

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 580**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2017 PCT/JP2017/014597**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.10.2017 WO17171100**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2017 E 17723531 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3436444**

54 Título: **Compuesto heterocíclico**

30 Prioridad:

31.03.2016 JP 2016071181

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2021

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:

**IKEDA, SHUHEI;
SUGIYAMA, HIDEYUKI;
AIDA, JUMPEI;
TOKUHARA, HIDEKAZU;
OKAWA, TOMOHIRO;
OGURO, YUYA;
NAKAMURA, MINORU y
MURAKAMI, MASATAKA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 804 580 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

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que tiene una acción inhibitoria de monoacilglicerol lipasa (algunas veces abreviada como "MAGL" en la presente memoria descriptiva), a una composición farmacéutica que contiene el mismo y similares.

Antecedentes de la invención

10 Se ha publicado que el ácido araquidónico (a veces abreviado como "AA" en la presente memoria descriptiva), y eicosanoide, que es un producto in vivo, causa inflamación en el sistema nervioso central y periférico [documento no de patente 1: Science, vol. 294, páginas 1871–1875, 2001]. Un inhibidor que suprime la vía de producción del ácido araquidónico y la vía de producción del eicosanoide es prometedor como fármaco terapéutico para enfermedades inflamatorias, y se han utilizado fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como el inhibidor de la ciclooxigenasa y similares como fármacos terapéuticos para el dolor inflamatorio. Sin embargo, cuando se utiliza un inhibidor de la ciclooxigenasa durante mucho tiempo, a veces se desarrollan trastornos del tracto digestivo como efectos secundarios, lo que plantea un problema. Además, los efectos secundarios circulatorios tales como el infarto de miocardio, infarto cerebral y similares también han planteado problemas en los últimos años.

15 Se ha sugerido que la neuroinflamación acompañada de la activación de células gliales es un cambio patológico característico de las enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, etc.) [documento no de patente 2: Molecular Neurobiology (Mol. Neurobiol.), vol. 41, páginas 115–128, 2010]. Se ha publicado que los fármacos antiinflamatorios suprimen la activación de las células gliales y suprimen la progresión neurodegenerativa en un modelo animal de sobreexpresión de tau (variante humana tau de ratón transgénico, etc.) que es una característica patológica de la enfermedad de Alzheimer [documento no de patente 3 Neuron, vol. 53, páginas 337–351, 2007]. Además, se ha sugerido la eficacia de la supresión de la neuroinflamación para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer y similares [documento no de patente 4: Nature Reviews Neurology (Nat. Rev. Neurol.), vol. 6, páginas 193-201, 2010], y un fármaco terapéutico que suprime la neuroinflamación es prometedor como un fármaco terapéutico o profiláctico para las enfermedades neurodegenerativas.

20 La monoacilglicerol lipasa (MAGL) es una enzima que hidroliza el monoacilglicerol en ácido graso y glicerol. En el sistema nervioso central, el sustrato de la MAGL es 2-araquidonoilglicerol (también denominado 2-AG en la presente memoria descriptiva) que se descompone en ácido araquidónico y glicerol [documento no de patente 5: Chemistry and Physics of Lipids (Chem phys Lipids) vol. 121, páginas 149–158, 2002]. En los últimos años, se ha publicado la supresión de la producción de ácido araquidónico y eicosanoides, la supresión de la activación de las células gliales, la supresión de la producción de citoquina inflamatoria y una acción de disminución sobre la acumulación de la placa A β que es un hallazgo patológico de la enfermedad de Alzheimer en un animal cruzado de ratón deficiente en MAGL y modelo animal que sobreexpresa β amiloide (a ser también referida también como A β en la presente memoria descriptiva) (ratón transgénico doble APP/PS1, etc.) [documento no de patente 6: Cell Report (Cell Rep.), vol. 1, páginas 617-623, 2012], y un inhibidor, etc., que suprimen la acción de MAGL son prometedores como un fármaco terapéutico o profiláctico para la enfermedad de Alzheimer.

