

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 343**

51 Int. Cl.:

C07D 207/08 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C12N 15/09 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2015 PCT/JP2015/079783**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016 WO16063934**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2015 E 15853036 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 3210971**

54 Título: **Compuesto heterocíclico**

30 Prioridad:

24.10.2014 JP 2014217769

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.05.2020

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**BANNO, YOSHIHIRO;
KAMAURA, MASAHIRO;
TANIGUCHI, TAKAHIKO;
TAKAMI, KAZUAKI;
FUKUDA, KOICHIRO y
SASAKI, SHIGEKAZU**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 759 343 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

Compuesto heterocíclico

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico útil como medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por un aumento de RBP4 o retinol suministrado por RBP4, tal como la degeneración macular relacionada con la edad, la enfermedad de Stargardt, y similares.

10

(Antecedentes de la invención)

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

15

La RBP4 forma un complejo al unirse al retinol y a TTR (transtirretina) y está presente de forma estable en la sangre. Cuando RBP4 se disocia de TTR y se libera, se descompone y se excreta del riñón de manera relativamente rápida. Se desconoce si la unión de RBP4 y retinol es realmente esencial para la formación de un complejo con TTR. Sin embargo, fenretinida, un derivado de retinol, inhibe la unión de RBP4 y retinol y, en consecuencia, inhibe la formación de un complejo con TTR. Se sabe que la administración de fenretinida a un animal induce la disminución de la RBP4 en sangre (documento no perteneciente a patente 1).

20

Se ha informado sobre la relación entre el retinol suministrado por RBP4 y las enfermedades oftálmicas. Por ejemplo, un nivel excesivo de vitamina A en el ojo puede inducir diversas enfermedades de la retina, incluida la degeneración macular, y una disminución de la RBP4 es eficaz para la profilaxis o el tratamiento de estas enfermedades oftálmicas (documento de patente 1).

25

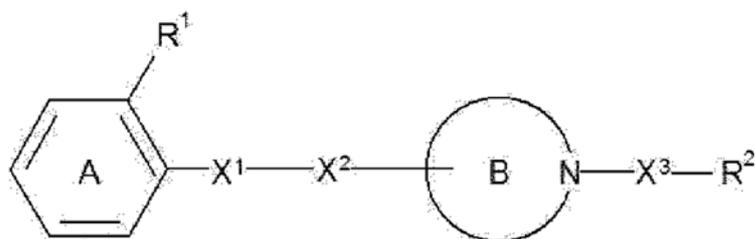
La fenretinida se ha investigado en pacientes afectados con atrofia geográfica (GA), que es la forma más progresiva de degeneración macular atrófica relacionada con la edad (AMD). Se ha sugerido que la fenretinida interrumpe la acumulación de toxina de retinol (vitamina A) por afinidad con RBP4. Se supone que retrasa la formación y la acumulación de subproductos de toxicidad, por ejemplo, A2E (bis-retinoide piridinio) que se considera que está involucrado en la pérdida de la vista en enfermedades, tal como GA, y similares. Sirion Therapeutics, Inc. informó públicamente resultados afirmativos del análisis de las pruebas de fase dos para evaluar la fenretinida para el tratamiento de GA relacionada con la AMD.

35

A partir de lo anterior, se espera que la aplicación de un medicamento tenga una acción para disminuir el valor (concentración) de RBP4 en sangre para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades oftálmicas. En la presente memoria descriptiva, la "acción para disminuir el valor (concentración) de RBP4 en sangre" a veces se denomina "acción reductora de RBP4", y el "medicamento que tiene una acción para disminuir el valor (concentración) de RBP4 en sangre" a veces se denomina "fármaco reductor de RBP4".

40

El documento de patente 2 divulga el siguiente compuesto que tiene una acción reductora de RBP4, y es útil para la profilaxis o el tratamiento de diabetes, obesidad, y similares.

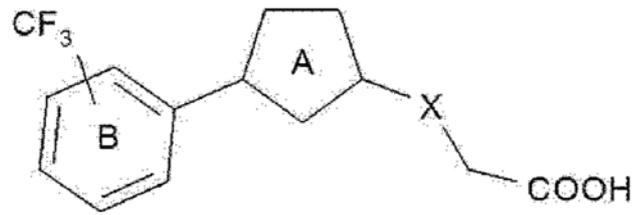


45

en la que cada símbolo es como se define en el documento.

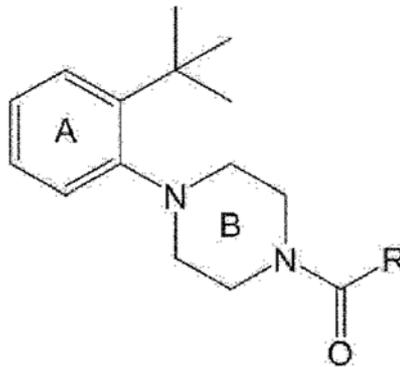
El documento de patente 3 divulga el siguiente compuesto que tiene una acción reductora de RBP4, y es útil para la profilaxis o el tratamiento de diabetes, y similares.

50



en la que cada símbolo es como se define en el documento.

- 5 El documento de patente 4 divulga el siguiente compuesto que tiene una acción reductora de RBP4, y es útil para la profilaxis o el tratamiento de diabetes, degeneración macular relacionada con la edad, y similares.



10 en la que cada símbolo es como se define en el documento.

[Lista de documentos]

[documentos de patente]

- 15 documento de patente 1: WO 2009/042444
 documento de patente 2: WO 2009/051244
 documento de patente 3: WO 2009/145286
 documento de patente 4: WO 2010/119992

20 [documento no perteneciente a patente]

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

25 Compendio de la invención

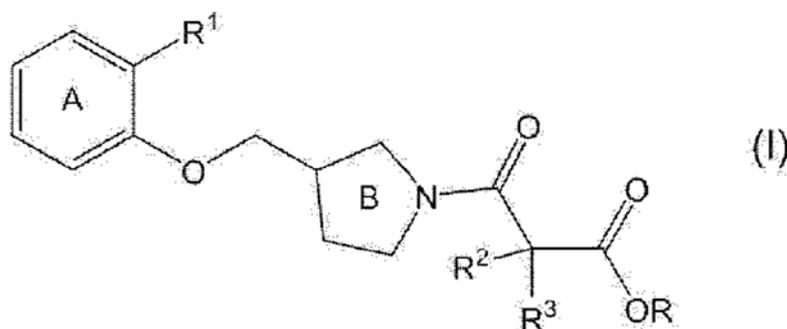
Problemas a resolver por la invención

30 Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto heterocíclico que tenga una acción reductora de RBP4 y útil como medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por un aumento de RBP4 o retinol suministrado por RBP4, tal como la degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Stargardt y similares, y un medicamento que contiene el mismo. Medios para resolver los problemas

35 Los presentes inventores han realizado estudios extensos en un intento por resolver los problemas mencionados anteriormente y encontraron que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) tiene una acción reductora de RBP4 superior, que dio como resultado la finalización de la presente invención.

Por lo tanto, la presente invención proporciona lo siguiente.

40 [1] Un compuesto representado por la fórmula (I):



en la que

- 5 el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente;
 R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;
 R¹ es un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo alquilo opcionalmente sustituido;
 10 el anillo B es un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido adicionalmente; y
 R² y R³ con cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente, o R² y R³ están unidos opcionalmente para formar un anillo opcionalmente sustituido,

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

- 15 [2] el compuesto del punto [1] mencionado anteriormente, en el que R es un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo;
 [3] el compuesto del punto [1] o [2], en el que el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₆, o una sal del mismo;
 [4] el compuesto del punto [1] o [2], en el que R¹ es un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un átomo de flúor, o una sal del mismo;
 [5] el compuesto del punto [1] o [2], en el que el anillo B es un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor y un grupo alquilo C₁₋₆, o una sal del mismo;
 25 [6] el compuesto del punto [1] o [2], en el que R² y R³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆, o R² y R³ están unidos opcionalmente para formar un anillo cicloalcano C₃₋₄, o una sal del mismo;
 [7] el compuesto del punto [1] o [2], en el que el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₆;

- 30 R¹ es un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un átomo de flúor;
 el anillo B es un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor y un grupo alquilo C₁₋₆;
 35 R² y R³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆, o R² y R³ están unidos opcionalmente para formar un anillo cicloalcano C₃₋₄, o una sal del mismo;

- [8] ácido 3-((3S)-3-((2-(1-metilciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico, o una sal del mismo;
 [9] ácido 3-(3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico, o una sal del mismo;
 40 [10] ácido 3-((3R)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico, o una sal del mismo;
 [11] ácido 3-((3S)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico, o una sal del mismo;
 [12] ácido 3-((3S)-3-((2-ciclohexilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico, o una sal del mismo;
 [13] un medicamento que comprende el compuesto del punto [1] o [2], o una sal del mismo;
 [14] el medicamento del punto [13], que es un fármaco reductor de proteína 4 de unión a retinol;
 45 [15] el medicamento del punto [13], que es un agente profiláctico o terapéutico para la degeneración macular;
 [16] el compuesto del punto [1] o [2], o una sal del mismo, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de degeneración macular y/o enfermedad de Stargardt;
 [17] un método para reducir la proteína 4 de unión a retinol en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz de el compuesto del punto [1] o [2], o una sal del mismo a un mamífero;
 50 [18] un método para la profilaxis o tratamiento de degeneración macular y/o enfermedad de Stargardt en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz de el compuesto del punto [1] o [2], o una sal del mismo a un mamífero;
 [19] uso del compuesto del punto [1] o [2], o una sal del mismo, en la producción de un agente profiláctico o terapéutico para la degeneración macular y/o enfermedad de Stargardt.

55

Efecto de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad o afección mediada por un aumento de RBP4 o el retinol suministrado por RBP4, tal como degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Stargardt, y similares.

(Descripción detallada de la invención)

La definición de cada sustituyente usado en la presente memoria descriptiva se describe en detalle a continuación. A menos que se especifique de otro modo, cada sustituyente tiene la siguiente definición.

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

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

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Ejemplos específicos de los mismos incluyen metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo y 6,6,6-trifluorohexilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alqueno C₂₋₆" incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y 5-hexenilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquino C₂₋₆" incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y 4-metil-2-pentinilo.

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

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

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo cicloalqueno C₃₋₁₀" incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo arilo C₆₋₁₄" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.

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

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

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Ejemplos específicos de los mismos incluyen metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

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

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

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquiltio C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Ejemplos específicos de los mismos incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-

trifluorobutiltio, pentiltio y hexiltio.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquil C₁₋₆-carbonilo" incluyen acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 3-metilbutanoilo, 2-metilbutanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo y heptanoilo.

5 En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Ejemplos específicos de los mismos incluyen acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo y hexanoilo.

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

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

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo" incluyen fenilacetilo y fenil-propionilo.

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

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

25 En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo" incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo y N-etil-N-metilcarbamoilo.

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

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

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

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

45 En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "sustituyente" incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido y un grupo sililo opcionalmente sustituido.

50 En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo hidrocarburo" (incluyendo "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido") incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquino C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo cicloalqueno C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄ y un grupo aralquilo C₇₋₁₆.

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

55 [grupo de sustituyentes A]

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo nitro,

(3) un grupo ciano,

60 (4) un grupo oxo,

(5) un grupo hidroxilo,

(6) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado,

(7) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi, naftoxi),

(8) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi),

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

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

- (11) un grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi),
 (12) un grupo aril C₆₋₁₄-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi),
 (13) un grupo alcoxi C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi),
 5 (14) un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi),
 (15) un grupo aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi),
 (16) un grupo heterociclicarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi),
 (17) un grupo heterociclicarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarboniloxi, piperidinilcarboniloxi),
 10 (18) un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi),
 (19) un grupo arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fenilsulfoniloxi, toluenosulfoniloxi),
 15 (20) un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 (21) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,
 (22) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,
 (23) un grupo formilo,
 (24) un grupo carboxi,
 20 (25) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente halogenado,
 (26) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo,
 (27) un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros,
 (28) un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
 (29) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
 25 (30) un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo),
 (31) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo),
 (32) un grupo carbamoilo,
 (33) un grupo tiocarbamoilo,
 (34) un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo,
 30 (35) un grupo aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo),
 (36) un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo, tienilcarbamoilo),
 (37) un grupo heterociclicarbamoilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbamoilo, piperidinilcarbamoilo),
 35 (38) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 (39) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄,
 (40) un grupo heterocicliculfonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
 (41) un grupo alquilsulfinilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 (42) un grupo arilsulfinilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo),
 40 (43) un grupo heterocicliculfinilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfinilo, tienilsulfinilo),
 (44) un grupo amino,
 (45) un grupo mono o di-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
 (46) un grupo mono o di-arilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilamino),
 45 (47) un grupo heterocicliclamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino),
 (48) un grupo aralquilamino C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilamino),
 (49) un grupo formilamino,
 (50) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
 (51) un grupo (alquil C₁₋₆) (alquil C₁₋₆-carbonil) amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino),
 50 (52) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino group (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
 (53) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, *tert*-butoxicarbonilamino),
 (54) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilamino (por ejemplo, benciloxicarbonilamino),
 (55) un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),
 55 (56) un grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fenilsulfonilamino, toluenosulfonilamino),
 (57) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 (58) un grupo alqueno C₂₋₆,
 (59) un grupo alquino C₂₋₆,
 60 (60) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,
 (61) un grupo cicloalqueno C₃₋₁₀ y
 (62) un grupo arilo C₆₋₁₄.

El número de los sustituyentes mencionados anteriormente en el "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo heterocíclico" (incluyendo "grupo heterocíclico" de "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido") incluyen (i) un grupo heterocíclico aromático, (ii) un grupo heterocíclico no aromático y (iii) un grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros, conteniendo cada uno, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" (incluyendo un "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico aromático" incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros tales como tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y similares; y grupos heterocíclicos aromáticos condensados policíclicos (preferiblemente bicíclicos o tricíclicos) de 8 a 14 miembros tales como benzotiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopirazinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, nafto[2,3-b]tienilo, fenoxatiinilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naffiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" (incluyendo "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente de 4 a 10 miembros) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros tales como aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisooxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopirano, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, azepanilo, oxepanilo, azocanilo, diazocanilo y similares; y grupos heterocíclicos no aromáticos condensados policíclicos (preferiblemente bi o tricíclicos) de 9 a 14 miembros tales como dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzoisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahydroquinolilo, 4H-quinolizino, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tetrahydroquinoxalinilo, tetrahydrofenantridinilo, hexahydrofenotiazinilo, hexahydrofenoxazinilo, tetrahydroftalazinilo, tetrahydronaftiridinilo, tetrahydroquinazolinilo, tetrahydrocinnolinilo, tetrahydrocarbazolilo, tetrahydro- β -carbolinilo, tetrahydroacridinilo, tetrahydrofenazinilo, tetrahydrotioxantenilo, octahydroisoquinolilo, y similares.

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

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

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

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

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo sulfino, un grupo sulfo, un grupo sulfamoilo y un grupo fosfono, teniendo cada uno opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo cicloalqueno C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo carbamoilo".

Ejemplos del "grupo acilo" también incluyen un grupo hidrocarburo-sulfonilo, un grupo heterocicliilsulfonilo, un grupo hidrocarburo-sulfino y un grupo heterocicliilsulfino.

Aquí, el grupo hidrocarburo-sulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo hidrocarburo, el grupo heterociclicilsulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo heterocíclico, el grupo hidrocarburo-sulfino significa un grupo sulfino unido a un grupo hidrocarburo y el grupo heterociclicilsulfino significa un grupo sulfino unido a un grupo heterocíclico.

Ejemplos preferibles del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alquenil C₂₋₆-carbonilo (por ejemplo, crotonoilo), un grupo cicloalquilcarbonilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), un grupo cicloalquenil C₃₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, 2-ciclohexenocarbonilo), un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo ariloxicarbonilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxicarbonilo, naftiloxicarbonilo), un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o di-alquenil C₂₋₆-carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono o di-cicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo heterociclicilcarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo), un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-alqueniltiocarbamoilo C₂₋₆ (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-cicloalquil C₃₋₁₀-tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, feniltiocarbamoilo), un grupo heterocicliciltiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo), un grupo sulfino, un grupo alquilsulfino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfino, etilsulfino), un grupo sulfo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄, un grupo fosfona y un grupo mono o di-alquilsulfona C₁₋₆ (por ejemplo, dimetilsulfona, dietilsulfona, diisopropilsulfona, dibutilsulfona).

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

Ejemplos preferibles del grupo amino opcionalmente sustituido incluyen un grupo amino, un grupo mono o di-(alquil C₁₋₆ opcionalmente halogenado)amino (por ejemplo, metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo mono o di-alquenilamino C₂₋₆ (por ejemplo, dialilamino), un grupo mono o di-cicloalquilamino C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono o di-arilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilamino), un grupo mono o di-aralquilamino C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilamino, dibencilamino), un grupo mono o di-(alquil C₁₋₆ opcionalmente halogenado)-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propionilamino), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbonilamino (por ejemplo, bencilcarbonilamino), un grupo mono o di-heterociclicilcarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo mono o di-heterociclicilcarbonilamino no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarbonilamino), un grupo mono o di-alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilamino), un grupo heterociclicilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoil)amino (por ejemplo, metilcarbamoilamino), un grupo (mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoil) amino (por ejemplo, bencilcarbamoilamino), un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo alquilsulfonilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfonilamino), un grupo (alquil C₁₋₆)(alquilcarbonil C₁₋₆)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino) y un grupo (alquil C₁₋₆) (aril C₆₋₁₄-carbonil) amino (por ejemplo, N-benzoil-N-metilamino).

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

Ejemplos preferibles del grupo carbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o di-alquenil C₂₋₆-carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono o di-cicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclohexilcarbamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbonil-carbamoilo (por ejemplo, acetilcarbamoilo, propionilcarbamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-

carbamoilo (por ejemplo, benzoilcarbamoilo) y un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo).

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

15 Ejemplos preferibles del grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo, dimiltiocarbamoilo, dietiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-alquenoil C₂₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-cicloalquil C₃₋₁₀-tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, acetiltiocarbamoilo, propioniltiocarbamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, benzoiltiocarbamoilo) y un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo).

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

35 Ejemplos preferibles del grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo (por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo), un grupo mono o di-alquenoil C₂₋₆-sulfamoilo (por ejemplo, dialilsulfamoilo), un grupo mono o di-cicloalquil C₃₋₁₀-sulfamoilo (por ejemplo, ciclopropilsulfamoilo, ciclohexilsulfamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoilo (por ejemplo, fenilsulfamoilo), un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-sulfamoilo (por ejemplo, bencilsulfamoilo, fenilsulfamoilo), un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbonilsulfamoilo (por ejemplo, acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, benzoilsulfamoilo) y un grupo heterociclicsulfamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfamoilo).

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

50 Ejemplos preferibles del grupo hidroxilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquenoilo C₂₋₆ (por ejemplo, aliloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-hexeniloxi), un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclohexiloxi), un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi, naftiloxi), un grupo aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi), un grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, pivaloiloxi), un grupo arilcarboniloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, benzoiloxi), un grupo aralquil C₇₋₁₆-carboniloxi (por ejemplo, bencilcarboniloxi), un grupo heterociclicarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi), un grupo heterociclicarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarboniloxi), un grupo alcoxi C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, *tert*-butoxicarboniloxi), un grupo heterociclicarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiloxi), un grupo carbamoiloxi, un grupo alquil C₁₋₆-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi), un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbamoiloxi (por ejemplo, bencilcarbamoiloxi), un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi) y un grupo arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfoniloxi).

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

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

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

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

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

20 En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "anillo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄" incluyen benceno y naftaleno.

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

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

30 En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "heterociclo" incluyen un heterociclo aromático y un heterociclo no aromático, conteniendo cada uno, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

35 En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "heterociclo aromático" incluyen un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Ejemplos preferibles del "heterociclo aromático" incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros tales como tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina y similares; y heterociclos aromáticos condensados policíclicos (preferiblemente bi o tricíclicos) de 8 a 14 miembros tales como benzotiofeno, benzofurano, benzoimidazol, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotriazol, imidazopiridina, tienopiridina, furopiridina, pirrolopiridina, pirazolopiridina, oxazolopiridina, tiazolopiridina, imidazopiridina, imidazopirimidina, tienopirimidina, furopirimidina, pirrolopirimidina, pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, tiazolopirimidina, pirazolopirimidina, pirazolotriazina, nafto[2,3-*b*]tiofeno, fenoxatiína, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, carbazol, β-carbolina, fenantridina, acridina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina y similares.

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

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

En la presente memoria descriptiva, como el "anillo" del "anillo opcionalmente sustituido", puede mencionarse el "anillo

de hidrocarburo" mencionado anteriormente y el "heterociclo" y, como el sustituyente del mismo, puede mencionarse el "sustituyente" mencionado anteriormente.

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

5

El anillo A muestra un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente.

El "anillo de benceno" del "anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo A está opcionalmente sustituido adicionalmente en una o más posiciones sustituibles por 1 a 4 (preferiblemente 1 o 2) sustituyentes distintos del grupo R¹ y el grupo HOOC-CR²R³-CO-anillo B-CH₂-O-.

10

Ejemplos de dicho "sustituyente" incluyen átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo), un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo).

15

Como el anillo A, es preferible un anillo de benceno no sustituido adicionalmente, es decir, un anillo de benceno no sustituido adicionalmente por un sustituyente distinto de un grupo R¹ y un grupo HOOC-CR²R³-CO-anillo B-CH₂-O-. En la presente memoria descriptiva, un anillo de benceno no sustituido adicionalmente (no sustituido adicionalmente por un sustituyente distinto de un grupo R¹ y un grupo HOOC-CR²R³-CO-anillo B-CH₂-O-) por el anillo A se abrevia a veces simplemente como un "anillo de benceno".

20

En otra realización de la presente invención, el anillo A es preferiblemente un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo).

25

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

Ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₆" para R incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, y 2-etilbutilo.

30

R es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R¹ es un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo alquilo opcionalmente sustituido.

