniolo que puede sustituirse con alquilo  $C_{1-6}$ ,

iv. fenilo que puede sustituirse con halógeno,

v. heteroarilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$  y halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ ,

55 vi. -CO-alquilo  $C_{1-6}$ , o

vii. -CO-cicloalquilo C<sub>3-5</sub>,

5 R<sup>2a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> que puede sustituirse con R<sup>03</sup>, en el que R<sup>03</sup> representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, -O-(alquil C<sub>1-6</sub>), y-N(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>,

R<sup>2b</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

10 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son iguales o diferentes entre sí, y son H, alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno, y el anillo A es

15 i. arilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, -O-(alquil C<sub>1-6</sub>), -O-(halógeno-alquil C<sub>1-6</sub>), halógeno y -CN,

ii. fenilo condensado con cicloalqueno C<sub>5-7</sub> que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y halógeno,

20 iii. heteroarilo que puede sustituirse con halógeno, o

iv. cicloalquilo C<sub>6-8</sub> que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>.

3. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 2, en el que

25 R<sup>1</sup> es

i. terc-butilo,

30 ii. 4-tetrahidropirano,

iii. piridilo que puede sustituirse con halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, o

iv. 1,6-dihidro-6-oxopiridazinilo que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>,

35 R<sup>2a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>2b</sup> es H,

R<sup>3</sup> es H o metilo,

40 R<sup>4</sup> es H o metilo,

X es \*-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>-, o \*-N=CR<sup>8</sup>-,

45 R<sup>5</sup> es H o halógeno,

R<sup>6</sup> es halógeno,

R<sup>7</sup> es H o halógeno,

50 R<sup>8</sup> es F, y

el anillo A es

55 i. fenilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> y halógeno,

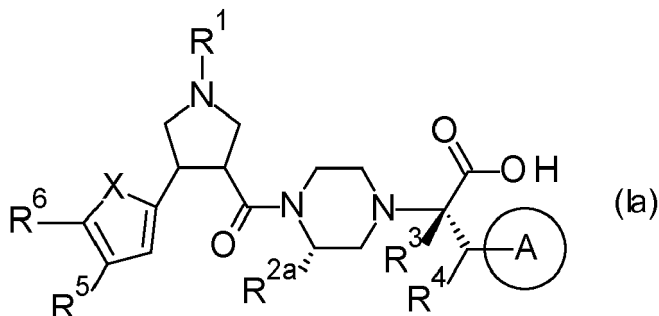
ii. naftilo,

60 iii. 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y halógeno,

iv. ciclohexilo que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>, o

65 v. cicloheptilo que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>.

4. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 3, en el que la fórmula (I) es la siguiente fórmula (Ia):  
[Fórm. quím. 19]



R<sup>1</sup> es

- i. terc-butilo,
- ii. 4-tetrahidropirano,
- iii. piridilo que puede sustituirse con difluorometilo, o
- iv. 1,6-dihidro-6-oxopiridazinilo que puede sustituirse con metilo,

R<sup>2a</sup> es metilo, etilo o n-propilo,

X es \*-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>-,

R<sup>5</sup> es H,

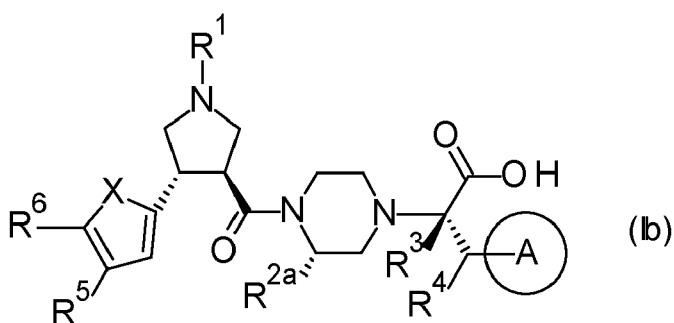
R<sup>6</sup> es F o Cl,

R<sup>7</sup> es H, y

el anillo A es

- i. fenilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> y halógeno,
- ii. naftilo,
- iii. 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y halógeno, o
- iv. ciclohexilo que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>.

5. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 4, en el que la fórmula (Ia) es la siguiente fórmula (Ib):  
[Fórm. quím. 20]





R<sup>1</sup> es

i. terc-butilo o

5 ii. 4-tetrahidropiraniolo,

R<sup>3</sup> es H,

R<sup>4</sup> es H, y

10 el anillo A es

i. fenilo que puede sustituirse con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y halógeno,

15 ii. naftilo, o

iii. 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo.

20 6. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)propanoico,

25 ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4,6-dimetilfenil)propanoico,

30 ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-mesitilpropanoico,

ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)propanoico,

35 ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico,

ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-propilpiperazin-1-il]-3-(2-naftil)propanoico,

40 y ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(4-metilfenil)propanoico.

45 7. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, en el que el compuesto es ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)propanoico.

50 8. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, en el que el compuesto es ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4,6-dimetilfenil)propanoico.

9. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, en el que el compuesto es ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-mesitilpropanoico.

55 10. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, en el que el compuesto es ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)propanoico.

60 11. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, en el que el compuesto es ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico.

12. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, en el que el compuesto es ácido (2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-propilpiperazin-1-il]-3-(2-naftil)propanoico.

65 13. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, en el que el compuesto es ácido (2S)-2-[(3S)-4-

{[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3-metilpiperazin-1-il]-3-(4-metilfenil)propanoico.

- 5 14. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias.
- 10 16. Compuesto o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades de la vejiga y/o las vías urinarias.