25 Además, se han identificado como receptores de 2-AG, que es un sustrato de MAGL, el receptor cannabinoide 1 (que se denominará CB1 en la presente memoria descriptiva) y el receptor cannabinoide 2 (que se denominará CB2 en la presente memoria descriptiva) [documento no de patente 7: Biochemical Pharmacology (Biochem. Pharmacol.) vol. 50, 83–90, 1995]. CB1 se expresa principalmente en la región del cerebro [documento no patentado 8: Molecular Pharmacology (Mol. Pharmacol.), vol. 34, páginas 605-613, 1988], y CB2 se expresa en inmunocitos, y células microgliales en la región del cerebro [documento no de patente 9: Neuroscience Letters (Neurosci. Lett.), vol. 396, páginas 113–116, 2006]. En los últimos años, se ha publicado que el agonista del receptor de CB1 mejora la función de la cognición [documento no de patente 10: Journal of Alzheimer's Disease (J. Alzheimers, Dis.), vol. 30, páginas 439-459, 2012], y 2-AG, que es el sustrato de MAGL, muestra una acción protectora contra la muerte de las células nerviosas debido a A β [documento no de patente 11: Neuroscience, vol. 178, páginas 159–168, 2011]. Por lo tanto, el inhibidor de MAGL que suprime la descomposición de 2-AG es prometedor como un fármaco terapéutico o profiláctico que suprime la neuroinflamación, muerte de las células nerviosas, acumulación de A β y similares observadas en la enfermedad de Alzheimer y que tiene no solo una acción de alivio sintomático, sino también una acción modificadora de la enfermedad.

30 La enfermedad de Parkinson, que es una de las enfermedades neurodegenerativas, es una enfermedad asociada con trastornos del movimiento causados por la degeneración de las células nerviosas dopaminérgicas de la sustancia negra del mesencéfalo, para la que se ha publicado la activación de células gliales [documento no de patente 12: Annals of Neurology (Ann. Neurol.) vol. 57, páginas 168-175, 2005]. Si bien se sabe que la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) induce la muerte de las células nerviosas

dopaminérgicas de la sustancia negra del mesencéfalo, se ha publicado que muestran una acción protectora frente a la muerte de células nerviosas en ratones deficientes en MAGL [documento de no patente 13: Science, vol. 334, páginas 809–813, 2011]. Por lo tanto, un inhibidor, etc. que suprime la acción de MAGL, es prometedor como nuevos fármacos terapéuticos para la enfermedad de Parkinson.

5 La esclerosis lateral amiotrófica (denominada como ELA en la presente memoria descriptiva) es una enfermedad asociada con la degeneración de la neurona motora, y actualmente no existe un método de tratamiento efectivo. Se ha publicado la activación de las células gliales en la ELA [documento no de patente 14: Neurobiology of Disease (Neurobiol. Dis.) vol. 15, páginas 601–609, 2004]. También se ha publicado que la activación de CB2 suprime la progresión de la enfermedad en el ratón que tiene sobreexpresión de superóxido dismutasa mutante, que es un modelo animal de ELA [documento no de patente 15: European Journal of Pharmacology (Eur. J. Pharmacol.), vol. 542, páginas 100–105, 2006]. Además, se ha publicado que la neuroinflamación en ratones deficientes de MAGL se suprime al disminuir el ácido araquidónico, que es un producto de MAGL en el cuerpo vivo [documento no de patente 13: Science, vol. 334, páginas 809–813, 2011]. Por lo tanto, un inhibidor de MAGL es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico para la ELA.

15 La enfermedad de Huntington, que es una de las enfermedades neurodegenerativas, es una enfermedad en la que una función neurológica se pierde por la muerte de las células nerviosas y la neuroinflamación debida a la agregación de poliglutamina. Se ha publicado que la activación de CB2 suprime la neuroinflamación y muestra una acción neuroprotectora en ratones R6/2 que es un modelo animal de la enfermedad de Huntington [documento no de patente 16: Brain, vol. 132, páginas 3152–3164, 2009]. Además, se ha publicado que la neuroinflamación se suprime mediante la disminución del ácido araquidónico, que es un producto resultante de MAGL, en ratones deficientes de MAGL [documento no de patente 13: Science, vol. 334, páginas 809–813, 2011]. Por lo tanto, un inhibidor de MAGL es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico para la enfermedad de Huntington.