35

Como R¹, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido es preferible un grupo alquilo opcionalmente sustituido (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₆; por ejemplo, metilo), y es más preferible un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (preferiblemente, grupo alquilo C₁₋₆; por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

40

En otra realización de la presente invención, R¹ es preferiblemente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con un átomo de flúor.

45

El anillo B es un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido adicionalmente.

El "anillo de pirrolidina" del "anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente en una o más posiciones sustituibles por 1 a 4 (preferiblemente 1 o 2) sustituyentes distintos del grupo R¹-anillo A-O-CH₂- y un grupo HOOC-CR²R³-CO-.

50

Ejemplos del "sustituyente" incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor), y un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo).

55

Como el anillo B, es preferible un anillo de pirrolidina no sustituido adicionalmente, es decir, un anillo de pirrolidina no sustituido por un sustituyente distinto de un grupo R¹-anillo A-O-CH₂- y un grupo HOOC-CR²R³-CO-. En la presente memoria descriptiva, un anillo de pirrolidina no sustituido adicionalmente (no sustituido adicionalmente por un sustituyente distinto de un grupo R¹-anillo A-O-CH₂- y un grupo HOOC-CR²R³-CO-) para el anillo B se abrevia a veces simplemente como un "anillo de pirrolidina".

60

En otra realización de la presente invención, el anillo B es preferiblemente un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado de un átomo de flúor y un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo).

65

R² y R³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente, o R² y R³ están unidos

opcionalmente para formar un anillo opcionalmente sustituido.

Ejemplos del "sustituyente" para R² o R³ incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor), y un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo).

5 Ejemplos del "anillo" del anillo opcionalmente sustituido opcionalmente formado por R² y R³ en combinación incluyen un anillo de cicloalcano C₃₋₁₀ (por ejemplo, anillo de ciclopropano, anillo de ciclobutano, anillo de ciclopentano, anillo de ciclohexano), un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, anillo de oxetano, anillo de tetrahidrofurano, anillo de tetrahidropirano), y ejemplos del "sustituyente" del mismo incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor), y un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo).

Como R² y R³, es preferible un átomo de hidrógeno para cada uno.

15 En otra realización de la presente invención, R² y R³ son preferiblemente cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor), o un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo), o R² y R³ están unidos opcionalmente para formar un anillo de cicloalcano C₃₋₄ (por ejemplo, anillo de ciclopropano, anillo de ciclobutano).

Ejemplos preferibles del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos.

20 [Compuesto I-1]

El compuesto (I), en el que el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo); R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo);

25 R¹ es un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con un átomo de flúor;

30 el anillo B es un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado de un átomo de flúor y un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo); y

R² y R³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor), o un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo), o R² y R³ están unidos opcionalmente para formar un anillo de cicloalcano C₃₋₄ (por ejemplo, anillo de ciclopropano, anillo de ciclobutano).

35 [Compuesto I-2]

El compuesto (I), en el que el anillo A es un anillo de benceno;

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

R¹ es un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo);

el anillo B es un anillo de pirrolidina; y

45 R² y R³ son ambos átomos de hidrógeno.

[Compuesto I-3]

El compuesto (I), en el que el anillo A es un anillo de benceno;

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

R¹ es un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor); el anillo B es un anillo de pirrolidina;

55 R² y R³ son ambos átomos de hidrógeno.

Ejemplos específicos del Compuesto (I) incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 34, más preferiblemente los compuestos de los Ejemplos 1 a 7, particularmente, preferiblemente los compuestos de los Ejemplos 2, 4, 5, 6 y 7.

60 Cuando el compuesto (I) es una sal, ejemplos de la misma incluyen sales de metales, sales de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos. Como ejemplos preferibles de la sal de metal, pueden mencionarse sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio, sal de potasio, y similares; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio. Como ejemplos preferibles de las sales con bases orgánicas, pueden mencionarse sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina y similares. Como ejemplos preferibles de las sales con ácidos inorgánicos, pueden mencionarse sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico,

ácido fosfórico y similares. Como ejemplos preferibles de las sales con ácidos orgánicos, pueden mencionarse sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Como ejemplos preferibles de las sales con aminoácidos básicos, pueden mencionarse sales con arginina, lisina, ornitina y similares. Como ejemplos preferibles de las sales con aminoácidos ácidos, pueden mencionarse sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

De estas, son preferibles sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido en el mismo, pueden mencionarse sales inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio y similares), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, y similares) y similares, sal de amonio y similares. Cuando un compuesto tiene un grupo funcional básico en el mismo, pueden mencionarse sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

En la presente memoria descriptiva, el compuesto (I), cristal del compuesto (I), profármaco del compuesto (I) y similares, se abrevian en conjunto a veces "el compuesto de la presente invención".

[Método de producción]

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

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

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

El compuesto obtenido en cada etapa también puede usarse para la siguiente reacción como una mezcla de reacción del mismo o después de obtener un producto en bruto del mismo. Como alternativa, el compuesto obtenido en cada etapa puede aislarse y/o purificarse de la mezcla de reacción mediante un medio de separación tal como concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción con disolvente, fraccionamiento, cromatografía y similares de acuerdo con un método convencional.

Cuando los materiales de partida y los compuestos reactivos de cada etapa están disponibles comercialmente, los productos disponibles comercialmente pueden usarse tal como están.

En la reacción de cada etapa, si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos y disolventes a utilizar, a menos que se especifique de otro modo, generalmente es de 1 min a 48 h, preferiblemente de 10 min a 8 h.

En la reacción de cada etapa, si bien la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos y disolventes a utilizar, a menos que se especifique de otro modo, es generalmente de -78 °C a 300 °C, preferiblemente de -78 °C a 150 °C.

En la reacción de cada etapa, si bien la presión varía dependiendo de los reactivos y disolventes a utilizar, a menos que se especifique de otro modo, es generalmente de 1 atm a 20 atm, preferiblemente de 1 atm a 3 atm.

En la reacción de cada etapa, por ejemplo, a veces se usan sintetizadores de microondas tales como un Initiator fabricado por Biotage y similares. Si bien la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos y disolventes a utilizar, a menos que se especifique de otro modo, es generalmente de temperatura ambiente a 300 °C, preferiblemente de 50 °C a 250 °C. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos y disolventes a utilizar, a menos que se especifique de otro modo, generalmente es de 1 min a 48 h, preferiblemente de 1 min a 8 h.

En la reacción de cada etapa, a menos que se especifique de otro modo, se usa un reactivo en 0,5 equivalentes a 20 equivalentes, preferiblemente de 0,8 equivalentes a 5 equivalentes, con respecto al sustrato. Cuando se usa un reactivo como catalizador, el reactivo se usa en 0,001 equivalente a 1 equivalentes, preferiblemente de 0,01 equivalentes a 0,2 equivalentes, con respecto al sustrato. Cuando el reactivo es también un disolvente de reacción, el reactivo se usa en una cantidad de disolvente.

En la reacción de cada etapa, a menos que se especifique de otro modo, se realiza sin disolvente o mediante disolución o suspensión en un disolvente adecuado. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen los descritos en los Ejemplos y los siguientes alcoholes: metanol, etanol, alcohol *terc*-butílico, 2-metoxietanol y similares; éteres: éter dietílico, difeniléter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos:

- clorobenceno, tolueno, xileno y similares;
 hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano y similares;
 amidas: *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona y similares;
 hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de carbono y similares; nitrilos: acetonitrilo y similares;
 5 sulfóxidos: dimetilsulfóxido y similares;
 bases orgánicas aromáticas: piridina y similares;
 anhídridos de ácido: anhídrido acético y similares;
 ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares;
 ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares; ésteres: acetato de etilo y similares;
 10 cetonas: acetona, metil etil cetona y similares; y agua.

Se pueden usar dos o más tipos de los disolventes mencionados anteriormente mediante mezcla en una relación apropiada.

- 15 Cuando se usa una base en la reacción de cada etapa, por ejemplo, se usan las bases mostradas a continuación o las descritas en los Ejemplos.
 bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio y similares;
 sales básicas: carbonato de sodio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, carbonato de cesio y similares;
 20 bases orgánicas: trietilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, *N,N*-dimetilanilina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, imidazol, piperidina y similares; alcóxidos de metal: etóxido de sodio, *tert*-butóxido de potasio y similares;
 hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio y similares; amidas metálicas: amida sódica, diisopropilamida de litio, hexametil disilazida de litio y similares; y
 25 litios orgánicos: *n*-butil litio y similares.

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

- 30 ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares;
 ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico y similares; y ácidos de Lewis: complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, yoduro de cinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de cinc anhidro, cloruro de hierro anhidro y similares.

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

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

- 50 Ejemplos del grupo protector del grupo hidroxilo de alcohol y similares y un grupo hidroxilo fenólico incluyen grupos protectores de éter tales como metoximetil éter, éter de bencilo, *t*-butildimetilsilil éter, tetrahidropiranyl éter y similares; grupos protectores de carboxilato tales como acetato y similares; grupos protectores de éster de sulfonato tales como éster de metanosulfonato y similares; grupos protectores de éster de carbonato tales como carbonato de *t*-butilo y similares, y similares.

- 55 Ejemplos del grupo protector del grupo carbonilo del aldehído incluyen grupos protectores de acetal tales como dimetil acetal y similares; grupos protectores de acetal cíclico tales como 1,3-dioxano cíclico y similares, y similares.

- Ejemplos del grupo protector del grupo carbonilo de cetona incluyen grupos protectores de cetal tales como dimetil cetal y similares; grupos protectores de cetal cíclico tales como 1,3-dioxano cíclico y similares; grupos protectores de oxima tales como *O*-metiloxima y similares; grupos protectores de hidrazona tales como *N,N*-dimetilhidrazona y similares, y similares.

- Ejemplos del grupo protector de carboxilo incluyen grupos protectores de éster tales como éster metílico y similares;
 65 grupos protectores de amida tales como *N,N*-dimetilamida y similares, y similares.

Ejemplos del grupo protector de tiol incluyen grupos protectores de éter tales como bencilo tioéter y similares; grupos protectores de éster tales como éster de tioacetato, tiocarbonato, tiocarbamato y similares, y similares.

5 Ejemplos del grupo protector de un grupo amino y un anillo heteroaromático tales como imidazol, pirrol, indol y similares incluyen grupos protectores de carbamato tales como carbamato de bencilo y similares; grupos protectores de amida tales como acetamida y similares; grupos protectores de alquilamina tales como N-trifenilmetilamina y similares, grupos protectores de sulfonamida tales como metanosulfonamida y similares, y similares.

10 El grupo protector puede eliminarse por un método conocido *per se*, por ejemplo, un método que usa ácido, base, luz ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialkilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo), un método de reducción y similares.

15 Cuando se realiza una reacción de reducción en cada etapa, los ejemplos del agente reductor a usar incluyen hidruros metálicos tales como hidruro de litio y aluminio, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio y similares; boranos tales como complejo de borano tetrahidrofurano y similares; níquel Raney; cobalto Raney; hidrógeno; ácido fórmico; trietilsilano y similares. Cuando se reduce un doble enlace o triple enlace carbono-carbono, un método que usa un catalizador tal como paladio-carbono, catalizador Lindlar y similares.

20 Cuando se realiza una reacción de oxidación en cada etapa, los ejemplos de un oxidante a usar incluyen perácidos tales como ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de t-butilo y similares; percloratos tales como perclorato de tetrabutilamonio y similares; cloratos tales como clorato de sodio y similares; cloritos tales como clorito de sodio y similares; ácidos peryódicos tales como peryodato de sodio y similares; reactivos de yodo con alto contenido de valencia tales como yodosilbenceno y similares; reactivos que contienen manganeso tales como dióxido de manganeso, permanganato de potasio y similares; conductores tales como tetraacetato de plomo y similares; reactivos que contienen cromo tales como clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), reactivo de Jones y similares; compuestos de halógeno tales como N-bromosuccinimida (NBS) y similares; oxígeno; ozono; complejo de trióxido de azufre y piridina; tetraóxido de osmio; dióxido de selenio; 2,3-dicloro-5,6-diciano- 1,4-benzoquinona (DDQ) y similares.

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

35 Cuando la reacción de Wittig se realiza en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Wittig a utilizar incluyen alquilidenofosforanos y similares. Los alquilidenofosforanos pueden prepararse mediante un método conocido *per se*, por ejemplo, haciendo reaccionar una sal de fosfonio con una base fuerte.

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

45 Cuando se realiza la reacción de Friedel-Crafts en cada etapa, ejemplos del reactivo a usar incluyen una combinación de ácido de Lewis y cloruro de ácido o una combinación de ácido de Lewis y agentes de alquilación (por ejemplo, haluros de alquilo, alcohol, olefinas y similares). Como alternativa, también puede usarse un ácido orgánico y un ácido inorgánico en lugar del ácido de Lewis, y también puede usarse anhídrido de ácido tal como anhídrido acético, y similares, en lugar de cloruro de ácido.

50 Cuando se realiza una reacción de sustitución nucleófila aromática en cada etapa, se usan un agente nucleófilo (por ejemplo, aminas, imidazol y similares) y una base (por ejemplo, sales básicas, bases orgánicas y similares) como el reactivo.

55 Cuando se realiza una reacción de adición nucleófila con carbanión, una reacción de adición en 1,4 nucleófila con carbanión (reacción de adición de Michael) o una reacción de sustitución nucleófila con carbanión en cada etapa, los ejemplos de la base a utilizar para desarrollar un carbanión incluyen litios orgánicos, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas, bases orgánicas y similares.

60 Cuando la reacción de Grignard se realiza en cada etapa, ejemplos del reactivo de Grignard incluyen haluros de aril magnesio tales como bromuro de fenilo magnesio y similares; y haluros de alquil magnesio tales como bromuro de metil magnesio y similares. El reactivo de Grignard puede prepararse por un método conocido *per se*, por ejemplo, haciendo reaccionar haluro de alquilo o haluro de arilo con magnesio metálico en éter o tetrahidrofurano como un disolvente.

65

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

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

10 Cuando se realiza una reacción de azidación de alcoholes, haluros de alquilo o ésteres de sulfonato en cada etapa, los ejemplos del agente de azidación a usar incluyen difenilfosforil azida (DPPA), trimetilsililazida, azida sódica y similares. Por ejemplo, cuando se azidan alcoholes, pueden emplearse un método usando difenilfosforil azida y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), un método usando trimetilsililazida y el ácido de Lewis, y similares.

15 Cuando se realiza una aminación reductora en cada etapa, ejemplos el agente reductor a usar incluyen triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, hidrógeno, ácido fórmico, y similares. Cuando el sustrato es un compuesto de amina, ejemplos del compuesto carbonilo a usar, además de para-formaldehído, incluyen aldehídos tales como acetaldehído y similares, cetonas tales como ciclohexanona y similares. Cuando el sustrato es un compuesto carbonilo, ejemplos de las aminas a usar incluyen amoniaco, aminas primarias tales como metilamina y similares; aminas secundarias tales como dimetilamina y similares, y similares.

20 Cuando se realiza la reacción de Mitsunobu en cada etapa, se usan ésteres de azodicarboxilato (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y similares) y trifenilfosfina como los reactivos.

25 Cuando se realiza una realización de esterificación, una reacción de amidación o una reacción de ureación en cada etapa, ejemplos del reactivo a usar incluyen formas de acilo halogenado tales como cloruro de ácido, bromuro de ácido y similares; y ácidos carboxílicos activados tales como anhídrido de ácido, una forma de éster activo, una forma de éster de ácido sulfúrico, y similares. Ejemplos del activador de ácido carboxílico incluyen agentes de condensación de carbodiimida tales como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD) y similares; agentes de condensación de triazina tales como cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio-n-hidrato (DMT-MM) y similares; agentes de condensación de éster de carbonato tales como 1,1-carbonildiimidazol (CDI) y similares; difenilfosforil azida (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxitrisdimetilaminofosfonio (reactivo BOP); yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformatos de alquilo inferior, tales como cloroformiato de etilo y similares; hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico; una combinación de los mismos y similares. Cuando se usa un agente de condensación de carbodiimida, pueden añadirse adicionalmente aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP) y similares, a la reacción.

40 Cuando se realiza una reacción de acoplamiento en cada etapa, ejemplos del catalizador metálico a usar incluyen compuestos de paladio tales como acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorobis(trietilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (II), acetato de paladio (II) y similares; compuestos de níquel, tales como tetraquis(trifenilfosfina)níquel (0) y similares; compuestos de rodio tales como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (III) y similares; un compuesto de cobalto; compuestos de cobre, tales como óxido de cobre, yoduro de cobre (I), y similares; un compuesto de platino y similares. Puede añadirse adicionalmente una base a la reacción y los ejemplos de dicha base incluyen bases inorgánicas, sales básicas, y similares.

50 Cuando se realiza una reacción de tiocarbonilación en cada etapa, se usa de forma representativa pentasulfuro de difósforo como agente de tiocarbonilación. Además de pentasulfuro de difósforo, también puede usarse un reactivo que tenga una estructura de 1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro tal como 2,4-bis(4-metoxifenil-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson) y similares.

55 Cuando se realiza la reacción de Wohl-Ziegler en cada etapa, ejemplos del agente de halogenación a usar incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo, cloruro de sulfurilo y similares. Además, la reacción puede acelerarse añadiendo calor, luz, iniciadores de radicales tales como peróxido de benzoílo, azobisisobutironitrilo y similares a la reacción.

60 Cuando se realiza una reacción de halogenación de un grupo hidroxí se realiza en cada etapa, ejemplos del agente de halogenación a usar incluyen haluro de ácido de ácido hidrohálico y ácido inorgánico; específicamente, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, oxiclóruo de fósforo y similares para cloración, y ácido bromhídrico al 48 % y similares para bromación. Además, puede usarse un método para obtener una forma de alquilo halogenado de alcohol mediante reacción con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono, y similares. Como alternativa, también puede usarse un método para sintetizar una forma de alquilo halogenado a través de una reacción de dos etapas que incluye la conversión del alcohol en éster del ácido sulfónico, y la reacción del mismo con bromuro de litio, cloruro de litio o yoduro de sodio.

65

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

5 Cuando se realiza una reacción de sulfonación en cada etapa, ejemplos del agente de sulfonación a usar incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico y similares.

10 Cuando se realiza una hidrólisis en cada etapa, se usa un ácido o una base como el reactivo. Además, cuando se realiza una hidrólisis de ácido de éster t-butilico, ácido fórmico, trietilsilano y similares se añaden a veces para atrapar de forma reductora el catión de t-butilo subproducido.

15 Cuando se realiza una etapa de deshidratación en cada etapa, ejemplos del agente deshidratante a usar incluyen ácido sulfúrico, pentaóxido de fósforo, oxiclورو de fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido polifosfórico y similares.

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

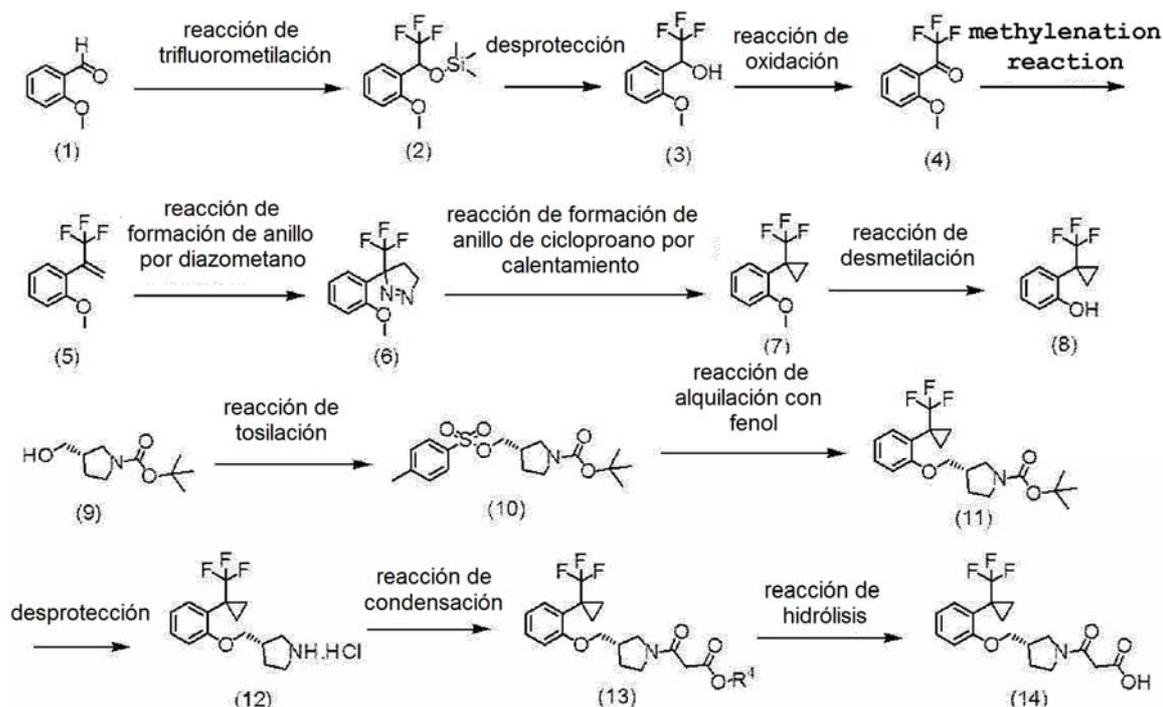
20 Cuando se realiza la reacción de halogenación en cada etapa, ejemplos del agente de halogenación a usar incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), monocloruro de yodo, yodo, bromo, cloruro de sulfurilo y pueden mencionarse similares. En esta reacción, se puede usar un aditivo, tal como ácido trifluoroacético y similares, para la activación de un agente de halogenación.

25 Cuando se realiza una reacción de acilación en cada etapa, se realiza una reacción de amidación, reacción de ureación, reacción de carbamación, reacción de tiocarbamación y similares. Cuando se realiza una reacción de carbamación o reacción de tiocarbamación, ejemplos del reactivo a usar incluyen trifosgeno, agentes de condensación de carbonato tales como 1,1-carbonildiimidazol (CDI) y similares, clorocarbonatos, tio ésteres del ácido clorocarbónico, isotiocianatos y similares.

30 Cuando se realiza una reacción de ciclación en cada etapa, se realiza por la reacción de Mitsunobu o una reacción de alquilación. Cuando se realiza una reacción de alquilación, se usa una base como el reactivo.