25 Se ha publicado que el 2-AG, que es un sustrato de MAGL, suprime la progresión del estado patológico en un modelo de encefalomiелitis autoinmune, es decir, un modelo animal de esclerosis múltiple que es una de las enfermedades de desmielinización central [documento no de patente 17: Brain Research (Brain Res.), vol. 1390, páginas 126–141, 2011]. Además, se ha publicado que la neuroinflamación se suprime en ratones deficientes de MAGL mediante la disminución del ácido araquidónico, que es un producto resultante de MAGL [documento no de patente 13: Science, vol. 334, páginas 809–813, 2011]. Por lo tanto, un inhibidor de MAGL es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico para la esclerosis múltiple.

30 La lesión cerebral traumática (LCT) es una afección que ejerce una influencia extremadamente perjudicial sobre la salud de los individuos, y actualmente no existe un método de tratamiento efectivo. Se ha publicado que 2-AG, que es un sustrato de MAGL, tiene una acción protectora frente a la muerte de las células nerviosas en un modelo animal de lesión cerebral cerrada [documento no de patente 18: Nature, vol. 413, páginas 527–531, 2001]. Por lo tanto, un inhibidor de MAGL es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico o profiláctico para la lesión cerebral traumática.

El glaucoma causa a menudo pérdida de la vista, y se considera un problema social serio. Se ha publicado que el 2-AG, que es un sustrato de MAGL, activa el flujo acuoso en un modelo de perfusión intraocular [documento no de patente 19: Experimental Eye Research (Exp. Eye Res.), vol. 87, páginas 106–114, 2008]. Por lo tanto, un inhibidor de MAGL es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico o profiláctico para el glaucoma.

40 El trastorno de ansiedad es una enfermedad mental que ocurre con mucha frecuencia, e influye mucho en la calidad de vida. Se ha publicado que el 2-AG, que es un sustrato de MAGL, muestra una acción anti-ansiedad en una prueba de laberinto en cruz elevado, que es un sistema de prueba efectivo del trastorno de ansiedad [documento no de patente 20: Behavioural Brain Research (Behavioural Brain Research). Brain Res.), Vol. 252, páginas 10–17, 2013]. Por lo tanto, un inhibidor de MAGL es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico para los trastornos de ansiedad.

45 Se ha publicado que el 2-AG, que es un sustrato de MAGL muestra un efecto antinociceptivo en una prueba de formalina [documento no de patente 21: British Journal of Pharmacology, vol. 150, páginas 693–701, 2007]. Además, se ha publicado que el 2-AG muestra un efecto en una prueba de hiperalgesia mecánica que es un modelo de dolor carcinomatoso [documento no de patente 22: Pharmacological Research (Pharmacol. Res.), vol. 64, páginas 60–67, 2011]. Por lo tanto, un inhibidor de MAGL es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico para el dolor inflamatorio y el dolor nervioso.

55 La epilepsia influye mucho en la vida cotidiana. Se sabe que la neuroinflamación se ha inducido en el hipocampo de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, y la neuroinflamación acompañada de la activación de las células gliales está implicada en un ataque convulsivo [documento no de patente 23: Nature Medicine (Nature Med.), vol. 16, páginas 413–419, 2010]. El 2-AG, que es un sustrato de MAGL, tiene una acción supresora sobre el ataque convulsivo inducido por pentilentetrazol, que es un modelo de convulsión aguda [documento no de patente 24: Neurochemical Research (Neurochem. Res.), vol. 36, páginas 1520–1525, 2011]. Por lo tanto, un inhibidor de MAGL

es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico para la epilepsia.