35 El compuesto (14) puede producirse a partir del compuesto (1) mediante el método mostrado en el esquema 1 o un método análogo al mismo, o el método descrito en los Ejemplos. En la fórmula, R⁴ muestra un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido.

Esquema 1



El compuesto (2) puede producirse por una reacción de trifluorometilación del compuesto (1) y trimetil(trifluorometil)silano. Como el disolvente a usar, puede mencionarse N,N-dimetilformamida y similares. Como compuesto (1), un producto disponible comercialmente se usa directamente, o se puede producir de acuerdo con un método conocido *per se*, o un método análogo al mismo.

5 El compuesto (3) se puede producir por desprotección del compuesto (2) y fluoruro de tetrabutilamonio. Como el disolvente a usar, se puede mencionar tetrahidrofurano, y similares.

El compuesto (4) se puede producir mediante una reacción de oxidación del compuesto (3) y un reactivo de Dess-Martin. Como el disolvente a usar, pueden mencionarse dimetilsulfóxido, diclorometano y similares.

10 El compuesto (5) se puede producir mediante una reacción de metilación del compuesto (4), bromuro de metiltrifenilfosfonio y una base. Como el disolvente a usar, se puede mencionar tetrahidrofurano, y similares.

El compuesto (6) puede producirse mediante una reacción de formación de anillo de diazometano preparada por el compuesto (5), 1-metil-1-nitrosourea y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen hidróxido potásico, y ejemplos del disolvente incluyen agua, éter dietílico y similares.

15 El compuesto (7) puede producirse mediante una reacción de formación de anillo de ciclopropano calentando el compuesto (6). Como el disolvente a usar, puede mencionarse xileno, y similares.

El compuesto (8) puede producirse mediante una reacción de desmetilación del compuesto (7) y tribromuro de boro. Como el disolvente a usar, pueden mencionarse diclorometano, y similares.

El compuesto (10) puede producirse mediante una reacción de tosiliación del compuesto (9) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonylo. Como el disolvente a usar, puede mencionarse piridina, y similares.

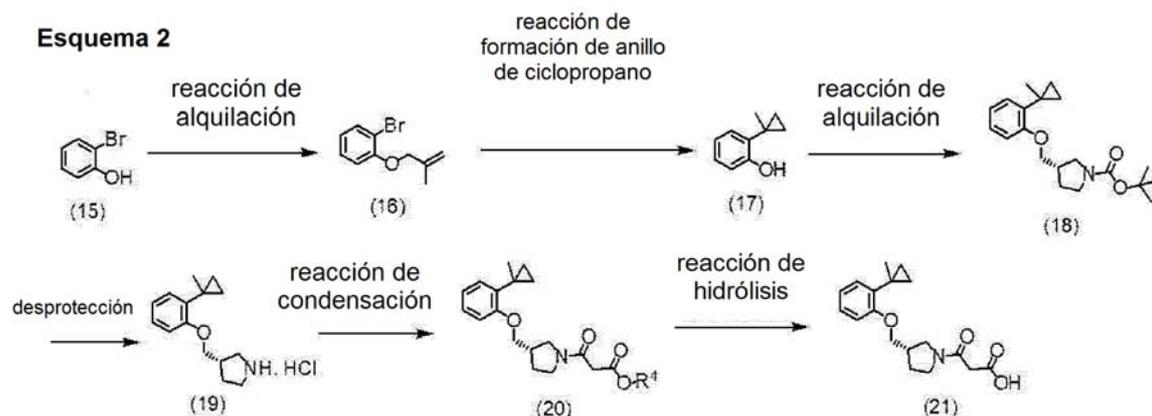
20 El compuesto (11) puede producirse por una reacción de alquilación con fenol del compuesto (10), compuesto (8) y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen fosfato potásico y similares, y ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

El compuesto (12) puede producirse mediante una desprotección del compuesto (11) y un ácido. Ejemplos del ácido a usar incluyen ácido clorhídrico y similares, y ejemplos del disolvente incluyen 1,4-dioxano y similares.

25 El compuesto (13) se puede producir mediante una reacción de condensación del compuesto (12), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico, HATU y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen N,N-diisopropiletilamina y similares, y ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

El compuesto (14) se puede producir por reacción de hidrólisis del compuesto (13) y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen hidróxido de litio y similares, y ejemplos del disolvente incluyen agua, etanol y similares.

30 El compuesto (21) puede producirse a partir del compuesto (15) mediante el método mostrado en el esquema 2 o un método análogo al mismo, o el método descrito en los Ejemplos. En la fórmula, R⁴ muestra un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido.



35 El compuesto (16) se puede producir mediante una reacción de alquilación del compuesto (15), 3-bromo-2-metilpropeno y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen carbonato potásico y similares, y ejemplos del disolvente incluyen acetona y similares.

40 Como compuesto (15), un producto disponible comercialmente se usa directamente, o se puede producir de acuerdo con un método conocido *per se*, o un método análogo al mismo.

El compuesto (17) puede producirse mediante una reacción de formación de anillo de ciclopropano del compuesto (16), *tert*-butil litio y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina. Como el disolvente a usar, puede mencionarse éter dietílico, y similares.

45 El compuesto (18) puede producirse por una reacción de alquilación del compuesto (17), compuesto (10) y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen fosfato potásico y similares, y ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

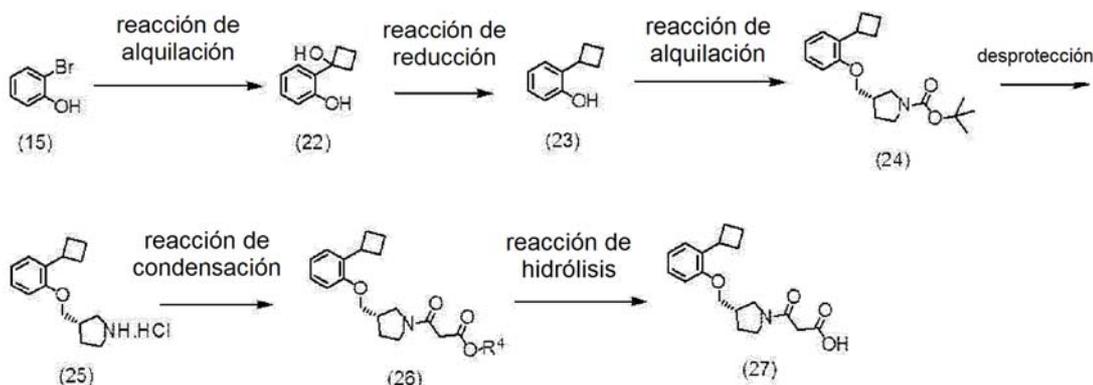
El compuesto (19) puede producirse por desprotección del compuesto (18) y un ácido. Ejemplos del ácido a usar incluyen ácido clorhídrico y similares, y ejemplos del disolvente incluyen 1,4-dioxano y similares.

50 El compuesto (20) se puede producir mediante una reacción de condensación del compuesto (19), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico, HATU y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen N,N-diisopropiletilamina y similares, y ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

El compuesto (21) se puede producir por reacción de hidrólisis del compuesto (20) y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen hidróxido de litio y similares, y ejemplos del disolvente incluyen agua, etanol y similares. El compuesto (27) puede producirse a partir del compuesto (15) mediante el método mostrado en el esquema 3 o un método análogo al mismo, o el método descrito en los Ejemplos. En la fórmula, R⁴ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido.

5

Esquema 3



El compuesto (22) puede producirse por una reacción de alquilación del compuesto (15), n-butil litio y ciclobutanona. Como el disolvente a usar, puede mencionarse éter dietílico, y similares.

10

El compuesto (23) puede producirse por una reacción de reducción del compuesto (22), trietilsilano y ácido trifluoroacético. Como el disolvente a usar, pueden mencionarse diclorometano, y similares.

El compuesto (24) puede producirse por una reacción de alquilación del compuesto (23), compuesto (10) y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen fosfato potásico y similares, y ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

15

El compuesto (25) puede producirse mediante una desprotección del compuesto (24) y un ácido. Ejemplos del ácido a usar incluyen ácido clorhídrico y similares, y ejemplos del disolvente incluyen 1,4-dioxano y similares.

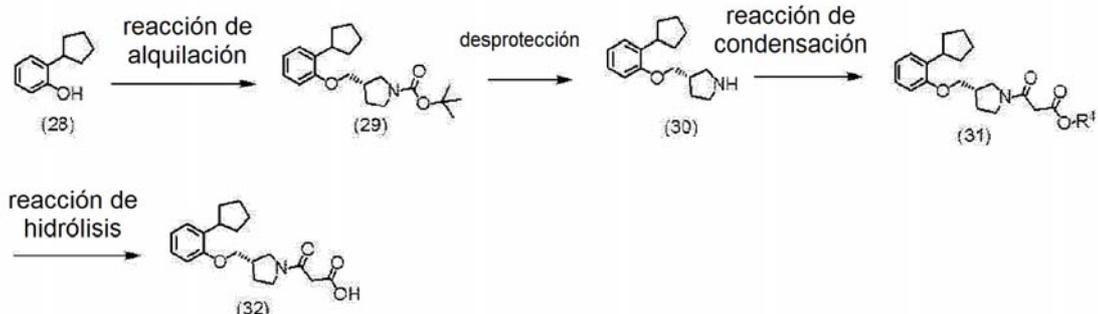
El compuesto (26) se puede producir mediante una reacción de condensación del compuesto (25), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico, HATU y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen N,N-diisopropiletilamina y similares, y ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

20

El compuesto (27) se puede producir por reacción de hidrólisis del compuesto (26) y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen hidróxido de litio y similares, y ejemplos del disolvente incluyen agua, etanol y similares. El compuesto (32) puede producirse a partir del compuesto (28) mediante el método mostrado en el esquema 4 o un método análogo al mismo, o el método descrito en los Ejemplos. En la fórmula, R⁴ muestra un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido.

25

Esquema 4



El compuesto (29) puede producirse por una reacción de alquilación del compuesto (28), compuesto (10) y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen fosfato potásico y similares, y ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

30

Como compuesto (28), un producto disponible comercialmente se usa directamente, o se puede producir de acuerdo con un método conocido *per se*, o un método análogo al mismo.

El compuesto (30) puede producirse por desprotección del compuesto (29) y un ácido. Ejemplos del ácido a usar incluyen ácido clorhídrico y similares, y ejemplos del disolvente incluyen acetato de etilo y similares.

35

El compuesto (31) se puede producir mediante una reacción de condensación del compuesto (30), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, HOBt monohidrato y una base.

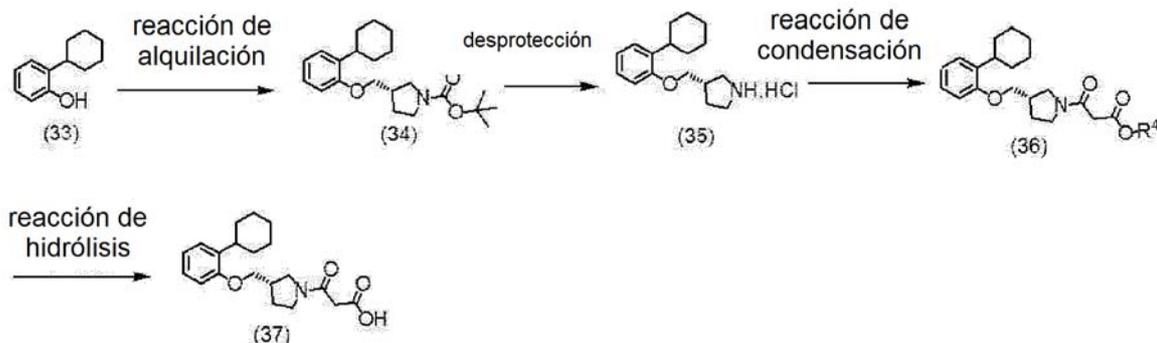
Ejemplos de la base a usar incluyen trietilamina y similares, y ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

El compuesto (32) se puede producir por reacción de hidrólisis del compuesto (31) y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen hidróxido de litio y similares, y ejemplos del disolvente incluyen agua, etanol, tetrahidrofurano y similares.

5

El compuesto (37) puede producirse a partir del compuesto (33) mediante el método mostrado en el esquema 5 o un método análogo al mismo, o el método descrito en los Ejemplos. En la fórmula, R⁴ muestra un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido.

Esquema 5



10

El compuesto (34) puede producirse por una reacción de alquilación del compuesto (33), compuesto (10) y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen fosfato potásico y similares, y ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

Como compuesto (33), un producto disponible comercialmente se usa directamente, o se puede producir de acuerdo con un método conocido *per se*, o un método análogo al mismo.

El compuesto (35) puede producirse por desprotección del compuesto (34) y un ácido. Ejemplos del ácido a usar incluyen ácido clorhídrico y similares, y ejemplos del disolvente incluyen acetato de etilo y similares.

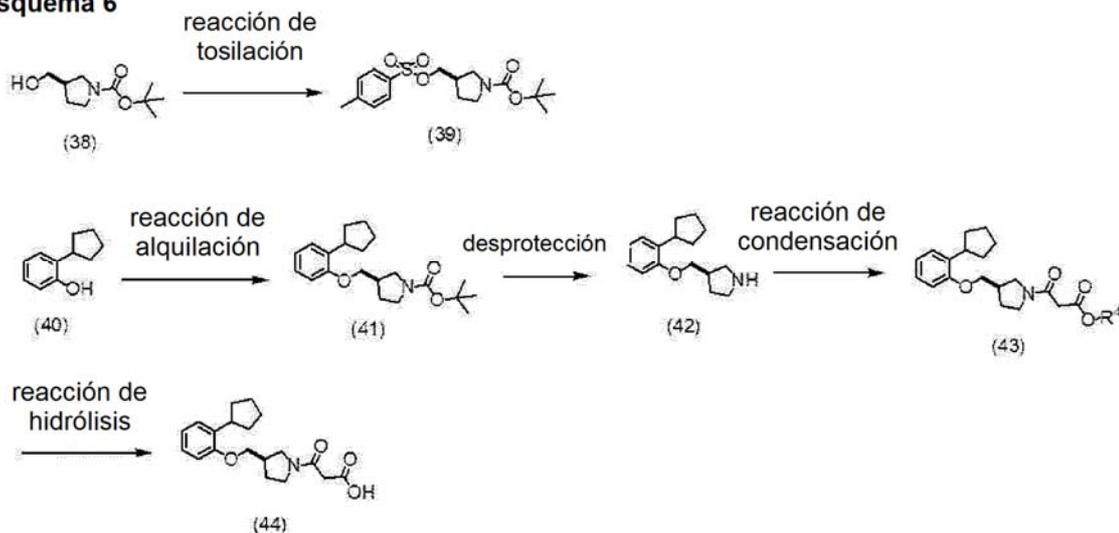
El compuesto (36) se puede producir mediante una reacción de condensación del compuesto (35), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, HOBt monohidrato y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen trietilamina y similares, y ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

El compuesto (37) se puede producir por reacción de hidrólisis del compuesto (36) y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen hidróxido de litio y similares, y ejemplos del disolvente incluyen agua, etanol, tetrahidrofurano y similares.

25

El compuesto (44) puede producirse a partir del compuesto (38) mediante un método mostrado en el esquema 6 o un método análogo al mismo, o el método descrito en los Ejemplos. En la fórmula, R⁴ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido.

Esquema 6



30

El compuesto (39) puede producirse mediante una reacción de tosiliación del compuesto (38) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo. Como el disolvente a usar, puede mencionarse piridina, y similares.

Como compuesto (38), un producto disponible comercialmente se usa directamente, o se puede producir de acuerdo con un método conocido *per se*, o un método análogo al mismo.

El compuesto (41) puede producirse por una reacción de alquilación del compuesto (40), compuesto (39) y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen fosfato potásico y similares, y ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

Como compuesto (40), un producto disponible comercialmente se usa directamente, o se puede producir de acuerdo con un método conocido *per se*, o un método análogo al mismo.

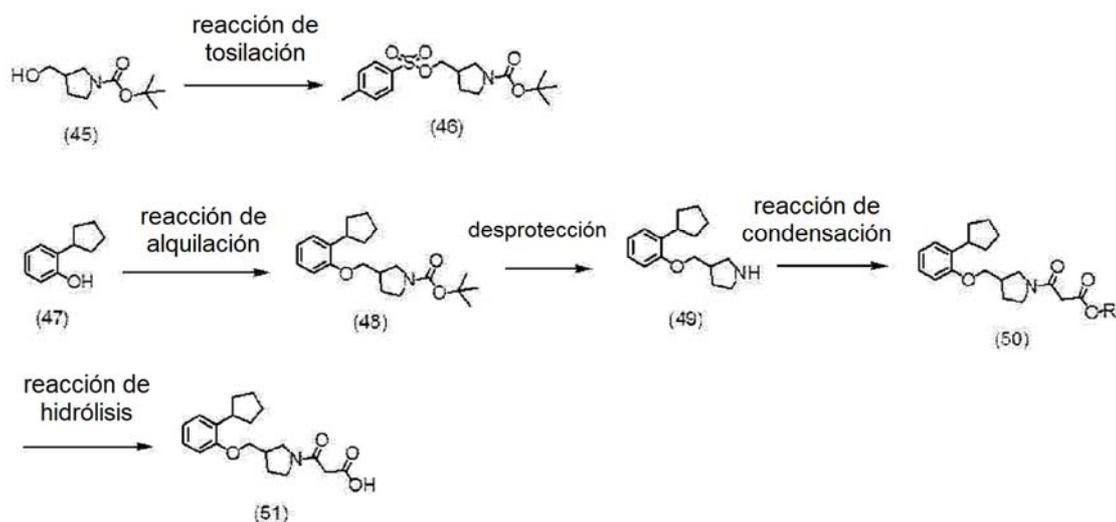
El compuesto (42) puede producirse por desprotección del compuesto (41) y un ácido. Ejemplos del ácido a usar incluyen ácido clorhídrico y similares, y ejemplos del disolvente incluyen acetato de etilo y similares.

El compuesto (43) se puede producir mediante una reacción de condensación del compuesto (42), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, HOBt monohidrato y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen trietilamina y similares, y ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

El compuesto (44) se puede producir por reacción de hidrólisis del compuesto (43) y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen hidróxido de litio y similares, y ejemplos del disolvente incluyen agua, etanol y similares.

El compuesto (51) puede producirse a partir del compuesto (45) mediante un método mostrado en el esquema 7 o un método análogo al mismo, o el método descrito en los Ejemplos. En la fórmula, R⁴ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido.

Esquema 7



El compuesto (46) puede producirse mediante una reacción de tosiliación del compuesto (45) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo. Como el disolvente a usar, puede mencionarse piridina, y similares.

Como compuesto (45), un producto disponible comercialmente se usa directamente, o se puede producir de acuerdo con un método conocido *per se*, o un método análogo al mismo.

El compuesto (48) puede producirse por una reacción de alquilación del compuesto (47), compuesto (46) y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen fosfato potásico y similares, y ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

Como compuesto (47), un producto disponible comercialmente se usa directamente, o se puede producir de acuerdo con un método conocido *per se*, o un método análogo al mismo.

El compuesto (49) puede producirse por desprotección del compuesto (48) y un ácido. Ejemplos del ácido a usar incluyen ácido clorhídrico y similares, y ejemplos del disolvente incluyen acetato de etilo y similares.

El compuesto (50) se puede producir mediante una reacción de condensación del compuesto (49), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, HOBt monohidrato y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen trietilamina y similares, y ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

El compuesto (51) se puede producir por reacción de hidrólisis del compuesto (50) y una base. Ejemplos de la base a usar incluyen hidróxido de litio y similares, y ejemplos del disolvente incluyen agua, etanol y similares.

Cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, estereoisómero, isómero posicional, o rotámero, estos también se incluyen en el compuesto (I), y pueden obtenerse como un solo producto por métodos de síntesis y métodos de separación (por ejemplo, concentración, extracción con disolvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.) conocidos *per se*. Por ejemplo, cuando un compuesto (I) contiene un isómero óptico, un isómero óptico resuelto del

compuesto también se incluye en el compuesto (I).

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

El método de resolución óptica puede ser un método conocido *per se*, tal como un método de recristalización fraccional, un método de columna quirál, un método de diastereómero, etc.

El compuesto (I) puede ser un cristal.

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

Ejemplos del método de cristalización incluyen un método de cristalización en una solución, un método de cristalización en vapor, y un método de cristalización en una forma fundida.

Como método de análisis del cristal obtenido, un método de análisis de cristal de difracción de polvo de rayos X es general. Además, como método para determinar la orientación del cristal, también se pueden mencionar un método mecánico, un método óptico y similares.

El cristal del compuesto (I) obtenido por el método de producción mencionado anteriormente tiene una alta pureza, alta calidad y baja higroscopicidad, no se desnaturaliza ni siquiera después de la conservación en condiciones generales durante un largo plazo, y es extremadamente superior en estabilidad. También es superior en propiedades biológicas (por ejemplo, farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo, excreción), expresión de eficacia) y, por lo tanto, es extremadamente útil como medicamento.

Un profármaco del compuesto (I) significa un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con una reacción debida a una enzima, un ácido gástrico, etc., bajo la condición fisiológica del cuerpo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con oxidación, reducción, hidrólisis, etc. de acuerdo con una enzima; un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por hidrólisis, etc. debido al ácido gástrico, etc. Un profármaco para el compuesto (I) puede ser un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación y *terc*-butilación, etc.); un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración [por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, dimetilaminometilcarbonilación, etc.]; un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación o amidación [por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación de etilo, esterificación de fenilo, esterificación de carboximetilo, esterificación de dimetilaminometilo, esterificación de pivaloiloximetilo, esterificación de etoxicarboniloxietilo, esterificación de ftalidilo, esterificación de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación de ciclohexiloxicarboniletilo y metilamidación, etc.] y similares. Cualquiera de estos compuestos puede producirse a partir del compuesto (I) mediante un método conocido *per se*.

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

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

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

El compuesto (I) también abarca una forma de conversión de deuterio en la que ^1H se convierte en ^2H (D).

El compuesto (I) también abarca un tautómero.