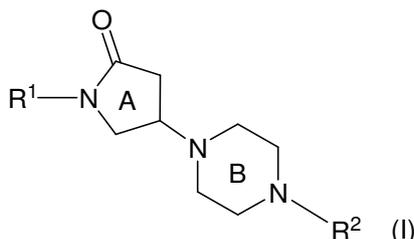
La depresión es una enfermedad que ocurre con mucha frecuencia en la sociedad moderna, y que influye mucho en la calidad de vida. Se ha publicado que el 2-AG, que es un sustrato de MAGL, muestra una acción antidepresiva sobre el modelo de estrés crónico que es un sistema de prueba efectivo de la depresión [documento no de patente 25: Neuropsychopharmacology, vol. 39, páginas 1763–1776, 2014]. Por lo tanto, un inhibidor de MAGL es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico para la depresión.

La migraña es una enfermedad que ocurre con mucha frecuencia en la sociedad moderna, y que influye mucho en la calidad de vida. Uno de los factores que desarrollan la migraña es la neuroinflamación. Se ha publicado que la activación de CB2 tiene una acción analgésica en la rata tratada con nitroglicerina, que es un sistema de prueba efectivo de migraña [documento no de patente 26: Journal of Headache and Pain, vol. 15, Nº 14, 2014]. Por lo tanto, un inhibidor de MAGL es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico para la migraña.

El edema cerebral es una enfermedad desarrollada en asociación con diversas encefalopatías. Una de las causas del edema cerebral es el colapso de la barrera hematoencefálica. Se sabe que el ácido araquidónico y los eicosanoides colapsan la barrera hematoencefálica [documento no de patente 27: Brain Research, vol. 1298, páginas 13–23, 2009]. Un inhibidor que suprime la acción de MAGL disminuye la producción de ácido araquidónico por MAGL. Por lo tanto, un inhibidor de MAGL es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico para el edema cerebral.

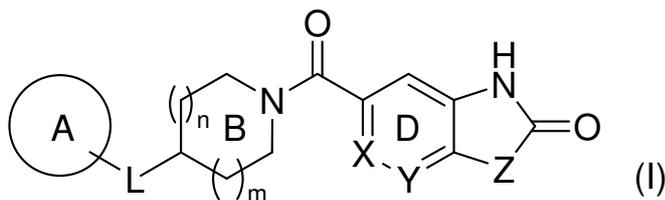
La isquemia cerebral es uno de los factores que causa el inicio del infarto cerebral. Se ha publicado que el 2-AG, que es un sustrato de MAGL, tiene una acción protectora del cerebro en un sistema de prueba efectivo para la isquemia cerebral [documento no de patente 28: Brain Research, vol. 1474, páginas 91–99, 2012]. Por lo tanto, un inhibidor de MAGL es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico para la isquemia cerebral.

Como el compuesto heterocíclico, se conocen los siguientes compuestos. El Documento de Patente 1 describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



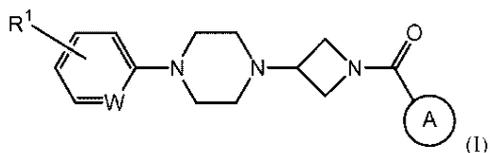
en donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 1, es un inhibidor de MAGL y útil para el tratamiento, mejora o profilaxis de la enfermedad neurodegenerativa, trastorno de ansiedad, dolor o epilepsia.

El Documento de Patente 2 describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



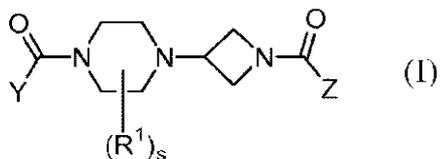
en donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 2, es un inhibidor de MAGL y útil para la profilaxis o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, glaucoma, esclerosis múltiple etc.), trastorno de ansiedad, dolores (por ejemplo, dolor inflamatorio, dolor canceroso, dolor neurogénico etc.), epilepsia, depresión y similares.

El Documento de Patente 3 describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



en donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 3, es un inhibidor de MAGL y útil para el tratamiento del dolor y similares.

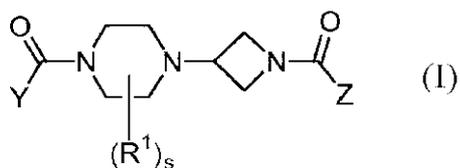
El Documento de Patente 4 describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



5

en donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 4, es un inhibidor de MAGL y útil para el tratamiento del dolor y similares.