El compuesto (I) puede ser un cocrystal o una sal de cocrystal farmacéuticamente aceptables. Aquí, el cocrystal o la sal de cocrystal significa una sustancia cristalina que consiste en dos o más sustancias particulares que son sólidos a temperatura ambiente, cada una con diferentes propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad, estabilidad, etc.). El cocrystal y la sal de cocrystal pueden producirse mediante un método de cocrystalización conocido *per se*.

El compuesto (I) también se puede usar como un marcador de PET.

El compuesto de la presente invención tiene una acción reductora de la proteína 4 de unión a retinol superior. El

compuesto de la presente invención también tiene una acción inhibitoria de la unión a la proteína 4 de unión a retinol superior (acción inhibitoria de unión a la proteína 4 de unión a retinol-TTR (transtirretina)).

Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es útil como un medicamento seguro basándose en estas acciones.
 5 Por ejemplo, el medicamento de la presente invención que contiene el compuesto de la presente invención puede usarse como un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades asociadas a la proteína 4 de unión a retinol en mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovinos, oveja, mono, ser humano, etc.).

10 Cuando se usa en la presente memoria descriptiva, el tratamiento también incluye la supresión de la progresión de una enfermedad o afección.

15 Específicamente, el compuesto de la presente invención puede usarse como agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad o afección mediada por un aumento de RBP4 o retinol suministrado por RBP4, por ejemplo, degeneración macular (por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad seca (atrófica o no vascular), degeneración macular relacionada con la edad exudativa (húmeda o neovascular)), atrofia geográfica y/o desnaturalización del fotorreceptor, distrofia macular y distrofia retiniana, retinopatía (por ejemplo, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro), retinitis pigmentosa, oclusión de la vena retinal, obstrucción de la arteria retiniana, glaucoma, o enfermedad de Stargardt (enfermedad de Stargardt).

20 El compuesto de la presente invención puede usarse como un agente para la profilaxis o tratamiento de obesidad, hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, colesterolemia de LDL alta, hipocolesterolemia de HDL, hiperlipidemia posprandial), hipertensión, insuficiencia cardíaca, complicaciones diabéticas [por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, miocardiopatía diabética, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, infecciones (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección gastrointestinal, infecciones dérmicas de los tejidos blandos, infección del miembro inferior), gangrena diabética, xerostomía, hipoacusia, trastorno cerebrovascular, trastorno de la circulación sanguínea periférica], síndrome metabólico, sarcopenia y similares.

30 El compuesto de la presente invención puede usarse como un agente para la profilaxis o tratamiento de, por ejemplo, osteoporosis, caquexia (por ejemplo, caquexia cancerosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa o caquexia inducida por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida), lipodosis hepática, síndrome del ovario poliquístico, enfermedad renal (por ejemplo, nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensiva, trastorno renal en etapa terminal), distrofia muscular, infarto de miocardio, angina de pecho, trastorno cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ansiedad, demencia, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, hiperinsulinemia, trastorno de percepción en hiperinsulinemia, tumor (por ejemplo, leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel), síndrome del intestino irritable, diarrea aguda o crónica, enfermedad inflamatoria (por ejemplo, artritis reumatoide crónica, espondilitis deformante, artrosis, lumbago, gota, inflamación postoperatoria o postraumática, hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, inflamación de la vejiga, hepatitis (incluyendo esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, pancreatitis, enteritis, enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo colitis inflamatoria), colitis ulcerosa, lesión de la mucosa gástrica (incluyendo lesión de la mucosa gástrica causada por la aspirina)), lesión de la mucosa del intestino delgado, malabsorción, disfunción testicular, síndrome de obesidad visceral y sarcopenia.

45 El compuesto de la presente invención también puede usarse como un agente para reducir el nivel de retinol sérico, RBP sérica (proteína de unión a retinol) y/o TTR sérica (transtirretina), y también puede usarse como, por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico para hiperretinolemia (exceso de nivel de retinol en suero).

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

55 El compuesto de la presente invención puede usarse directamente como el medicamento de la presente invención, o como una composición farmacéutica formada por mezcla con un vehículo farmacológicamente aceptable por un medio conocido *per se*, que generalmente se usa para un método de producción de una preparación farmacéutica. El medicamento de la presente invención se puede administrar de forma segura por vía oral o parenteral a mamíferos (por ejemplo, ser humano, mono, bovinos, caballo, cerdo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, oveja, cabra, etc.). Como medicamento que contiene el compuesto de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede usarse en solitario o como una composición farmacéutica mezclada con vehículos farmacológicamente aceptables, de acuerdo con un método conocido *per se* como método de producción de una preparación farmacéutica (por ejemplo, métodos descritos en la Farmacopea japonesa, etc.). Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención puede administrarse de forma segura en forma de, por ejemplo, comprimido (incluyendo comprimido recubierto de azúcar, comprimido recubierto con película, comprimido sublingual, comprimido de desintegración oral, comprimido bucal y similares), píldora, polvo, gránulo, cápsula (incluyendo cápsula blanda, microcápsula), trocisco, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, preparación de control de liberación (por ejemplo, preparación de liberación inmediata, preparación de liberación sostenida, microcápsula de liberación sostenida), aerosol, película (por ejemplo,

5 película de desintegración oral, película adhesiva al la mucosa oral), inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal), infusión por goteo, preparación de tipo de absorción transdérmica, crema, ungüento, loción, preparación adhesiva, supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), gránulo, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalante), colirio y similares, por vía oral o parenteral (por ejemplo, administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraórgano, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, intraperitoneal e intratumoral, administración en la proximidad del tumor, y administración en la lesión).

10 El contenido representativo del compuesto de la presente invención en el medicamento de la presente invención es de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 100 % en peso, de todo el medicamento.

15 Si bien la dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad diana, síntomas y similares, una dosis única es generalmente de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,05 a 30 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal, para administración oral a pacientes adultos con degeneración macular, y la dosis se administra de forma deseable de 1 a 3 veces al día.

20 Como el vehículo farmacológicamente aceptable mencionado anteriormente, que puede usarse para la producción del medicamento de la presente invención, pueden mencionarse diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas usadas convencionalmente como material de preparación. Por ejemplo, se pueden mencionar excipiente, lubricante, aglutinante y desintegrante para preparaciones sólidas; disolvente, agentes solubilizantes, agente de suspensión, agente isotónico y tampón, y agente calmante para preparaciones líquidas. Cuando sea necesario, pueden usarse apropiadamente aditivos convencionales tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, agentes adsorbentes, agentes humectantes y similares en cantidades adecuadas.

25 Como excipiente, por ejemplo, pueden mencionarse lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero.

30 Como lubricante, por ejemplo, pueden mencionarse estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal.

Como aglutinante, por ejemplo, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica.

35 Como desintegrante, por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilalmidón de sodio, L-hidroxipropilcelulosa.

Como el disolvente, por ejemplo, pueden mencionarse agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva.

40 Como agentes solubilizantes, por ejemplo, pueden mencionarse polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio.

45 Como agente de suspensión, por ejemplo, pueden mencionarse tensioactivos tales como esteariltrietanolamina, lauril sulfato de sodio, aminopropionato de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerol y similares; polímeros hidrófilos, tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares.

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

50 Como tampón, por ejemplo, pueden mencionarse tampones tales como fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos y similares.

Como agente calmante, por ejemplo, se puede mencionar alcohol bencílico.

55 Como conservantes, por ejemplo, se pueden mencionar paraoxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenilético, ácido deshidroacético, ácido sórbico.

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

60 Como colorante, por ejemplo, pueden mencionarse pigmentos de alquitrán comestibles solubles en agua (por ejemplo, colorantes alimentarios tales como colorante alimentario rojo N.º 2 y 3, colorante alimentario amarillo N.º 4 y 5, colorante alimentario azul N.º 1 y 2, y similares), pigmentos de laca insolubles en agua (por ejemplo, sal de aluminio del pigmento de alquitrán comestible soluble en agua mencionado anteriormente y similares), pigmentos naturales (por ejemplo, β -caroteno, clorofilo, óxido de hierro rojo, etc.).

65 Como agente edulcorante, por ejemplo, pueden mencionarse sacarina sódica, glicirricinato de dipotasio, aspartamo,

estevia.

5 Como adsorbente, pueden mencionarse almidón poroso, silicato de calcio (nombre comercial: Florite RE), aluminometasilicato de magnesio (nombre comercial: Neusilin), ácido silícico anhidro ligero (nombre comercial: Sylysia).

Como agente humectante, pueden mencionarse monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol, polioxietilen lauril éter.

10 Cuando el presente compuesto se usa como un ungüento, se produce mezclando el presente compuesto con una base de ungüento convencional a una concentración de aproximadamente el 0,001 al 3 % (P/P), preferiblemente de aproximadamente el 0,01 al 1 % (P/P). La producción de ungüento incluye preferiblemente una etapa de pulverización del presente compuesto o una etapa de esterilización de la preparación. El ungüento se administra de 1 a 4 veces al día según la afección de los pacientes.

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

20 Con el objetivo de potenciar la acción del compuesto de la presente invención o disminuir la dosis del compuesto y similares, el compuesto puede usarse en combinación con medicamentos tales como agentes terapéuticos para diabetes, agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas, agentes terapéuticos para hiperlipidemia, agentes antihipertensivos, agentes antiobesidad, diuréticos, agentes terapéuticos para la degeneración macular, antioxidantes, agentes inductores de óxido nítrico, inhibidores de metaloproteinasas de matriz (MMP), agentes antiangiogénesis, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes antitrombóticos, agentes terapéuticos para osteoporosis, agentes antidemencia, agentes mejoradores de la disfunción eréctil, agentes terapéuticos para la incontinencia, micción frecuente, agentes terapéuticos para la disuria y similares (en lo sucesivo en el presente documento, abreviados como fármacos de combinación). Estos fármacos concomitantes pueden ser compuestos de bajo peso molecular o proteínas de alto peso molecular, polipéptidos, anticuerpos, vacunas o similares.

30 El tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el del fármaco de combinación no están limitados, y pueden administrarse simultáneamente o de forma escalonada al sujeto de administración.

La forma de administración no está particularmente limitada, y el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante solo necesitan combinarse. Ejemplos de dicho modo de administración incluyen los siguientes:

- 35
- (1) administración de una sola preparación obtenida procesando simultáneamente el compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación,
 - (2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación, que se han producido por separado, por la misma vía de administración,
 - 40 (3) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación, que se han producido por separado, por la misma vía de administración de manera escalonada,
 - (4) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación, que se han producido por separado, por diferentes vías de administración,
 - 45 (5) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación, que se han producido por separado, por diferentes vías de administración de manera escalonada (por ejemplo, administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación, o en el orden inverso).

50 La dosis del fármaco combinado se puede determinar adecuadamente con la dosis utilizada clínicamente como estándar. Además, la relación de mezcla del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación se puede determinar apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, vía de administración, enfermedad diana, síntoma, una combinación y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es humano, se pueden usar de 0,01 a 100 partes en peso del fármaco de combinación por 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

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

60 Ejemplos del "agente terapéutico para la diabetes" mencionado anteriormente incluyen preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraídas del páncreas de bovino o porcino; preparaciones de insulina humana genéticamente sintetizadas usando *Escherichia coli* o levadura; insulina de cinc; insulina de protamina cinc; fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-1), preparación oral de insulina), sensibilizadores de insulina (por ejemplo, pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente clorhidrato), rosiglitazona o una sal de la misma (preferiblemente maleato), Netoglitazona (MCC-555), Rivoglitazona (CS-011), FK-614, el compuesto descrito en el documento WO 01/38325, Tesaglitazar (AZ-242), Ragaglitazar (NN-622), Muraglitazar (BMS-298585), Edaglitazona

65

- (BM-13-1258), Metaglidasen (MBX-102), Naveglitazar (LY-519818), MX-6054, LY-510929, AMG131 (T-131) o una sal de los mismos, THR-0921), inhibidores de la α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanidas (por ejemplo, fenformina, metformina, buformina o una sal de las mismas (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina [sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o sal de calcio hidrato de las mismas], inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (por ejemplo, vildagliptina (LAF237), P32/98, Sitagliptina (MK-431), alogliptina, Trelagliptina, P93/01, PT-100, Saxagliptina (BMS-477118), BI1356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, SK-0403, ALS2-0426, T-6666, TS-021, KRP-104), agonistas de β_3 (por ejemplo, AJ-9677), agonista de GPR40, agonistas del receptor GLP-1 [por ejemplo, GLP-1, agente de GLP-1MR, NN-2211, AC-2993 (exendina-4)], BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131], agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio), inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón), inhibidores de SGLUT (cotransportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095, dapagliflozina, remogliflozina), inhibidores de 11 β -hidroxisteroide deshidrogenasa (por ejemplo, BVT-3498), adiponectina o agonistas de la misma, inhibidores de IKK (por ejemplo, AS-2868), fármacos mejoradores de la resistencia a la leptina, agonistas del receptor de somatostatina (por ejemplo, compuestos descritos en los documentos WO 01/25228, WO 03/42204, WO 98/44921, WO 98/45285, WO 99/22735, etc.), activadores de glucocinasa (por ejemplo, Ro-28-1675), e inhibidor de ACC2 (acetil-CoA carboxilasa 2).
- 20 Ejemplos de los "agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas" incluyen inhibidores de la aldosa reductasa (por ejemplo, Tolrestat, Epalrestat, zenarestat, Zopolrestat, minalrestat, Fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201)), factores neurotróficos y fármacos en aumento de los mismos (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, promotores de la secreción de producción de neurotrofina descritos en el documento WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol)), inhibidores de PKC (por ejemplo, mesilato de ruboxiestaurina),
- 25 inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), EXO-226, Piridorina, Piridoxamina), captadores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapurida, mexiletina), agonistas del receptor de somatostatina (BIM23190), e inhibidores de cinasa 1 (ASK-1) de regulación de la señal de apoptosis.
- 30 Ejemplos del "agente terapéutico para hiperlipidemia" incluyen compuestos de estatinas como inhibidores de la síntesis de colesterol (por ejemplo, cerivastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina o sales de las mismas (por ejemplo, sal de sodio, etc.) etc.), inhibidores de escualeno sintetasa o compuestos de fibrato con acción hipotriglicérida (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato, etc.), inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, zetia), resinas de intercambio aniónico (por
- 35 ejemplo, colestiramina), probucol, fármacos nicotínicos (por ejemplo, nicomol, niceritrol), fitosteroles (por ejemplo, soisterol, γ -orizanol)), preparaciones de aceite de pescado (por ejemplo, EPA, DHA, omacor), agonista de PPAR α , agonista de PPAR γ , agonista de PPAR δ , agonista de LXR, antagonista de FXR, agonista de FXR, inhibidor de DGAT, inhibidor de MGAT, inhibidor de MTP (por ejemplo, lomitapida), y fármacos de ácido nucleico que contienen antisentido ApoB (por ejemplo, mipomersen) u oligonucleótido antisentido de ARNs de PCSK9.
- 40 Ejemplos del agente antihipertensivo incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captoprilo, enalaprilo, delapirilo y similares), antagonistas de la angiotensina II (por ejemplo, candesartán cilexetilo, candesartán, azilsartán, azilsartán medoxomilo, losartán, losartán potasio, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, tasosartán, olmesartán, olmesartán medoxomilo, etc.), antagonista del calcio (por ejemplo, manidipina,
- 45 nifedipina, amlodipina, efonidipina, nifedipina, etc.), bloqueador β (por ejemplo, propranolol, nadolol, timolol, nipradilol, bunitrolol, indenolol, Penbutolol, carteolol, carvedilol, pindolol, acebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, labetalol, amosulalol, arotinolol etc.), y clonidina.
- Ejemplos del "agente antiobesidad" incluyen inhibidores de la absorción de monoamina (por ejemplo, fentermina,
- 50 sibutramina, mazindol, fluoxetina, tesofensina), agonistas del receptor de serotonina 2C (por ejemplo, lorcaserina), antagonistas del receptor de serotonina 6, receptor de histamina H₃, modulador GABA (por ejemplo, topiramato), antagonistas de neuropéptidos Y (por ejemplo, velneperit), antagonistas de los receptores de cannabinoides (por ejemplo, rimonabant, taranabant), antagonistas de grelina, antagonistas del receptor de la grelina, inhibidores de la enzima de acilación de grelina, antagonistas de los receptores de opioides (por ejemplo, GSK-1521498), antagonistas
- 55 del receptor de orexina, agonistas del receptor de melanocortina 4, inhibidores de la 11 β -hidroxisteroide deshidrogenasa (por ejemplo, AZD-4017), inhibidores de la lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, cetilistat), agonistas de β_3 (por ejemplo, N-5984), inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1), inhibidores de acetilCoA carboxilasa (ACC), inhibidores de la estearato CoA desaturasa, inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (por ejemplo, R-256918), inhibidores del cotransportador de Na-glucosa (por ejemplo, JNJ-
- 60 28431754, remogliflozina), inhibidores de NF κ (por ejemplo, HE-3286), agonistas de PPAR (por ejemplo, GFT-505, DRF-11605), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio, Trodusquemín), agonistas de GPR119 (por ejemplo, PSN-821), activadores de glucocinasa (por ejemplo, AZD-1656), leptina, derivados de leptina (por ejemplo, metreleptina), CNTF (factor neurotrófico ciliar), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), agonistas de colestistoquinina, preparaciones de péptido tipo glucagón-1 (GLP-1) (por ejemplo, preparaciones de animales GLP-1 extraídas del páncreas de bovinos o porcinos; preparaciones humanas sintetizadas genéticamente usando *Escherichia coli* o levadura; fragmentos o derivados de GLP-1 (por ejemplo, exenatida, liraglutida)),
- 65

- 5 preparaciones de amilina (por ejemplo, pramlintida, AC-2307), agonistas de neuropéptidos Y (por ejemplo, PYY3-36, derivados de PYY3-36, obineptida, TM-30339, TM-30335), preparaciones de oxintomodulina: preparaciones de FGF21 (por ejemplo, preparaciones de FGF21 animal extraídas del páncreas de bovino o porcino; preparaciones de FGF21 humano sintetizadas genéticamente usando *Escherichia coli* o levadura; fragmentos o derivados de FGF21), y agentes anorexigénicos (por ejemplo, P -57).
- 10 Los ejemplos de los "diuréticos" incluyen derivados de xantina (por ejemplo, salicilato de sodio y teobromina, salicilato de calcio y teobromina), preparaciones tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparaciones de antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, eplerenona, triamtereno), inhibidores de carbonato deshidratasa (por ejemplo, preparaciones de clorobenzenosulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, y furosemida.
- 15 Los ejemplos del agente terapéutico para la degeneración macular incluyen fenretinida (4-hidroxi(fenil)retinamida), el compuesto descrito en el documento WO 2009/042444, fosfolípido cargado negativamente, un mineral particular (por ejemplo, mineral que contiene cobre, tal como óxido de cobre y similares, y minerales que contienen cinc tales como óxido de cinc y similares, compuestos que contienen selenio).
- 20 Ejemplos del antioxidante incluyen vitamina C, vitamina E, β -caroteno y otros carotenoides, coenzima Q, 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-N-óxido (también conocido como Tempol), luteína, hidroxitolueno butilado, resveratrol, análogo de trolox (PNU-83836-E), y extracto de arándano.
- 25 Ejemplos del agente inductor de óxido nítrico incluyen L-arginina, L-homoarginina y N-hidroxi-L-arginina (por ejemplo, L-arginina nitrosada, L-arginina nitrosilada, N-hidroxi-L-arginina nitrosada, N-hidroxi-L-arginina nitrosilada, L-homoarginina nitrosada, L-homoarginina nitrosilada), precursor de L-arginina y/o una sal fisiológicamente aceptable de las mismas (por ejemplo, citrulina, ornitina, glutamina, lisina), polipéptido que contiene al menos uno de los aminoácidos mencionados anteriormente, inhibidor de enzima arginasa (por ejemplo, N-hidroxi-L-arginina y ácido 2(S)-amino-6-boronoheptanoico), y sustrato para óxido nítrico o un derivado estrechamente relacionado del mismo.
- 30 Los ejemplos del inhibidor de metaloproteínasa de matriz (MMP) incluyen inhibidores tisulares de la metaloproteínasa (TIMP) (por ejemplo, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4), α 2-macroglobulina, tetraciclina (por ejemplo, tetraciclina, minociclina, doxiciclina), hidroxamato (por ejemplo, batimastat, MARIMISTAT, TROCADE), agente quelante (por ejemplo, EDTA, cisteína, acetilcisteína, D-penicilamina, sal de oro), fragmento sintético de MMP, succinilmercaptapurina, fosforamido y ácido hidroxámico (ácido hidroxamínico).
- 35 Ejemplos del agente antiangiogénesis o agente anti-VEGF incluyen Rhufab V2 (Lucentis), triptofanil-ARN sintetasa (TrpRS), Eye 001 (aptámero pegilado anti-VERG), escualamina, Retaane 15 mg (acetato de anecortave para producto suspendido de depósito; Alcon, Inc.), profármaco combretastatina A4 (CA4P), Macugen, Mifeprex (mifepristona-ru486), acetónido de triamcinolona subtenoniana, acetónido de triamcinolona cristalina intravítrea, prinomastat (AG3340), acetónido de fluocinolona (incluido el implante intraocular de fluocinolona), inhibidor de VEGFR, y trampa de VEGF.
- 40 Ejemplos de los agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo y derivados de los mismos), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, adriamicina, etc.), agentes antitumorales derivados de plantas (por ejemplo, vincristina, vindesina, Taxol), cisplatino, carboplatino, etopósido y similares. De estos, son preferibles Furtulon o NeoFurtulon, que son derivados de 5-fluorouracilo, y similares.
- 45 Los ejemplos de los "agentes inmunoterapéuticos" mencionados anteriormente incluyen microorganismos o componentes bacterianos (por ejemplo, derivados de muramil dipéptidos, Picibanilo, etc.), polisacáridos que tienen actividad potenciadora de la inmunidad (por ejemplo, lentinano, esquizofilano, krestina, etc.), citocinas obtenidas mediante técnicas de ingeniería genética (por ejemplo, interferón, interleucina (IL), etc.), factores estimuladores de colonias (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina, etc.) y similares, con preferencia dada a interleucinas tales como IL-1, IL-2, IL-12 y similares.
- 50 Ejemplos del agente antitrombótico incluyen heparina (por ejemplo, heparina de sodio, heparina de calcio, dalteparina de sodio), warfarina (por ejemplo, warfarina de potasio), fármaco de antitrombina (por ejemplo, aragatrobán, dabigatrán), agente trombolítico (por ejemplo, urocinasa), tisocinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidor de la agregación plaquetaria (por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, cilostazol), icosapentato etilo, beraprost sódico, clorhidrato de sarpogrelato, prasugrel, E5555, SHC530348), inhibidor de FXa (por ejemplo, 1-(1-(2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, rivaroxabán, apixabán, DU-156, YM150).
- 60 Ejemplos de los "agentes terapéuticos para la osteoporosis" incluyen alfacalcidol, calcitriol, elcaltónina, calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, pamidronato disódico, alendronato sódico hidrato, e incadronato disódico.
- 65

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

Ejemplos del fármaco mejorador de la disfunción eréctil incluyen apomorfina, citrato de sildenafil.

- 5 Ejemplos de los agentes terapéuticos para la incontinencia urinaria o polaquiuria incluyen clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina.

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

- 10 Además, ejemplos del fármaco de combinación incluyen fármacos que tienen una acción de mejora de la caquexia establecida en modelos animales y situaciones clínicas, tales como inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina), derivados de progesterona (por ejemplo, acetato de megestrol), glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona), agentes de metoclopramida, agentes de tetrahidrocannabinol, agentes que mejoran el metabolismo de las grasas (por ejemplo, ácido eicosapentanoico), hormonas de crecimiento, IGF-1, o anticuerpos contra un factor inductor de caquexia tales como TNF- α , LIF, IL-6, oncostatina M.
- 15

- Además, los ejemplos del fármaco de combinación incluyen fármacos que promueven la regeneración nerviosa (por ejemplo, Y-128, VX-853, prosaptido), antidepresivos (por ejemplo, desipramina, amitriptilina, imipramina), antiepilépticos (por ejemplo, lamotrigina), fármacos antiarrítmicos (por ejemplo, mexiletina), ligando del receptor de acetilcolina (por ejemplo, ABT-594), antagonista del receptor de endotelina (por ejemplo, ABT-627), inhibidores de la absorción de monoamina (por ejemplo, tramadol), analgésicos narcóticos (por ejemplo, morfina), agonista del receptor de GABA (por ejemplo, gabapentina), agonista del receptor α 2 (por ejemplo, clonidina), analgésico tópico (por ejemplo, capsaicina), medicamento contra la ansiedad (por ejemplo, benzodiazepina), agonista de dopamina (por ejemplo, apomorfina), midazolam, ketoconazol y similares.
- 20
- 25

Ejemplos

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

- 35 La "temperatura ambiente" en los siguientes Ejemplos es generalmente de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. La relación para un disolvente mixto es, a menos que se especifique de otro modo, una relación de mezcla en volumen y % significa % en peso, a menos que se especifique de otro modo.

- 40 En la cromatografía en columna sobre gel de sílice, la indicación de NH significa el uso de gel de sílice unido a aminopropilsilano y la indicación de Diol significa el uso de gel de sílice unido a 3-(2,3-dihidroxi)propilsilano. En HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), la indicación de C18 significa el uso de gel de sílice unido a octadecilo. La relación de disolventes de elución es, a menos que se especifique de otro modo, una relación de mezcla en volumen.

En los siguientes Ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

- 45 p.f.: punto de fusión
MS: espectro de masas
M: concentración molar
CDCl₃: cloroformo deuterado
DMSO: dimetilsulfóxido
- 50 DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado
¹H RMN: Resonancia magnética nuclear de protón
LC/MS: cromatografía líquida-espectrómetro de masas
ESI: ionización por electronebulización
APCI: ionización química a presión atmosférica
- 55 DME: 1,2-dimetoxietano
DMA: N,N-dimetilacetamida
HATU: hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOBt: 1-hidroxibenzotriazol
THF: tetrahydrofurano
- 60 DMF: N,N-dimetilformamida
TFA: ácido trifluoroacético
LHMDS: hexametildisilazano de litio
n-: normal
s-: secundario
- 65 t-: terciario

Se midió la ^1H RMN por RMN de tipo transformada de Fourier. Para el análisis, se usaron ACD/SpecManager (nombre comercial) y similares. No se describen picos muy suaves de protones del grupo hidroxilo, grupo amino y similares.

La MS se midió por LC/MS. Como método de ionización, se usó el método ESI o el método APCI. Los datos indican los encontrados. Generalmente, se observa un pico de ión molecular ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}-\text{H}]^-$ y similares); sin embargo, cuando el compuesto tiene un grupo *terc*-butoxicarbonilo, se puede observar un pico después de la eliminación de un grupo *terc*-butoxicarbonilo o un grupo *terc*-butilo como un fragmento iónico. Cuando el compuesto tiene un grupo hidroxilo, se puede observar un pico después de la eliminación de H_2O como un fragmento iónico. En el caso de una sal, generalmente se observa un pico de iones moleculares o un pico de fragmentos iónicos de forma libre.

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

El valor analítico elemental (Anal.) muestra el valor calculado (Calc.) y el valor observado (observado).

Ejemplo 1

15 Ácido 3-oxo-3-((3S)-3-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)propanoico

A) trimetil(2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxifenil)etoxi)silano

20 A una mezcla de 2-metoxibenzaldehído (40 g) y DMF (400 ml) se le añadieron carbonato potásico (4 g) a temperatura ambiente y trimetil(trifluorometil)silano (50 g) a 0°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (57 g).

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,08 (9H, s), 3,85 (3H, s), 5,54 (1H, c, J = 6,6 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,00 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,28-7,37 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 7,8 Hz).

B) 2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxifenil)etanol

30 A una mezcla de trimetil(2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxifenil)etoxi)silano (16 g) y THF (100 ml) se le añadió una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio THF (67 ml) a 0°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (11 g).

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,64 (1H, s a), 3,90 (3H, s), 5,28 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,02 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,33-7,42 (2H, m).

C) 2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxifenil)etanona

40 A una mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxifenil)etanol (1 g) y diclorometano (30 ml) se le añadieron DMSO (2 ml) y reactivo de Dess-Martin (2,05 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua, y se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con diclorometano, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,5 g).

45 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,92 (3H, s), 6,98-7,10 (2H, m), 7,56-7,63 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 7,6 Hz).

D) 1-metoxi-2-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno

50 A una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (100 g) y THF (300 ml) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (36,3 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Después, se añadió una mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxifenil)etanona (44 g) y THF (200 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (9 g).

55 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,82 (3H, s), 5,64 (1H, s), 6,08 (1H, d, J = 0,8 Hz), 6,90-7,00 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,31-7,39 (1H, m).

E) 3-(2-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-3H-pirazol

60 A una mezcla de 1-metil-1-nitrosourea (135 g) y éter dietílico (300 ml) se le añadió lentamente una mezcla de hidróxido potásico (112 g) y agua (250 ml) a -10°C . La capa de éter de la mezcla de reacción se añadió lentamente a una mezcla de 1-metoxi-2-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (10 g) y éter dietílico (300 ml) a -10°C . La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (9,3 g).

65

MS: [M+H]⁺ 245,2.

F) 1-metoxi-2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzeno

5 Se añadió xileno (50 ml) a 3-(2-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-3H-pirazol (9,3 g), y la mezcla se agitó a 140 °C durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (6,4 g).

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95-1,03 (1H, m), 1,32-1,40 (2H, m), 3,85 (3H, s), 6,85-7,03 (2H, m), 7,27-7,34 (1H, m), 7,35-7,42 (1H, m).

G) 2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenol

15 A una mezcla de 1-metoxi-2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzeno (6,4 g) y diclorometano (64 ml) se le añadió tribromuro de boro (4,89 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (3,2 g).

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (2H, s), 1,44-1,51 (2H, m), 5,32 (1H, s), 6,87-6,88 (2H, m), 7,21-7,29 (1H, m), 7,30-7,36 (1H, m).

H) 3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

25 A una mezcla de 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (48,5 g) y piridina (200 ml) se le añadió cloruro de 4-metilbenzeno-1-sulfonilo (50,5 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (78,4 g).

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (9H, s), 1,63-1,73 (1H, m), 1,95 (1H, s a), 2,40-2,64 (4H, m), 3,00 (1H, dd, J = 11,1, 7,0 Hz), 3,21-3,54 (3H, m), 3,87-4,05 (2H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,3 Hz).

I) 3-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

35 A una mezcla de 2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenol (3,18 g) y DMF (50 ml) se le añadieron 3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (5,6 g) y fosfato potásico (5 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (3,5 g).

40 MS: [M+H]⁺ 386,5.

J) clorhidrato de (S)-3-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidina

45 A una mezcla de 3-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (3,5 g) y 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 N (20 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,92 g).

50 MS, observado: 286,3.

K) 3-oxo-3-(3-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)propanoato de (S)-etilo

55 A una mezcla de ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (1,2 g) y DMF (50 ml) se le añadieron clorhidrato de (S)-3-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidina (2,92 g), HATU (5,18 g) y N,N-diisopropiletamina (4,75 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2,15 g).

60 MS: [M+H]⁺ 400,3.

L) ácido 3-oxo-3-((3S)-3-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)propanoico

65 A una mezcla de 3-oxo-3-(3-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)propanoato de (S)-etilo (1,1 g) y etanol (10 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (10,00 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (10 ml) a 0 °C, se diluyó con acetato de

etilo, se vertió en salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó en acetato de etilo/heptano, se lavó con acetato de etilo/heptano (= 1/20) y heptano, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,840 g).

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,92-1,06 (2H, m), 1,31-1,43 (2H, m), 1,84-2,40 (2H, m), 2,72-3,00 (1H, m), 3,28-3,38 (2H, m), 3,39-4,13 (6H, m), 6,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,92-7,02 (1H, m), 7,27-7,35 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,2 Hz), 13,46-14,61 (1H, m).

Ejemplo 2

- 10 Ácido 3-((3S)-3-((2-(1-metilciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico

A) 1-bromo-2-(2-metilaliloxi)benceno

- 15 A una mezcla de 2-bromofenol (100 g) y acetona (1000 ml) se le añadieron carbonato potásico (119 g) y 3-bromo-2-metilpropeno (78 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (112 g).

- 20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,86 (3H, s), 4,50 (2H, s), 4,83-5,22 (2H, m), 6,79-6,86 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,20-7,30 (1H, m), 7,54 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz).

B) 2-(1-metilciclopropil)fenol

- 25 A una mezcla de 1-bromo-2-(2-metilaliloxi)benceno (10 g) y éter dietílico (200 ml) se le añadió *tert*-butil-litio (59 ml, 88 mmol) a -78 °C, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Después, se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (10,2 g) a -78 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2,8 g).

MS, observado: 130,3.

- 35 C) 3-((2-(1-metilciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

A una mezcla de 2-(1-metilciclopropil)fenol (1 g) y DMF (25 ml) se le añadieron fosfato potásico (2,14 g) y 3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (2,38 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1 g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332,4.

- 45 D) Clorhidrato de (S)-3-((2-(1-metilciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidina

A una mezcla de 3-((2-(1-metilciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (1 g) y 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 N (5 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (0,72 g).

MS, observado: 232,2.

E) 3-3-((2-(1-metilciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de (S)-etilo

- 55 A una mezcla de ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (0,28 g), clorhidrato de (S)-3-((2-(1-metilciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidina (0,5 g) y DMF (5 ml) se le añadieron HATU (1,07 g) y N,N-diisopropiletildiamina (0,727 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, ácido clorhídrico 2 N, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,4 g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346,2.

F) Ácido 3-((3S)-3-((2-(1-metilciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico

- 65 A una mezcla de 3-3-((2-(1-metilciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de (S)-etilo (3,340 g) y etanol

(33 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (12 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (12 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (2,935 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,64 (2H, c, J = 4,2 Hz), 0,68-0,79 (2H, m), 1,29 (3H, d, J = 1,1 Hz), 1,89-2,42 (2H, m), 2,74-3,03 (1H, m), 3,30-3,40 (2H, m), 3,44-4,15 (6H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,85-6,96 (1H, m), 7,11-7,22 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 1,9 Hz), 14,13 (1H, s a).

Ejemplo 3

Ácido 3-((3S)-3-((2-ciclobutilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico

A) 2-(1-hidroxiciclobutil)fenol

A una mezcla de 2-bromofenol (50 g) y éter dietílico (800 ml) se le añadió lentamente gota a gota n-butil litio (397 ml, solución 1,6 M de hexano) a -78 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, se añadió ciclobutanona (30,3 g) a -78 °C, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (55 g). MS, observado: 147,1.

B) 2-ciclobutilfenol

A una mezcla de 2-(1-hidroxiciclobutil)fenol (55 g) y diclorometano (600 ml) se le añadió trietilsilano (116,7 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. Después, se añadió TFA (100 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (40 g). MS: [M+H]⁺ 149,1.

C) 3-((2-ciclobutilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

A una mezcla de 2-ciclobutilfenol (1 g) y DMF (25 ml) se le añadieron 3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (2,38 g) y fosfato potásico (2,14 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (9H, s), 1,81 (2H, d, J = 9,2 Hz), 1,95-2,22 (4H, m), 2,24-2,38 (2H, m), 2,69 (1H, s), 3,22 (1H, dd, J = 10,9, 7,2 Hz), 3,27-3,78 (4H, m), 3,90 (2H, cd, J = 9,2, 6,8 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,08-7,31 (2H, m).

D) Clorhidrato de (S)-3-((2-ciclobutilfenoxi)metil)pirrolidina

A una mezcla de 3-((2-ciclobutilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (1 g) y 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico 1,4-dioxano 4 N (5 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (0,72 g). MS, observado: 232,3.

E) 3-3-((2-ciclobutilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de (S)-etilo

A una mezcla de ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (0,25 g), clorhidrato de (S)-3-((2-ciclobutilfenoxi)metil)pirrolidina (0,503 g) y DMF (5 ml) se le añadieron HATU (1,07 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,732 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y ácido clorhídrico 2 N, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo.

A una mezcla de ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (4,96 g), clorhidrato de (S)-3-((2-ciclobutilfenoxi)metil)pirrolidina (10 g) y DMF (200 ml) se le añadieron HATU (21,4 g) y N,N-diisopropiletilamina (14,54 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato

sódico y ácido clorhídrico 2 N, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con el residuo obtenido anteriormente, y la mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (4 g).
MS: [M+H]⁺ 346,3.

5

F) Ácido 3-((3S)-3-((2-ciclobutilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico

A una mezcla de 3-((2-ciclobutilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de (S)-etilo (3,870 g) y etanol (39 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (16 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (3,284 g).
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,75-2,42 (8H, m), 2,69-2,98 (1H, m), 3,30-4,11 (9H, m), 6,76 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,92-7,02 (1H, m), 7,10-7,19 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 6,8 Hz), 14,10 (1H, s a).

15

Ejemplo 4

Ácido 3-((3S)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico

20

A) 3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

A una mezcla de 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (48,5 g) y piridina (200 ml) se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (50,5 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (78,4 g).

25

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (9H, s), 1,63-1,73 (1H, m), 1,95 (1H, s a), 2,40-2,64 (4H, m), 3,00 (1H, dd, J = 11,1, 7,0 Hz), 3,21-3,54 (3H, m), 3,87-4,05 (2H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,3 Hz).

30

B) 3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

A una mezcla de 3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (108 g), 2-ciclopentilfenol (47 g) y DMF (350 ml) se le añadió fosfato potásico (98 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (99 g).

35

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (9H, s), 1,50-2,18 (10H, m), 2,48-2,81 (1H, m), 3,15-3,75 (5H, m), 3,83-4,03 (2H, m), 6,81 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,87-6,96 (1H, m), 7,09-7,18 (1H, m), 7,22 (1H, dd, J = 7,6, 1,5 Hz).

40

C) (S)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidina

A una mezcla de 3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (99 g) y acetato de etilo (500 ml) se le añadió ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 N (215 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se neutralizó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (500 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (63,1 g).

45

MS: [M+H]⁺ 246,1.

50

D) 3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de (S)-etilo

A una mezcla de (S)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidina (63,1 g), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (51,0 g), HOBt monohidrato (59,1 g), trietilamina (43,0 ml) y DMF (300 ml) se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (74,0 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (84,7 g).

55

MS: [M+H]⁺ 360,2.

60

E) Ácido 3-((3S)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico

A una mezcla de 3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de (S)-etilo (1,186 g), THF (10 ml) y etanol (10 ml) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de litio (3,30 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El

65

disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (1,040 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,43-2,20 (10H, m), 2,54-2,85 (1H, m), 3,12-3,40 (5H, m), 3,41-3,76 (3H, m), 3,85-4,03 (2H, m), 6,75-6,98 (2H, m), 7,06-7,23 (2H, m), 12,66 (1H, s a).

5

Ejemplo 5

Ácido 3-((3S)-3-((2-ciclohexilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico

10 A) 3-((2-ciclohexilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

A una mezcla de 3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (3,55 g) y DMF (30 ml) se le añadieron 2-ciclohexilfenol (1,763 g) y fosfato potásico (3,18 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,50 g).

15

MS, observado: 345,3.

20 B) clorhidrato de (S)-3-((2-ciclohexilfenoxi)metil)pirrolidina

Una mezcla de 3-((2-ciclohexilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (3,49 g) y ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 N (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,87 g).

25

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260,3.

C) 3-3-((2-ciclohexilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de (S)-etilo

30

A una mezcla de clorhidrato de (S)-3-((2-ciclohexilfenoxi)metil)pirrolidina (2,87 g), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (1,922 g), HOBt monohidrato (2,228 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,79 g) y DMF (20 ml) se le añadió trietilamina (3,38 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,500 g).

35

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374,2.

D) Ácido 3-((3S)-3-((2-ciclohexilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico

40

A una mezcla de 3-3-((2-ciclohexilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de (S)-etilo (2,465 g), THF (10 ml) y etanol (10 ml) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de litio (6,60 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (1,600 g).

45

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,11-1,51 (5H, m), 1,64-1,93 (6H, m), 1,93-2,19 (1H, m), 2,55-2,97 (2H, m), 3,20 (1H, dd, $J = 12,1, 7,2$ Hz), 3,26-3,40 (5H, m), 3,42-3,77 (3H, m), 3,83-4,07 (2H, m), 6,82-6,98 (2H, m), 7,06-7,20 (2H, m), 12,54-12,77 (1H, m).

50 Ejemplo 6

Ácido 3-((3R)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico

55 A) 3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una mezcla de 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (2,013 g) y piridina (15 ml) se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (2,097 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,18 g).

60

MS, observado: 300,0.

B) 3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

65

A una mezcla de 3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (2,133 g) y DMF (20 ml) se le añadieron 2-

ciclopentilfenol (0,973 g) y fosfato potásico (1,910 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título

5 (1,850 g).
MS, observado: 290,1.

C) (R)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidina

10 A una mezcla de 3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (1,831 g) y acetato de etilo (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 N (13,25 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con una solución acuosa al 10 % de carbonato potásico (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para

15 dar el compuesto del título (1,200 g).
MS: [M+H]⁺ 246,1.

D) 3-(3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de (R)-etilo

20 A una mezcla de (R)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidina (1,202 g), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (0,777 g), HOBt monohidrato (1,126 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,409 g) y DMF (12 ml) se le añadió trietilamina (1,707 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El

25 residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,180 g).
MS: [M+H]⁺ 360,1.

E) Ácido 3-((3R)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico

30 A una mezcla de 3-(3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de (R)-etilo (1,150 g) y etanol (10 ml) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de litio (3,20 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El

35 disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (0,930 g).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,43-1,84 (7H, m), 1,85-1,98 (2H, m), 1,98-2,19 (1H, m), 2,56-2,83 (1H, m), 3,15-3,33 (3H, m), 3,39-3,75 (3H, m), 3,88-4,04 (2H, m), 6,83-6,96 (2H, m), 7,07-7,22 (2H, m), 12,66 (1H, s a).

40 Ejemplo 7

Ácido 3-(3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico

A) 3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

45 A una mezcla de 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,03 g) y piridina (30 ml) se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (4,19 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El

50 disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6,24 g).
MS, observado: 300,0.

B) 3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

55 A una mezcla de 3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,133 g) y DMF (20 ml) se le añadieron 2-ciclopentilfenol (0,973 g) y fosfato potásico (1,910 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se

60 purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,730 g).
MS, observado: 290,1.

C) 3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidina

65 A una mezcla de 3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,727 g) y acetato de etilo (5 ml) se

le añadió ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 N (12,50 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se neutralizó con una solución acuosa al 10 % de carbonato potásico (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,210 g).
MS: [M+H]⁺ 246,1.

D) 3-(3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

10 A una mezcla de 3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidina (1,202 g), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (0,777 g), HOBt monohidrato (1,126 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,409 g) y DMF (12 ml) se le añadió trietilamina (1,707 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,700 g).
MS: [M+H]⁺ 360,2.

E) ácido 3-(3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico

20 A una mezcla de 3-(3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo (1,186 g) y etanol (17 ml) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de litio (3,30 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (1,040 g).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,45-2,19 (10H, m), 2,56-2,81 (1H, m), 3,14-3,40 (5H, m), 3,41-3,75 (3H, m), 3,88-4,03 (2H, m), 6,82-6,97 (2H, m), 7,08-7,23 (2H, m), 12,66 (1H, s).

30 Ejemplo 8

3-oxo-3-((3S)-3-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)propanoato de etilo

A) trimetil(2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxifenil)etoxi)silano

35 A una mezcla de 2-metoxibenzaldehído (40 g) y DMF (400 ml) se le añadieron carbonato potásico (4 g) a temperatura ambiente y trimetil(trifluorometil)silano (50 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (57 g).
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,08 (9H, s), 3,85 (3H, s), 5,54 (1H, c, J = 6,6 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,00 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,28-7,37 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 7,8 Hz).

B) 2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxifenil)etanol

45 A una mezcla de trimetil(2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxifenil)etoxi)silano (16 g) y THF (100 ml) se le añadió una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio THF (67 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (11 g).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,64 (1H, s a), 3,90 (3H, s), 5,28 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,02 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,33-7,42 (2H, m).

C) 2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxifenil)etanona

55 A una mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxifenil)etanol (1 g) y diclorometano (30 ml) se le añadieron DMSO (2 ml) y reactivo de Dess-Martin (2,05 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua, y se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con diclorometano, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,5 g).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,92 (3H, s), 6,98-7,10 (2H, m), 7,56-7,63 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 7,6 Hz).

D) 1-metoxi-2-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno

65 A una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (100 g) y THF (300 ml) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (36,3 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Después, se añadió una mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-(2-

metoxifenil)etanona (44 g) y THF (200 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (9 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,82 (3H, s), 5,64 (1H, s), 6,08 (1H, d, J = 0,8 Hz), 6,90-7,00 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,31-7,39 (1H, m).

E) 3-(2-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-3H-pirazol

A una mezcla de 1-metil-1-nitrosourea (135 g) y éter dietílico (300 ml) se le añadió lentamente una mezcla de hidróxido potásico (112 g) y agua (250 ml) a -10 °C. La capa de éter de la mezcla de reacción se añadió lentamente a una mezcla de 1-metoxi-2-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (10 g) y éter dietílico (300 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (9,3 g).

MS: [M+H]⁺ 245,2.

F) 1-metoxi-2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benceno

A 3-(2-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-3H-pirazol (9,3 g) se le añadió xileno (50 ml), y la mezcla se agitó a 140 °C durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (6,4 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95-1,03 (1H, m), 1,32-1,40 (2H, m), 3,85 (3H, s), 6,85-7,03 (2H, m), 7,27-7,34 (1H, m), 7,35-7,42 (1H, m).

G) 2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenol

A una mezcla de 1-metoxi-2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benceno (6,4 g) y diclorometano (64 ml) se le añadió tribromuro de boro (4,89 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (3,2 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (2H, s), 1,44-1,51 (2H, m), 5,32 (1H, s), 6,87-6,88 (2H, m), 7,21-7,29 (1H, m), 7,30-7,36 (1H, m).

H) (3S)-3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de (3S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (48,5 g) y piridina (200 ml) se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (50,5 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (78,4 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (9H, s), 1,63-1,73 (1H, m), 1,95 (1H, s a), 2,40-2,64 (4H, m), 3,00 (1H, dd, J = 11,1, 7,0 Hz), 3,21-3,54 (3H, m), 3,87-4,05 (2H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,3 Hz).

I) (3S)-3-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de 2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenol (3,18 g) y DMF (50 ml) se le añadieron (3S)-3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,6 g) y fosfato potásico (5 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (3,5 g).

MS: [M+H]⁺ 386,5.

J) clorhidrato de (3S)-3-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidina

A una mezcla de (3S)-3-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,5 g) y 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 N (20 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,92 g).

MS, observado: 286,3.

K) 3-oxo-3-((3S)-3-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)propanoato de etilo

5 A una mezcla de ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (1,2 g) y DMF (50 ml) se le añadieron clorhidrato de (3S)-3-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidina (2,92 g), HATU (5,18 g) y N,N-diisopropiletamina (4,75 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2,15 g).

10 MS: [M+H]⁺ 400,3.

Ejemplo 9

15 3-((3S)-3-((2-(1-metilciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

A) 1-bromo-2-(2-metilaliloxi)benceno

20 A una mezcla de 2-bromofenol (100 g) y acetona (1000 ml) se le añadieron carbonato potásico (119 g) y 3-bromo-2-metilpropeno (78 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (112 g).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,86 (3H, s), 4,50 (2H, s), 4,83-5,22 (2H, m), 6,79-6,86 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,20-7,30 (1H, m), 7,54 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz).

B) 2-(1-metilciclopropil)fenol

30 A una mezcla de 1-bromo-2-(2-metilaliloxi)benceno (10 g) y éter dietílico (200 ml) se le añadió *tert*-butil litio (59 ml, 88 mmol) a -78 °C, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Después, se añadió N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (10,2 g) a -78 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2,8 g).

35 MS, observado: 130,3.

C) (3S)-3-((2-(1-metilciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

40 A una mezcla de 2-(1-metilciclopropil)fenol (1 g) y DMF (25 ml) se le añadieron fosfato potásico (2,14 g) y (3S)-3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,38 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1 g).

45 MS: [M+H]⁺ 332,4.

D) clorhidrato de (3S)-3-((2-(1-metilciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidina

50 A una mezcla de (3S)-3-((2-(1-metilciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g) y 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 N (5 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (0,72 g).

55 MS, observado: 232,2.

E) 3-((3S)-3-((2-(1-metilciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

60 A una mezcla de ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (0,28 g), clorhidrato de (3S)-3-((2-(1-metilciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidina (0,5 g) y DMF (5 ml) se le añadieron HATU (1,07 g) y N,N-diisopropiletamina (0,727 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, ácido clorhídrico 2 N, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,4 g).

65 MS: [M+H]⁺ 346,2.

Ejemplo 10 3-((3S)-3-((2-ciclobutilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

A) 2-(1-hidroxiciclobutil)fenol

5 A una mezcla de 2-bromofenol (50 g) y éter dietílico (800 ml) se le añadió lentamente gota a gota n-butil litio (397 ml, solución 1,6 M de hexano) a -78 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, se añadió ciclobutanona (30,3 g) a -78 °C, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con
 10 agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (55 g).
 MS, observado: 147,1.

B) 2-ciclobutilfenol

15 A una mezcla de 2-(1-hidroxiciclobutil)fenol (55 g) y diclorometano (600 ml) se le añadió trietilsilano (116,7 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. Después, se añadió TFA (100 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (40 g).
 20 MS: [M+H]⁺ 149,1.

C) (3S)-3-((2-ciclobutilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

25 A una mezcla de 2-ciclobutilfenol (1 g) y DMF (25 ml) se le añadieron (3S)-3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,38 g) y fosfato potásico (2,14 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1 g).
 30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (9H, s), 1,81 (2H, d, J = 9,2 Hz), 1,95-2,22 (4H, m), 2,24-2,38 (2H, m), 2,69 (1H, s), 3,22 (1H, dd, J = 10,9, 7,2 Hz), 3,27-3,78 (4H, m), 3,90 (2H, cd, J = 9,2, 6,8 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,08-7,31 (2H, m).

D) clorhidrato de (3S)-3-((2-ciclobutilfenoxi)metil)pirrolidina

35 A una mezcla de (3S)-3-((2-ciclobutilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g) y 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 N (5 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (0,72 g).
 40 MS, observado: 232,3.

E) 3-((3S)-3-((2-ciclobutilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

45 A una mezcla de ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (0,25 g), clorhidrato de (3S)-3-((2-ciclobutilfenoxi)metil)pirrolidina (0,503 g) y DMF (5 ml) se le añadieron HATU (1,07 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,732 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y ácido clorhídrico 2 N, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo.
 50

A una mezcla de ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (4,96 g), clorhidrato de (3S)-3-((2-ciclobutilfenoxi)metil)pirrolidina (10 g) y DMF (200 ml) se le añadieron HATU (21,4 g) y N,N-diisopropiletilamina (14,54 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y ácido clorhídrico 2 N, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con el residuo obtenido anteriormente, y la mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (4 g).
 55 MS: [M+H]⁺ 346,3.
 60

Ejemplo 11

3-((3S)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

65 A) (3S)-3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 A una mezcla de (3S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (48,5 g) y piridina (200 ml) se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (50,5 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (78,4 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (9H, s), 1,63-1,73 (1H, m), 1,95 (1H, s a), 2,40-2,64 (4H, m), 3,00 (1H, dd, J = 11,1, 7,0 Hz), 3,21-3,54 (3H, m), 3,87-4,05 (2H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,3 Hz).

10 B) (3S)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 A una mezcla de (3S)-3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (108 g), 2-ciclopentilfenol (47 g) y DMF (350 ml) se le añadió fosfato potásico (98 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 10 h. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (99 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (9H, s), 1,50-2,18 (10H, m), 2,48-2,81 (1H, m), 3,15-3,75 (5H, m), 3,83-4,03 (2H, m), 6,81 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,87-6,96 (1H, m), 7,09-7,18 (1H, m), 7,22 (1H, dd, J = 7,6, 1,5 Hz).

20 C) (3S)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidina

25 A una mezcla de (3S)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (99 g) y acetato de etilo (500 ml) se le añadió ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 N (215 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se neutralizó con hidróxido sódico 1 N (500 ml) a 0 °C, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (63,1 g).

MS: [M+H]⁺ 246,1.

30 D) 3-((3S)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

35 A una mezcla de (3S)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidina (63,1 g), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (51,0 g), HOBt monohidrato (59,1 g), trietilamina (43,0 ml) y DMF (300 ml) se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (74,0 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (84,7 g).

MS: [M+H]⁺ 360,2.

40 Ejemplo 12

3-((3S)-3-((2-ciclohexilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

45 A) (3S)-3-((2-ciclohexilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

50 A una mezcla de (3S)-3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,55 g) y DMF (30 ml) se le añadieron 2-ciclohexilfenol (1,763 g) y fosfato potásico (3,18 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,50 g).

MS, observado: 345,3.

55 B) clorhidrato de (3S)-3-((2-ciclohexilfenoxi)metil)pirrolidina

Una mezcla de (3S)-3-((2-ciclohexilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,49 g) y ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 N (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,87 g).

60 MS: [M+H]⁺ 260,3.

C) 3-((3S)-3-((2-ciclohexilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

65 A una mezcla de clorhidrato de (3S)-3-((2-ciclohexilfenoxi)metil)pirrolidina (2,87 g), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (1,922 g), HOBt monohidrato (2,228 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,79 g) y DMF (20 ml) se le añadió trietilamina (3,38 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,500 g).

5 MS: [M+H]⁺ 374,2.

Ejemplo 13

10 3-((3R)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

A) (3R)-3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 A una mezcla de (3R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,013 g) y piridina (15 ml) se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (2,097 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,18 g).

MS, observado: 300,0.

20 B) (3R)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 A una mezcla de (3R)-3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,133 g) y DMF (20 ml) se le añadieron 2-ciclopentilfenol (0,973 g) y fosfato potásico (1,910 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,850 g).

MS, observado: 290,1.

30 C) (3R)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidina

35 A una mezcla de (3R)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,831 g) y acetato de etilo (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 N (13,25 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con una solución acuosa al 10 % de carbonato potásico (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,200 g).

MS: [M+H]⁺ 246,1.

40 D) 3-((3R)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

45 A una mezcla de (3R)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidina (1,202 g), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (0,777 g), HOBt monohidrato (1,126 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,409 g) y DMF (12 ml) se le añadió trietilamina (1,707 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,180 g).

50 MS: [M+H]⁺ 360,1.

Ejemplo 14

55 3-(3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

A) 3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

60 A una mezcla de 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,03 g) y piridina (30 ml) se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (4,19 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6,24 g).

MS, observado: 300,0.

65 B) 3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 A una mezcla de 3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,133 g) y DMF (20 ml) se le añadieron 2-ciclopentilfenol (0,973 g) y fosfato potásico (1,910 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,730 g).
MS, observado: 290,1.

10 C) 3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidina

15 A una mezcla de 3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,727 g) y acetato de etilo (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 N (12,50 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se neutralizó con una solución acuosa al 10 % de carbonato potásico (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,210 g).
MS: [M+H]⁺ 246,1.

20 D) 3-(3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

25 A una mezcla de 3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidina (1,202 g), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (0,777 g), HOBt monohidrato (1,126 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,409 g) y DMF (12 ml) se le añadió trietilamina (1,707 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,700 g).
MS: [M+H]⁺ 360,2.

30 Ejemplo 15

3-3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-3-oxopropanoato de metilo

35 A) 1-(5-fluoro-2-metoxifenil)ciclopentanol

40 A una mezcla de 2-bromo-4-fluoro-1-metoxibenceno (20 g) y éter dietílico (200 ml) se le añadió *n*-butil litio (solución 2,6 M de THF, 74,5 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, se añadió ciclopentanona (10,6 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (22 g).

45 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,46-1,55 (2H, m), 1,65-1,82 (4H, m), 1,97-2,05 (2H, m), 3,30 (1H, quint., J = 8,4 Hz), 3,79 (3H, s), 6,73-6,76 (1H, m), 6,78-6,84 (1H, m), 6,92 (1H, dd, J = 10,0, 3,2 Hz).

B) 2-ciclopentil-4-fluoro-1-metoxibenceno

50 A una mezcla de 1-(5-fluoro-2-metoxifenil)ciclopentanol (22 g) y diclorometano (150 ml) se le añadieron trietilsilano (30 g) y ácido trifluoroacético (30 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (14,2 g).

55 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45-1,55 (2H, m), 1,64-1,82 (4H, m), 1,97-2,04 (2H, m), 3,30 (1H, quint., J = 8,4 Hz), 3,79 (3H, s), 6,73-6,76 (1H, m), 6,78-6,83 (1H, m), 6,92 (1H, dd, J = 10,0, 3,2 Hz).

C) 2-ciclopentil-4-fluorofenol

60 A una mezcla de 2-ciclopentil-4-fluoro-1-metoxibenceno (14 g) y diclorometano (75 ml) se le añadió tribromuro de boro (21,6 g) a -78 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (12 g).

65 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,53-1,87 (6H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 3,18 (1H, quint., J = 8,3 Hz), 4,60 (1H, s a), 6,66-6,78 (2H, m), 6,90 (1H, dd, J = 10,1, 2,7 Hz).

D) 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una mezcla de 3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,8 g), 2-ciclopentil-4-fluorofenol (6 g) y DMF (100 ml) se le añadió fosfato potásico (17,5 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (7 g).

MS: [M+H]⁺ 364,2.

E) clorhidrato de 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidina

A una mezcla de 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7 g) y 1,4-dioxano (15 ml) se le añadió ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 N (35 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con n-pentano para dar el compuesto del título (5 g).

MS: [M-HCl+H]⁺ 264,1.

F) 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-3-oxopropanoato de metilo

A una mezcla de clorhidrato de 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidina (800 mg), difluoromalonato de dimetilo (615 mg) y 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió trimetilaluminio (solución 1 M de tolueno, 3,14 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (500 mg).

MS: [M+H]⁺ 400,3.

Ejemplo 16

G) Ácido 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-3-oxopropanoico

A una mezcla de 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-3-oxopropanoato de metilo (500 mg), THF (8 ml) y agua (4 ml) se le añadió hidróxido sódico (207 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con n-pentano y se purificó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene ácido trifluoroacético al 1 %)) para dar el compuesto del título (55 mg).

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,53-1,55 (2H, m), 1,68-1,85 (5H, m), 1,91-2,07 (3H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,74-2,90 (1H, m), 3,67-3,87 (3H, m), 3,89-4,05 (3H, m), 6,81-6,94 (3H, m).

Ejemplo 17

3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

A una mezcla de clorhidrato de 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidina (340 mg), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (162 mg) y DMF (8 ml) se le añadieron HATU (639 mg) y N,N-diisopropiletilamina (578 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (150 mg).

MS: [M+H]⁺ 378,3.

Ejemplo 18

Ácido 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico

A una mezcla de 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo (150 mg), metanol (3 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (67 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se eliminó el metanol a presión reducida, y la solución acuosa obtenida se enfrió a 0 °C, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con n-pentano para dar el compuesto del título (100 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,51-1,55 (2H, m), 1,61-1,84 (5H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,01-2,12 (1H, m), 2,60-2,73 (1H, m), 3,17-3,27 (2H, m), 3,31 (2H, s), 3,43-3,71 (3H, m), 3,90-3,99 (2H, m), 6,93-7,02 (3H, m), 12,65 (1H, s a).

Ejemplo 19

3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-2-metil-3-oxopropanoato de etilo

5 A una mezcla de clorhidrato de 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidina (400 mg), ácido 3-etoxi-2-metil-3-oxopropanoico (205 mg) y DMF (10 ml) se le añadieron HATU (730 mg) y N,N-diisopropiletilamina (660 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (200 mg).
MS: [M+H]⁺ 392,2.

10 Ejemplo 20

Ácido 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-2-metil-3-oxopropanoico

15 A una mezcla de 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-2-metil-3-oxopropanoato de etilo (200 mg), metanol (6 ml) y agua (4 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (128 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se eliminó el metanol a presión reducida, y la solución acuosa obtenida se enfrió a 0 °C, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con n-pentano para dar el compuesto del título (80 mg).
20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (3H, dt, J = 7,0, 3,6 Hz), 1,51-1,85 (7H, m), 1,90-1,92 (2H, m), 2,01-2,12 (1H, m), 2,60-2,73 (1H, m), 3,18-3,24 (1H, m), 3,35-3,39 (1H, m), 3,48-3,78 (4H, m), 3,93-3,98 (2H, m), 6,93-7,02 (3H, m), 12,51 (1H, s a).

25 Ejemplo 21

3-3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de etilo

30 A una mezcla de clorhidrato de 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidina (400 mg), ácido 3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropanoico (225 mg) y DMF (10 ml) se le añadieron HATU (730 mg) y N,N-diisopropiletilamina (660 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (220 mg).
35 MS: [M+H]⁺ 406,5.

Ejemplo 22

Ácido 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxopropanoico

40 A una mezcla de 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de etilo (200 mg), metanol (5 ml) y agua (3 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (124 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el metanol a presión reducida, y la solución acuosa obtenida se enfrió a 0 °C, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con n-pentano para dar el compuesto del título (125 mg).
45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (6H, s), 1,52-1,74 (7H, m), 1,92-2,07 (3H, m), 2,58-2,67 (1H, m), 3,17-3,25 (2H, m), 3,34-3,37 (1H, m), 3,46-3,57 (2H, m), 3,81-3,97 (2H, m), 6,92-6,97 (2H, m), 6,99-7,02 (1H, m), 12,78 (1H, s a).

50 Ejemplo 23

1-((3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)carbonil)ciclopropanocarboxilato de etilo

55 A una mezcla de clorhidrato de 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidina (500 mg), ácido 1-(etoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (303 mg) y DMF (10 ml) se le añadieron HATU (913 mg) y N,N-diisopropiletilamina (826 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (300 mg).
60 MS: [M+H]⁺ 404,3.

Ejemplo 24

Ácido 1-((3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)carbonil)ciclopropanocarboxílico

65 A una mezcla de 1-((3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)carbonil)ciclopropanocarboxilato de etilo (300 mg), metanol (8 ml) y agua (4 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (187 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó

a temperatura ambiente durante 5 h. Se eliminó el metanol a presión reducida, y la solución acuosa obtenida se enfrió a 0 °C, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con n-pentano para dar el compuesto del título (125 mg).

5 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14-1,25 (4H, m), 1,46-1,82 (7H, m), 1,85-2,11 (3H, m), 2,61-2,78 (1H, m), 3,16-3,24 (2H, m), 3,36-3,68 (3H, m), 3,86-4,03 (2H, m), 6,93-7,02 (3H, m), 12,74 (1H, s a).

Ejemplo 25

10 1-((3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)carbonil)ciclobutanocarboxilato de etilo

A una mezcla de clorhidrato de 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidina (400 mg), ácido 1-(etoxicarbonil)ciclobutanocarboxílico (242 mg) y DMF (10 ml) se le añadieron HATU (730 mg) y N,N-diisopropiletilamina (660 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (250 mg).

MS: [M+H]⁺ 418,3.

20 Ejemplo 26

ácido 1-((3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)carbonil)ciclobutanocarboxílico

25 A una mezcla de 1-((3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)carbonil)ciclobutanocarboxilato de etilo (250 mg), metanol (6 ml) y agua (4 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (151 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se eliminó el metanol a presión reducida, y la solución acuosa obtenida se enfrió a 0 °C, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título (125 mg).

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,49-1,75 (8H, m) 1,90-2,07 (4H, m), 2,32-2,45 (3H, m), 2,55-2,67 (1H, m), 3,00-3,05 (1H, m), 3,12-3,24 (3H, m), 3,36-3,38 (1H, m), 3,47-3,54 (1H, m), 3,79-3,99 (2H, m), 6,91-7,01 (3H, m), 12,75 (1H, s a).

Ejemplo 27

35

3-((4-bromo-2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

A) 4-bromo-2-ciclopentilfenol

40 A una mezcla de 2-ciclopentilfenol (10 g) y acetonitrilo (60 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (10,9 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en hexano y se filtró. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (9,5 g).

45 MS: [M+H]⁺ 239,1.

B) 3-((4-bromo-2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

50 A una mezcla de 3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,25 g), 4-bromo-2-ciclopentilfenol (2,0 g) y DMF (20 ml) se le añadió fosfato potásico (5,3 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3 g).

MS: [M+H]⁺ 424,1.

55

C) clorhidrato de 3-((4-bromo-2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidina

60 A una mezcla de 3-((4-bromo-2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3 g) y 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 N (9 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con n-pentano para dar el compuesto del título (1,9 g).

MS: [M-HCl+H]⁺ 324,2.

65

D) 3-((4-bromo-2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

A una mezcla de clorhidrato de 3-((4-bromo-2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidina (1,9 g), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico

(766 mg) y DMF (20 ml) se le añadieron HATU (3,0 g) y N,N-diisopropiletilamina (2,72 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título

5 (1,5 g).
MS: [M+H]⁺ 438,1.

Ejemplo 28

10 ácido 3-(3-((4-bromo-2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico

A una mezcla de 3-(3-((4-bromo-2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo (400 mg), metanol (8 ml) y agua (4 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (131,2 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el metanol a presión reducida, y la solución acuosa obtenida se enfrió a 0 °C, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con n-pentano para dar el compuesto del título (280 mg).

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,51-1,81 (7H, m), 1,89-1,96 (2H, m), 2,01-2,12 (1H, m), 2,61-2,74 (1H, m), 3,16-3,21 (2H, m), 3,28-3,33 (3H, m), 3,45-3,59 (2H, m), 3,91-4,00 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,29-7,32 (2H, m), 12,64 (1H, s a).

20 Ejemplo 29

3-(3-((2-ciclopentil-4-metilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

25 A una mezcla de 3-(3-((4-bromo-2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo (250 mg), trimetil boroxina (142 mg) y 1,4-dioxano (8 ml) se le añadió carbonato potásico (86,6 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se desaireó con argón, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (66 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (100 mg).

30 MS: [M+H]⁺ 374,2.

Ejemplo 30

35 ácido 3-(3-((2-ciclopentil-4-metilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico

A una mezcla de 3-(3-((2-ciclopentil-4-metilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo (170 mg), metanol (5 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (101 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se eliminó el metanol a presión reducida, y la solución acuosa obtenida se enfrió a 0 °C, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con n-pentano, y se purificó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetronitrilo (sistema que contiene ácido trifluoroacético al 1 %)) para dar el compuesto del título (40 mg).

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,52-1,66 (4H, m), 1,70-1,81 (3H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,02-2,10 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,59-2,72 (1H, m), 3,16-3,21 (2H, m), 3,32-3,33 (2H, m), 3,45-3,57 (2H, m), 3,65-3,70 (1H, m), 3,86-3,94 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 6,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 12,64 (1H, s a).

45 Ejemplo 31

3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

50 A) 3-metil-3-(((4-metilfenil)sulfonil)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de 3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3 g) y diclorometano (50 ml) se le añadieron trietilamina (4,2 g) y 4-dimetilaminopiridina (340 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (3,98 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y la mezcla se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,7 g).

55 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,53-1,59 (1H, m), 1,73-1,86 (1H, m), 2,45 (3H, s), 3,00-3,06 (1H, m), 3,14-3,18 (1H, m), 3,28-3,38 (2H, m), 3,77-3,87 (2H, m), 7,35 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,3 Hz).

60 B) 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de 2-ciclopentil-4-fluorofenol (1,46 g) y DMF (25 ml) se le añadió fosfato potásico (1,46 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió 3-metil-3-(((4-metilfenil)sulfonil)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,5 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y

65

el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,2 g).

MS: $[M+H]^+$ 378,2.

5 C) clorhidrato de 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpirrolidina

A una mezcla de 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g) y dioxano (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 N (5 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con n-pentano para dar el compuesto del título (990 mg).

MS: $[M-HCl+H]^+$ 278,2.

D) 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

15 A una mezcla de clorhidrato de 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpirrolidina (400 mg), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (202 mg) y DMF (8 ml) se le añadieron HATU (776 mg) y N,N-diisopropiletilamina (659 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (359 mg).

MS: $[M+H]^+$ 392,2.

Ejemplo 32

25 Ácido 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico

A una mezcla de 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo (350 mg), metanol (8 ml) y agua (4 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (107 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se eliminó el metanol a presión reducida, y la solución acuosa obtenida se enfrió a 0 °C, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con n-pentano, y se purificó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene HCO₂H al 0,1 %)) para dar el compuesto del título (95 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17-1,19 (3H, m), 1,52-1,79 (7H, m), 1,90-1,98 (3H, m), 3,15-3,29 (2H, m), 3,33-3,39 (2H, m), 3,39-3,50 (2H, m), 3,57 (1H, t, J = 7,3 Hz), 3,79-3,82 (2H, m), 6,92-6,97 (2H, m), 6,99-7,02 (1H, m), 12,65 (1H, s a).

Ejemplo 33

40 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

A) 3-metilenpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (23,1 g) y THF (80 ml) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (9,0 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6,73 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (9H, s), 2,55 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,42-3,47 (2H, m), 3,92 (2H, s a), 4,96-4,98 (2H, m).

B) 1-oxa-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de ácido m-cloroperbenzoico (8,1 g) y diclorometano (50 ml) se le añadió lentamente 3-metilenpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,7 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,9 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (9H, s), 1,80-1,89 (1H, m), 2,26 (1H, dt, J = 13,5, 8,8 Hz), 2,93 (2H, s), 3,27 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,59-3,62 (3H, m).

C) 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de 2-ciclopentil-4-fluorofenol (3,1 g) y DMF (20 ml) se le añadieron carbonato potásico (6,4 g) y 1-oxa-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo (2,9 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre

sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,2 g).
MS: [M+H]⁺ 380,2.

5 D) 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,25 g) y diclorometano (25 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1,3 g) a -78 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano.
10 El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,6 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,41 (9H, s), 1,46-1,64 (4H, m), 1,69-1,79 (2H, m), 1,89-1,99 (2H, m), 2,10-2,21 (2H, m), 3,20-3,29 (1H, m), 3,38-3,41 (1H, m), 3,51-3,62 (2H, m), 4,02-4,13 (1H, m), 4,20-4,30 (2H, m), 6,92-7,05 (3H, m).

15 E) clorhidrato de 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-fluoropirrolidina

A una mezcla de 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,6 g) y 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 N (15 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con n-pentano para dar el compuesto del título (1,0 g).
20 MS: [M-HCl+H]⁺ 282,1.

F) 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo

25 A una mezcla de clorhidrato de 3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-fluoropirrolidina (600 mg), ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (320 mg) y DMF (10 ml) se le añadieron HATU (1,28 g) y N,N-diisopropiletilamina (1,1 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (520 mg).
30 MS: [M+H]⁺ 396,1.

Ejemplo 34

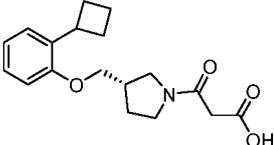
35 ácido 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico

A una mezcla de 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo (250 mg), metanol (5 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (159 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el metanol a presión reducida, y la solución acuosa obtenida se enfrió a 0 °C, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con n-pentano, y se purificó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene HCO₂H al 1 %)) para dar el compuesto del título (25 mg).
40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,54-1,73 (6H, m), 1,89-2,01 (2H, m), 2,15-2,35 (2H, m), 3,13-3,17 (3H, m), 3,54-4,03 (4H, m), 4,25-4,30 (2H, m), 6,96-7,02 (3H, m).

45 De acuerdo con los métodos mostrados en los Ejemplos mencionados anteriormente o un método análogo a los mismos, se produjeron los compuestos de Ejemplo en las siguientes Tablas. Los compuestos del Ejemplo se muestran en las siguientes Tablas. En las tablas, el análisis por MS muestra los valores medidos.

50 Tabla 1-1

| N.º de Ej. | nombre IUPAC | fórmula estructural | sal | MS |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----|-------|
| 1 | ácido 3-oxo-3-((3S)-3-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)propanoico | | | 372,2 |
| 2 | ácido 3-((3S)-3-((2-(1-metilciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico | | | 318,0 |

| | | | | |
|---|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 3 | ácido 3-((3S)-3-((2-ciclobutil-fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico |  | | 318,1 |
|---|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|

(continuación)

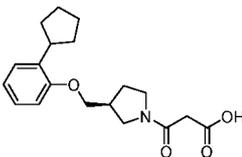
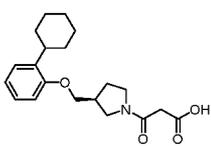
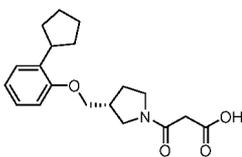
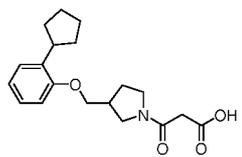
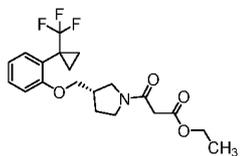
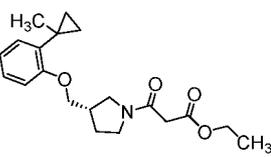
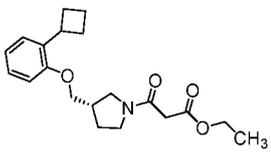
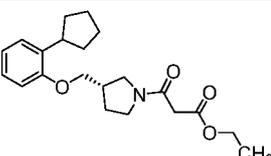
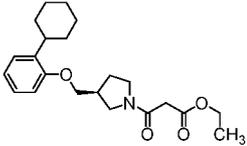
| N.º de Ej. | nombre IUPAC | fórmula estructural | sal | MS |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| 4 | ácido 3-((3S)-3-((2-ciclopentil-fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico |  | | 332,3 |
| 5 | ácido 3-((3S)-3-((2-ciclohexil-fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico |  | | 346,1 |
| 6 | ácido 3-((3R)-3-((2-ciclopentil-fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico |  | | 332,3 |
| 7 | ácido 3-(3-((2-ciclopentil-fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico |  | | 332,3 |
| 8 | 3-oxo-3-((3S)-3-((2-(1-(trifluorometil) ciclopropil)-fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)propanoato de etilo |  | | 400,3 |
| 9 | 3-((3S)-3-((2-(1-metilciclopropil)fenoxi)-metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo |  | | 346,2 |
| 10 | 3-((3S)-3-((2-ciclobutil-fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo |  | | 346,2 |

Tabla 1-2

| N.º de Ej. | nombre IUPAC | fórmula estructural | sal | MS |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| 11 | 3-(3S)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)-pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo |  | | 360,2 |

| | | | | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 12 | 3-((3S)-3-((2-ciclohexilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo |  | | 374,2 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|

(continuación)

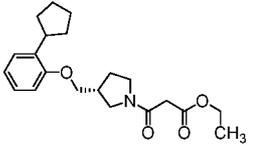
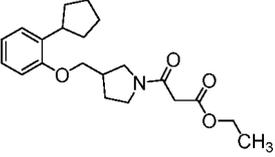
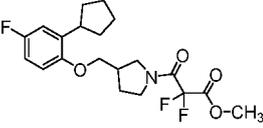
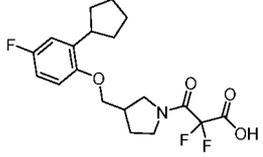
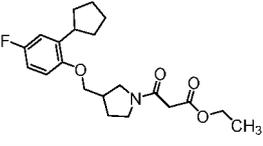
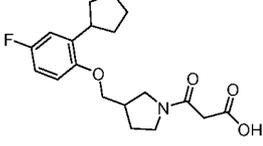
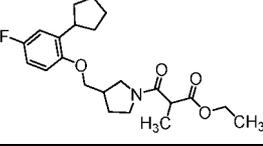
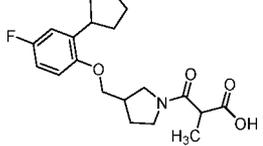
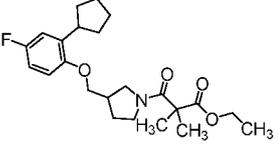
| N.º de Ej. | nombre IUPAC | fórmula estructural | sal | MS |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| 13 | 3-((3R)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)-pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo |  | | 360,1 |
| 14 | 3-(3-((2-ciclopentil-fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo |  | | 360,1 |
| 15 | 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil) pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-3-oxopropanoato de metilo |  | | 400,3 |
| 16 | ácido 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-2,2-difluoro-3-oxopropanoico |  | | 384,0 |
| 17 | 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil) pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo |  | | 378,3 |
| 18 | Ácido 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico |  | | 350,1 |
| 19 | 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil) pirrolidin-1-il)-2-metil-3-oxopropanoato de etilo |  | | 392,2 |
| 20 | ácido 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluoro-fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-2-metil-3-oxopropanoico |  | | 364,2 |

Tabla 1-3

| N.º de Ej. | nombre IUPAC | fórmula estructural | sal | MS |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| 21 | 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil) pirrolidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de etilo |  | | 406,5 |

(continuación)

| N.º de Ej. | nombre IUPAC | fórmula estructural | sal | MS |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----|-------|
| 22 | ácido 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxopropanoico | | | 378,2 |
| 23 | 1-((3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)carbonil)-ciclopropanocarboxilato de etilo | | | 404,3 |
| 24 | ácido 1-((3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)carbonil)-ciclopropanocarboxílico | | | 374,1 |
| 25 | 1-((3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)carbonil)-ciclobutanocarboxilato de etilo | | | 418,3 |
| 26 | ácido 1-((3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)carbonil)-ciclobutanocarboxílico | | | 390,2 |
| 27 | 3-(3-((4-bromo-2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo | | | 438,1 |
| 28 | ácido 3-(3-((4-bromo-2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico | | | 410,0 |
| 29 | 3-(3-((2-ciclopentil-4-metilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo | | | 374,2 |
| 30 | ácido 3-(3-((2-ciclopentil-4-metilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico | | | 346,2 |

Tabla 1-4

| N.º de Ej. | nombre IUPAC | fórmula estructural | sal | MS |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----|-------|
| 31 | 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo | | | 392,2 |
| 32 | Ácido 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico | | | 364,2 |
| 33 | 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo | | | 396,1 |
| 34 | ácido 3-(3-((2-ciclopentil-4-fluorofenoxi)metil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico | | | 368,1 |

Ejemplo experimental 1

5 Usando el sistema ELISA Retinol-RBP4-TTR que se muestra a continuación, se evaluó la acción del compuesto de la presente invención para inhibir la unión de RBP4 y retinol y TTR.

1A: clonación del gen RBP4 humano y el gen TTR humano

10 El gen RBP4 humano se clonó por PCR usando ADNc universal humano (Clontech, QUICK-Clone cDNA) como plantilla, y los siguientes conjuntos de cebadores.

RBPU:

15 5'-ATATGGATCCACCATGAAGTGGGTGTGGGCGCTC-3' (SEQ ID NO: 1)

RBPL:

5'-ATATGCGGCCGCTACAAAAGGTTTCTTTCTGATCTGC-3' (SEQ ID NO: 2)

20 La reacción de PCR se realizó de acuerdo con el protocolo unido a la polimerasa Pyrobest (TAKARA BIO INC., LTD.). El producto de PCR obtenido se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1 %), se recuperó un fragmento de ADN de aproximadamente 0,6 kb que contenía el gen RBP4 del gel, se digirió con las enzimas de restricción BamHI y NotI. El fragmento de ADN después del tratamiento con enzimas de restricción se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1 %), se recuperó un fragmento de ADN de aproximadamente 0,6 kb y se ligó al plásmido pcDNA3.1(+) (Invitrogen) digerido con las enzimas de restricción BamHI y NotI para dar un plásmido de expresión pcDNA3.1(+)/hRBP4. Se confirmó que la secuencia de ADN del fragmento insertado coincidía con la secuencia objeto.

El gen TTR humano se clonó por reacción de PCR usando ADNc de intestino delgado humano (Clontech, QUICK-Clone cDNA) como plantilla, y los siguientes conjuntos de cebadores.

TTRU:

30 5'-ATATGGATCCACCATGGCTTCTCATCGTCTGCTCC-3' (SEQ ID NO: 3)

TTRL:

35 5'-ATATGCGGCCGCTCATTCTGGGATTGGTGACGA-3' (SEQ ID NO: 4)

La reacción de PCR se realizó de acuerdo con el protocolo unido a la polimerasa Pyrobest (TAKARA BIO INC., LTD.).

El producto de PCR obtenido se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1 %), se recuperó un fragmento de ADN de 0,5 kb que contenía el gen TTR del gel, se digirió con las enzimas de restricción BamHI y NotI. El fragmento de ADN después del tratamiento con enzimas de restricción se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1 %), se recuperó un fragmento de ADN de aproximadamente 0,5 kb y se ligó al plásmido pcDNA3.1(+) (Invitrogen) digerido con las enzimas de restricción BamHI y NotI para dar un plásmido de expresión pcDNA3.1(+)/hTTR. Se confirmó que la secuencia de ADN del fragmento insertado coincidía con la secuencia objeto.

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

El sitio EcoRI se introdujo en el extremo 3' del gen hRBP4 mediante PCR usando el plásmido de expresión pcDNA3.1(+)/hRBP4 preparado en el punto 1A mencionado anteriormente como plantilla y los siguientes conjuntos de cebadores.

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

La PCR se realizó de acuerdo con el protocolo unido a la polimerasa Z-Taq (TAKARA BIO INC., LTD.). El producto de PCR obtenido se purificó mediante el kit de purificación por PCR QIAquick (QIAGEN), y se digirió con las enzimas de restricción BamHI y EcoRI. El fragmento de ADN después del tratamiento con enzimas de restricción se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1 %), se recuperó el fragmento de ADN obtenido de aproximadamente 0,6 kb y se ligó al plásmido pcDNA3.1(+) (Invitrogen) digerido con las enzimas de restricción BamHI y EcoRI para dar pcDNA3.1(+)/hRBP4-Eco que tenía un sitio EcoRI en el extremo 3' del gen hRBP4.

El sitio EcoRI se introdujo en el extremo 3' del gen hTTR mediante PCR usando el plásmido de expresión pcDNA3.1(+)/hTTR preparado en el punto 1A mencionado anteriormente como una plantilla y los conjuntos de cebadores CMVP y TTRECO.

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

La reacción de PCR se realizó de acuerdo con el protocolo unido a la polimerasa Z-Taq (TAKARA BIO INC., LTD.). El producto de PCR obtenido se purificó mediante el kit de purificación por PCR QIAquick (QIAGEN), y se digirió con las enzimas de restricción BamHI y EcoRI. El fragmento de ADN después del tratamiento con enzimas de restricción se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1 %), se recuperó el fragmento de ADN obtenido de aproximadamente 0,6 kb y se ligó al plásmido pcDNA3.1(+) (Invitrogen) digerido con las enzimas de restricción BamHI y EcoRI para dar pcDNA3.1(+)/hTTR-Eco que tenía un sitio EcoRI en el extremo 3' del gen hTTR.

El plásmido de expresión TTR-His pcDNA3.1(+)/hTTR-His en el que se añadió la etiqueta His al extremo C-terminal de TTR humana se preparó insertando un fragmento de ADN sintético que contenía la secuencia de etiqueta His preparada por hibridación del siguiente oligoDNA en el sitio EcoRI y el sitio NotI de pcDNA3.1(+)/hTTR-Eco preparado como se ha mencionado anteriormente.

HISENU:
5'-AATTCCATCATCATCATCACTAGGC-3' (SEQ ID NO: 8)
HISENL:
5'-GGCCGCCTAGTGATGATGATGATGATGG-3' (SEQ ID NO: 9)

HISENU y HISENL se disolvieron cada uno a una concentración de 25 pmol/ul, se calentaron a 94 °C durante 5 min, se enfriaron a temperatura ambiente para permitir la hibridación, por lo que se obtuvo un fragmento de ADN sintético que contenía la secuencia de etiqueta His. pcDNA3.1(+)/hTTR-Eco se digirió con EcoRI y NotI, el fragmento de ADN después del tratamiento con enzimas de restricción se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1 %), se recuperó el fragmento de ADN obtenido de aproximadamente 5,9 kb, y un fragmento de ADN sintético que contenía la secuencia de etiqueta His se ligó a la misma para dar el plásmido de expresión TTR-His pcDNA3.1(+)/hTTR-His en el que se añade la etiqueta His al extremo C-terminal de TTR humana.

El plásmido de expresión de RBP4-His pcDNA3.1(+)/hRBP4-His en el que se añade His al extremo C-terminal de la RBP4 humana se preparó como se indica a continuación. pcDNA3.1(+)/hRBP4-Eco se digirió con las enzimas de restricción EcoRI y DraIII, se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1 %), y se recuperó el fragmento de ADN obtenido de aproximadamente 6,0 kb. pcDNA3.1(+)/hTTR-His se digirió con las enzimas de restricción EcoRI y DraIII, se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1 %), y se recuperó el fragmento de ADN obtenido de aproximadamente 6,0 kb. Los dos fragmentos se ligaron para dar el plásmido de expresión de RBP4-His pcDNA3.1(+)/hRBP4-His en el que se añade His al extremo C-terminal de RBP4 humana.

1C: preparación de human RBP4-His

Se expresó RBP4-His humano usando el sistema de expresión FreeStyle 293 (Invitrogen) y el plásmido de expresión pcDNA3.1(+)/hRBP4-His preparado en el punto 1B mencionado anteriormente. De acuerdo con el protocolo adjunto al sistema de expresión FreeStyle 293, se usaron 600 ml de medio de cultivo para la expresión. Después de la transfección y 3 días de cultivo, se recuperó el sobrenadante de cultivo que contenía hRBP4-His secretado. El sobrenadante de cultivo se concentró repetidamente usando VIVACELL 250 (límite de peso molecular 10K, VIVASCIENCE), y se diluyó con Tris 20 mM (pH 8), con lo cual se sustituyó el tampón. El líquido se adsorbió por paso a través de la columna TOYOPEARL DEAE-650 M (1 cm de DI x 10 cm, Tosoh Corporation) equilibrada con tampón Tris 20 mM (pH 8) a un caudal de 2,5 ml/min, y se eluyó en gradiente de NaCl de 0 a 0,35 M para dar fracciones humanas de RBP4-His. Estas fracciones se concentraron a aproximadamente 5 ml usando Vivaspín 20 (límite de peso molecular 10K, VIVASCIENCE). La solución concentrada se pasó a través de una columna HiLoad 26/60 Superdex 200 pg (2,6 cm de DIx60 cm, GE Healthcare) equilibrada con TBS (pH 7,4) y se eluyó con TBS (pH 7,4). La fracción que contenía RBP4-His humano se recuperó, y se concentró hasta aproximadamente 8 ml usando Vivaspín 20 (límite de peso molecular 10K, VIVASCIENCE). Se obtuvieron aproximadamente 8 mg de RBP4-His humano a partir de 600 ml del medio de cultivo.

1D: Preparación de TTR humana

La TTR humana se expresó usando el sistema de expresión FreeStyle 293 (Invitrogen) y el plásmido de expresión pcDNA3.1(+)/hTTR preparado en el punto 1A mencionado anteriormente. De acuerdo con el protocolo adjunto al sistema de expresión FreeStyle 293, se usaron 600 ml de medio de cultivo para la expresión. Después de la transfección y 3 días de cultivo, se recuperó el sobrenadante del cultivo que contenía TTR humana secretada. El sobrenadante de cultivo se concentró repetidamente usando VIVACELL 250 (límite de peso molecular 10K, VIVASCIENCE), y se diluyó con Tris 20 mM (pH 8), con lo cual se sustituyó el tampón. El líquido se adsorbió por paso a través de la columna TOYOPEARL DEAE-650 M (1 cm de DIx10 cm, Tosoh Corporation) equilibrada con tampón Tris 20 mM (pH 8) a un caudal de 2,5 ml/min, y se eluyó en un gradiente de NaCl de 0 a 0,55 M para dar fracciones de TTR humanas. Estas fracciones se concentraron repetidamente usando Vivaspín 20 (límite de peso molecular 10K, VIVASCIENCE), y se diluyeron con Tris 20 mM (pH 8), con lo cual se sustituyó el tampón. El líquido se adsorbió mediante el paso a través de la columna HiLoad Q Sepharose HP (1,6 cm de DI x 10 cm, GE Healthcare) equilibrada con tampón Tris 20 mM (pH 8) a un caudal de 1,0 ml/min, y se eluyó a un gradiente de NaCl de 0 a 0,4 M para dar fracciones de TTR humanas. Estas fracciones se concentraron a aproximadamente 5 ml usando Vivaspín 20 (límite de peso molecular 10K, VIVASCIENCE). La solución concentrada se pasó a través de una columna HiLoad 26/60 Superdex 75 pg (2,6 cm de DIx60 cm, GE Healthcare) equilibrada con PBS (pH 7,4) y se eluyó con TBS (pH 7,4). La fracción que contenía TTR humana se recuperó y se concentró hasta aproximadamente 5 ml usando Vivaspín 20 (límite de peso molecular 10K, VIVASCIENCE). Se obtuvieron aproximadamente 6 mg de TTR humana de 600 ml del medio de cultivo.

1E: Preparación de biotina TTR humana

La TTR humana preparada en el punto 1D mencionado anteriormente se marcó con biotina usando el kit de biotilación (Sulfo-Osu) (LABORATORIOS DOJINDO) de acuerdo con el protocolo adjunto para preparar TTR-biotina humana. La TTR humana (5,0 mg) se concentró repetidamente usando Vivaspín 6 (límite de peso molecular 10K, VIVASCIENCE) y se diluyó con NaHCO₃ 50 mM, con lo cual se sustituyó el tampón. Esta solución se diluyó con NaHCO₃ 50 mM para establecer la concentración de TTR humana en 2,0 mg/ml, y se añadió una solución acuosa de Biotina-(AC₅)₂ Sulfo-OSu (10 mg/ml) (9,9 ul) y la mezcla se hizo reaccionar a 25 °C durante 2 h. La solución después de que la reacción se pasó a través de la columna NAP-25 (GE Healthcare) equilibrada con PBS (pH 7,4), se eluyó con PBS (pH 7,4) y se recuperó un eluato (3,5 ml) que contenía biotina TTR humana.

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

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

La RBP4 humana marcada con His usada se preparó en el punto 1C mencionado anteriormente.

La TTR humana biotilada utilizada se preparó en el punto 1E mencionado anteriormente.

Se añadió estreptavidina (20 µl) (10 µg/ml de estreptavidina tipo II (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), Tris-HCl 10 mM (pH 7,5), NaCl 10 mM) a una placa negra de 384 pocillos (Nunc MaxiSorp, Thermo Fisher Scientific Inc.), y la placa se centrifugó (1000 rpm, 1 min) y se revistió a 4 °C durante la noche. La placa se lavó dos veces con PBST (PBS, Tween 20 al 0,05 %, 100 µl/pocillo), y se bloqueó con Block Ace al 25 % (Snow Brand Milk Products Co., Ltd., PBS, 100 µl/pocillo). La placa se sometió a centrifugación (1000 rpm, 1 min), y se incubó a temperatura ambiente durante 4 horas o a 4 °C durante una noche. La placa se lavó dos veces con PBST (PBS, Tween 20 al 0,05 %, 100 µl/pocillo), y se añadió TTR humana biotilada (concentración de solución madre 1,0 mg/ml) diluida 750 veces con PBST a 20 µl/pocillo. La placa se sometió a centrifugación (1000 rpm, 1 min), y se mantuvo adicionalmente a temperatura ambiente durante 1,5 horas o a 4 °C durante una noche. La placa se lavó 3 veces con PBST (100 µl/pocillo), y se añadió RBP4 humana marcada con His (concentración de solución madre 1,28 mg/ml) se diluyó

4000 veces con un tampón de reacción (Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,005 %, DTT 1 mM, BSA al 0,1 %) a 10 µl/pocillo. La dilución del compuesto (concentración 200 veces) se preparó con DMSO, y se añadieron 1,6 µl de cada uno a un tampón de reacción (320 µl) que contenía retinol (50 nM) (Sigma-Aldrich Co.). Se usó un tampón de reacción (320 µl) que contenía retinol y se añadió DMSO como control positivo, y se usó un tampón de reacción (320 µl) que no contenía retinol y se añadió DMSO como control negativo. Se añadió una solución mixta de retinol y el compuesto a la placa a 15 µl/pocillo. La placa se agitó en un mezclador de placas, se centrifugó (1000 rpm, 1 min) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de anticuerpo conjugado con HRP anti-His (QIAGEN) diluida con un tampón de reacción se añadió a 10 µl/pocillo, se centrifugó (1000 rpm, 1 min) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. La placa se lavó 3 veces con PBST (100 µl/pocillo), se añadió reactivo de sustrato de sensibilidad máxima Femto ELISA SuperSignal (PIERCE, Thermo Fisher Scientific Inc.) a 30 µl/pocillo, y la luminiscencia se midió con un lector de placa (Envision).

La actividad inhibidora de unión del compuesto se determinó por $100 \times (\text{valor de control positivo} - \text{valor del compuesto de prueba}) / (\text{valor de control positivo} - \text{valor de control negativo})$. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

| Ejemplo N.º | Actividad inhibidora de unión a RBP4 humana (% a 10 µM) |
|-------------|---------------------------------------------------------|
| Ejemplo 1 | 100 |
| Ejemplo 2 | 98 |
| Ejemplo 3 | 98 |
| Ejemplo 4 | 100 |
| Ejemplo 5 | 100 |
| Ejemplo 6 | 100 |
| Ejemplo 7 | 100 |

A partir de los resultados mencionados anteriormente, se aclaró que el compuesto de la presente invención inhibe la unión de RBP4 y retinol y TTR.

Ejemplo experimental 2

La acción reductora de RBP4 en sangre del compuesto de la presente invención se evaluó usando ratones C57BL/6J.

Se aclimataron en cautiverio ratones C57BL/6J macho de 7 a 10 semanas (Japón Charles River) en condiciones de ingestión libre de alimento con pienso sólido CE-2 (CLEA Japan, Inc.) durante 4 a 6 días, y se agruparon al azar (4 o 5 por grupo). El día de la prueba, se recogieron muestras de sangre de la vena de la cola y se separó el plasma (valor de 0 h). Posteriormente, se administró por vía oral un compuesto de prueba (Ejemplo 1, 4, 5, 6 o 7) a una dosis de 5 mg/kg (disolvente: solución de metilcelulosa al 0,5 % (10 ml/kg)). 8 h después de la administración del compuesto, se recogieron muestras de sangre de la vena de la cola y se separó el plasma. Inmediatamente después de extraer las muestras de sangre, el compuesto de prueba se administró de nuevo por vía oral a una dosis de 5 mg/kg, y las muestras de sangre se extrajeron de nuevo 24 h después de la administración inicial. En los Ejemplos 2, 3 y 8, la administración inicial en solitario se realizó a una dosis de 10 mg/kg. La dosis diaria de todos los compuestos de prueba se ajustó a 10 mg/kg. Se administró por vía oral una solución de metilcelulosa al 0,5 % (10 ml/kg) al grupo de control.

La cantidad de RBP4 en el plasma extraído se midió por el método ELISA. Usando el anticuerpo policlonal RBP4 de conejo anti-ratón (Hokudo Co., Ltd.), se cuantificó RBP4 mediante el siguiente proceso. Una placa ELISA de 96 pocillos se revistió con 50 µg/ml de anticuerpo (100 µl), y se mantuvo a 4 °C durante la noche o a temperatura ambiente durante 2 horas. Después del bloqueo con BlockAce (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), se añadieron 100 µl de RBP4 de ratón o de muestra, y la placa se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas, se lavó con PBS-Tween20 al 0,5 %, se agregó con anticuerpo anti-RBP4 marcado con HRP (preparado marcando el anticuerpo policlonal RBP4 (Hokudo Co., Ltd.) con HRP (DOJINDO LABORATORIES)) (100 µl), y se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 h. Después del lavado, se añadió TMB (Sigma) a temperatura ambiente durante 20 min para permitir el desarrollo del color. La reacción se interrumpió con ácido sulfúrico 2 N y la absorbancia a A450 nm se midió mediante un lector de placas. La variación del valor inicial de cada individuo se tomó como el valor relativo del grupo de control (valor inicial/valor de control, %) en cada punto de tiempo. Los resultados se muestran a continuación en media ± desviación estándar (n = 4 o 5).

Tabla 3

| Ejemplo N.º | dosis | RBP4 (% de valor inicial/valor de control) | |
|-------------|----------|--------------------------------------------|----------------|
| | | 8 h más tarde | 24 h más tarde |
| 1 | 5 mg/kg | 30,02 ± 6,85 | 28,49 ± 5,16 |
| 2 | 10 mg/kg | 11,82 ± 3,24 | 36,40 ± 12,19 |
| 3 | 10 mg/kg | 37,20 ± 3,71 | 95,57 ± 8,55 |
| 4 | 5 mg/kg | 29,93 ± 6,80 | 56,02 ± 9,72 |
| 5 | 5 mg/kg | 32,30 ± 1,76 | 62,83 ± 4,70 |
| 6 | 5 mg/kg | 41,42 ± 13,96 | 41,90 ± 20,25 |
| 7 | 5 mg/kg | 33,90 ± 6,60 | 53,72 ± 6,97 |
| 8 | 10 mg/kg | 77,35 ± 7,08 | 92,76 ± 6,81 |

5 Todos los compuestos mencionados anteriormente mostraron un valor más bajo que el grupo de control 8 h después de la administración. Estos resultados muestran que el compuesto de la presente invención tiene una acción reductora de RBP4 en sangre.

Ejemplo experimental 3

10 La acción supresora para la acumulación del metabolito retinoide bis-retinoide N-retiniliden-N-retiniletanolamina (A2E) en el globo ocular, del compuesto de la presente invención, se evaluó usando un ratón knockout A4 (ABCA4 KO) de casete de unión a ATP. A2E es el componente constituyente principal de Lipofuscina en el globo ocular, y está involucrado en el inicio y la progresión de la patología en la degeneración macular atrófica relacionada con la edad y la enfermedad de Stargardt. Se confirmó que el ratón ABCA4 KO muestra una notable acumulación de A2E, lipofuscina
15 junto con el envejecimiento, y se conoce como un modelo animal de degeneración macular atrófica relacionada con la edad y enfermedad de Stargardt.

20 Se agruparon al azar ratones macho ABCA4 KO de 8 semanas de edad, y se administró por vía oral una solución de metilcelulosa al 0,5 % al grupo de control, y se administró por vía oral una suspensión de metilcelulosa al 0,5 % de un compuesto a una dosis mostrada en la siguiente Tabla al grupo compuesto de prueba, cada dos veces al día a 10 ml/kg. Cada grupo contenía 6 ratones. Después de la administración repetitiva durante 12 semanas, se aisló el globo ocular bajo anestesia.

25 En el globo ocular, se midió A2E por el método de HPLC. El estándar de referencia A2E se sintetizó a partir de etanolamina retinal todo trans, en etanol con ácido acético añadido. Primero, se añadieron 0,3 ml de PBS y perlas de circonio al globo ocular, y se preparó un homogeneizado usando Mixer Mill MM 300 (QIAGEN). Se añadió una solución de cloroformo:metanol (2:1) (0,8 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. La capa inferior se tomó por separado en un tubo diferente, se añadió adicionalmente la solución de cloroformo:metanol (2:1) (0,6 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La capa inferior se combinó con una separada anteriormente, y se secó a solidez soplando gas nitrógeno. Se añadieron 0,05 ml de solución de acetonitrilo al 85 % y la mezcla se agitó para dar una muestra de medición. Para
30 HPLC, se usaron Alliance e2695 y Photo diode array 2998 (PDA) (Waters), y se usó Empower 2 como un software de análisis. La columna utilizada fue Atlantis dC18 (3 µm, 3,9x150 mm) (Waters), y la temperatura de la columna se ajustó a 40 °C. Como fase móvil, se usó una solución mixta de acetonitrilo y agua destilada (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 %) a 1 ml/min y, como condiciones de gradiente, la concentración de acetonitrilo se elevó del 85 % al 100 % durante 15 min, y después disminuyó inmediatamente al 85 % y una muestra se monitorizó durante 20
35 min. La cuantificación se realizó a absorbancia ultravioleta a 440 nm por PDA.

Tabla 4

| Ejemplo N.º | dosis | A2E (% de valor de control) |
|-------------|---------|-----------------------------|
| 4 | 5 mg/kg | 53,94 ± 15,16 |

Ejemplo de formulación 1 (producción de una cápsula)

40

| | |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| 1) compuesto del Ejemplo 1 | 30 mg |
| 2) celulosa microcristalina | 10 mg |
| 3) lactosa | 19 mg |
| 4) estearato de magnesio | 1 mg |
| total | 60 mg |
| <hr/> | |
| 1), 2), 3) y 4) se mezclan y se llenan en una cápsula de gelatina. | |

Ejemplo de formulación 2 (producción de un comprimido)

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

La cantidad total de 1), 2), 3) y 30 g de 4) se amasa con agua, se seca al vacío y se tamiza. El polvo tamizado se mezcla con 14 g de 4) y 1 g de 5), y la mezcla se perfora con una máquina para hacer comprimidos. De esta manera, se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

Ejemplo de ejemplo 3 (producción de ungüento)

| | |
|----------------------------|--------|
| 1) compuesto del Ejemplo 1 | 0,5 g |
| 2) parafina líquida | 1 g |
| 3) vaselina blanca | 98,5 g |
| total | 100 g |

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

5

Ejemplo de formulación 4 (producción de gotas oculares)

| | |
|--------------------------------------|------------------|
| 1) compuesto del Ejemplo 1 | 0,05 g |
| 2) ácido bórico | 1,2 g |
| 3) glutamato de L-sodio | 0,2 g |
| 4) edetato de sodio | 0,005 g |
| 5) dibutilhidroxitolueno | 0,005 g |
| 6) clorobutanol | 0,1 g |
| 7) cloruro de benzalconio (10 % p/v) | 0,05 ml |
| 8) 1-mentol | 0,008 g |
| 9) macrogol 4000 | 0,4 g |
| 10) hidróxido de sodio | c.s. |
| 11) agua purificada estéril | añadida a 100 ml |

Los componentes mencionados anteriormente se mezclan para dar un colirio.

Aplicabilidad industrial

10

El compuesto de la presente invención tiene una acción reductora de RBP4 superior, y es útil como un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad o afección mediada por un aumento de RBP4 o retinol suministrado por RBP4, tal como la degeneración macular relacionada con la edad, la enfermedad de Stargardt, y similares.

15

Esta solicitud se basa en la solicitud de patente N.º 2014-217769 presentada en Japón, cuyo contenido se incorpora en su totalidad en el presente documento por esta referencia.

20

- SEQ ID NO: 1: Cebador de PCR (RBPU)
- SEQ ID NO: 2: Cebador de PCR (RBPL)
- SEQ ID NO: 3: Cebador de PCR (TTRU)
- SEQ ID NO: 4: Cebador de PCR (TTRL)
- SEQ ID NO: 5: Cebador de PCR (CMVP)
- SEQ ID NO: 6: Cebador de PCR (RBPECO)
- SEQ ID NO: 7: Cebador de PCR (TTRECO)

25

- SEQ ID NO: 8: oligonucleótido (HISENU) para producir una secuencia génica sintética que contiene una secuencia de etiqueta His
- SEQ ID NO: 9: oligonucleótido (HISENL) para producir una secuencia génica sintética que contiene una secuencia de etiqueta His

30

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

35

<120> Compuestos heterocíclicos

<130> 092365

<150> JP2014-217769
<151> 24/10/2014

5 <160> 9

<170> PatentIn versión 3.4

10 <210> 1
<211> 34
<212> ADN
<213> Artificial

15 <220>
<223> Cebador de PCR (RBPU)

<400> 1
atatggatcc accatgaagt ggggtggggc gctc 34

20 <210> 2
<211> 38
<212> ADN
<213> Artificial

25 <220>
<223> Cebador de PCR (RBPL)

<400> 2
atatgcgcc gcctacaaaa ggtttcttc tgatctgc 38

30 <210> 3
<211> 35
<212> ADN
<213> Artificial

35 <220>
<223> Cebador de PCR (TTRU)

40 <400> 3
atatggatcc accatggctt ctcacgtct gctcc 35

45 <210> 4
<211> 35
<212> ADN
<213> Artificial

50 <220>
<223> Cebador de PCR (TTRL)

<400> 4
atatgcgcc gctcattcct tgggattggt gacga 35

55 <210> 5
<211> 26
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador de PCR (CMVP)

60 <400> 5
tgggaggtct atataagcag agctcg 26

65 <210> 6
<211> 28
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
 <223> Cebador de PCR (RBPECO)

5 <400> 6
 atatgaattc ttccttgga ttggtgac 28

<210> 7
 <211> 30
 10 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador de PCR (TTRECO)

15 <400> 7
 atatgaattc caaaaggtt cttctgatc 30

<210> 8
 <211> 28
 20 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> oligonucleótido para la preparación de un fragmento génico sintético que contiene una secuencia de etiqueta His (HISENU)

25 <400> 8
 aattccatca tcatcatcat cactaggc 28

30 <210> 9
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> oligonucleótido para la preparación de un fragmento génico sintético que contiene una secuencia de etiqueta His (HISENL)

40 <400> 9
 ggccgcctag tgatgatgat gatgatgg 28

LISTADO DE SECUENCIAS

45 <110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> Compuestos heterocíclicos

50 <130> 092365

<140> PCT/JP2015/079783
 <141> 22/10/2015

55 <150> JP2014-217769
 <151> 24/10/2014

<160> 9

60 <170> PatentIn versión 3.4

<210> 1
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Artificial

65 <220>

ES 2 759 343 T3

<223> Cebador de PCR (RBPU)

<400> 1
atatggatcc accatgaagt ggggtggggc gctc 34

5

<210> 2
<211> 38
<212> ADN
<213> Artificial

10

<220>
<223> Cebador de PCR (RBPL)

<400> 2
atatgcgcc gcctacaaaa ggtttcttc tgatctgc 38

15

<210> 3
<211> 35
<212> ADN
<213> Artificial

20

<220>
<223> Cebador de PCR (TTRU)

25

<400> 3
atatggatcc accatggctt ctcactgtct gctcc 35

30

<210> 4
<211> 35
<212> ADN
<213> Artificial

35

<220>
<223> Cebador de PCR (TTRL)

<400> 4
atatgcgcc gctcattcct tgggattggt gacga 35

40

<210> 5
<211> 26
<212> ADN
<213> Artificial

45

<220>
<223> Cebador de PCR (CMVP)

<400> 5
tgggaggctt atataagcag agctcg 26

50

<210> 6
<211> 28
<212> ADN
<213> Artificial

55

<220>
<223> Cebador de PCR (RBPECO)

<400> 6
atatgaattc ttcctggga ttggtgac 28

60

<210> 7
<211> 30
<212> ADN
<213> Artificial

65

<220>

ES 2 759 343 T3

<223> Cebador de PCR (TTRECO)

<400> 7

atatgaattc caaaagggtt cttctgatc 30

5

<210> 8

<211> 28

<212> ADN

<213> Artificial

10

<220>

<223> oligonucleótido para la preparación de un fragmento génico sintético que contiene una secuencia de etiqueta His (HISENU)

15

<400> 8

aattccatca tcatcatcat cactaggc 28

<210> 9

<211> 28

<212> ADN

<213> Artificial

20

<220>

<223> oligonucleótido para la preparación de un fragmento génico sintético que contiene una secuencia de etiqueta His (HISENL)

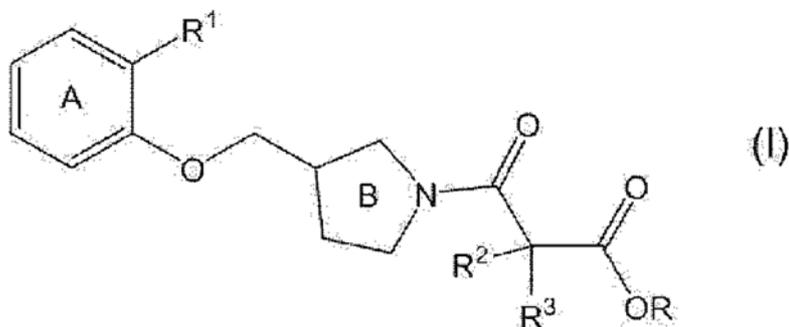
25

<400> 9

ggccgcctag tgatgatgat gatgatgg 28

REIVINDICACIONES

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



5 en la que

el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente;

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

10 R¹ es un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un grupo alquilo opcionalmente sustituido;

el anillo B es un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido adicionalmente; y

R² y R³ con cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente, o R² y R³ están unidos opcionalmente para formar un anillo opcionalmente sustituido,

15 o una sal del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo.

20 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₆, o una sal del mismo.

25 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ es un grupo C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un átomo de flúor, o una sal del mismo.

30 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el anillo B es un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor y un grupo alquilo C₁₋₆, o una sal del mismo.

35 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R² y R³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o alquilo C₁₋₆, o R² y R³ están unidos opcionalmente para formar un anillo de cicloalcano C₃₋₄, o una sal del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₆;

40 R¹ es un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un átomo de flúor;

el anillo B es un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor y un grupo alquilo C₁₋₆;

R² y R³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o alquilo C₁₋₆, o R² y R³ están unidos opcionalmente para formar un anillo de cicloalcano C₃₋₄, o una sal del mismo.

45 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que es ácido 3-((3S)-3-((2-(1-metilciclopropil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico o una sal del mismo.

50 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que es ácido 3-(3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico o una sal del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que es ácido 3-((3R)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico o una sal del mismo.

55 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que es ácido 3-((3S)-3-((2-ciclopentilfenoxi)metil)pirrolidin-1-

il)-3-oxopropanoico o una sal del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que es ácido 3-((3S)-3-((2-ciclohexilfenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanoico o una sal del mismo.

5

13. Un medicamento que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal del mismo para su uso en la profilaxis o el tratamiento de degeneración macular y/o enfermedad de Stargardt.

10

15. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal del mismo en la producción de un agente profiláctico o terapéutico para degeneración macular y/o enfermedad de Stargardt.