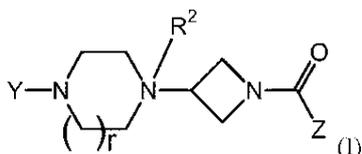
El Documento de Patente 5 describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



10

en donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 5, es un inhibidor de MAGL y útil para el tratamiento del dolor y similares.

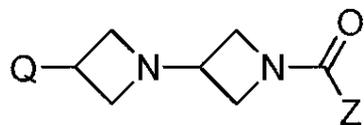
El Documento de Patente 6 describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



15

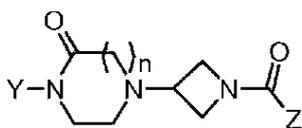
en donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 6, es un inhibidor de MAGL y útil para el tratamiento del dolor y similares.

El Documento de Patente 7 describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula:



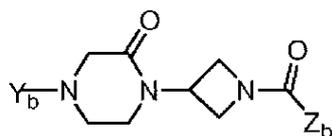
en donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 7, es útil como un inhibidor de MAGL.

El Documento de Patente 8 describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula:



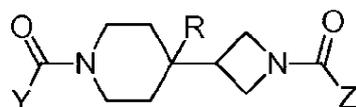
20

en donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 8,
y la siguiente fórmula:



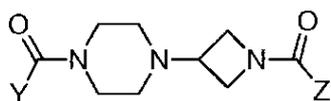
en donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 8, son útiles como un inhibidor de MAGL.

5 El Documento de Patente 9 describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula:



en donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 9, es útil como un inhibidor de MAGL.

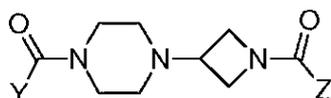
El Documento de Patente 10 describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



(I)

10 en donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 10, es un inhibidor de MAGL y útil para el tratamiento, mejora o profilaxis de enfermedades metabólicas (obesidad, diabetes).

El Documento de Patente 11 describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



(I)

15 en donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 11, es un inhibidor de MAGL y útil para el tratamiento, mejora o profilaxis de enfermedades metabólicas (obesidad, diabetes).

Lista de documentos

Documento de patente

Documento de patente 1: WO 2015/099196

Documento de patente 2: WO 2016/158956

20 Documento de patente 3: WO 2010/124122

Documento de patente 4: WO2010/124082

Documento de patente 5: WO 2010/124086

Documento de patente 6: WO2010/124121

Documento de patente 7: WO 2012/030907

25 Documento de patente 8: WO2012/044613

Documento de patente 9: WO 2012/054716

Documento de patente 10: WO 2013/049289

Documento de patente 11: WO 2013/049293

Documento no de patente

- 5 Documento no de patente 1: Science, vol. 294, páginas 1871-1875, 2001
Documento no de patente 2: Molecular Neurobiology (Mol. Neurobiol), vol. 41, páginas 115-128, 2010
Documento no de patente 3: Neuron, vol. 53, páginas 337-351, 2007
Documento no de patente 4: Nature Reviews Neurology (Nat. Rev. Neurol.), vol. 6, páginas 193-201, 2010
Documento no de patente 5: Chemistry and Physics of Lipids (Chem phys Lipids) vol. 121, páginas 149-158, 2002
- 10 Documento no de patente 6: Cell Report (Cell Rep.), vol. 1, páginas 617-623, 2012
Documento no de patente 7: Biochemical Pharmacology (Biochem. Pharmacol.) vol. 50, 83-90, 1995
Documento no de patente 8: Molecular Pharmacology (Mol. Pharmacol.), vol. 34, páginas 605-613, 1988
Documento no de patente 9: Neuroscience Letters (Neurosci. Lett.), vol. 396, páginas 113-116, 2006
Documento no de patente 10: Journal of Alzheimer's Disease (J. Alzheimers. Dis.), vol. 30, páginas 439-459, 2012
- 15 Documento no de patente 11: Neuroscience, vol. 178, páginas 159-168, 2011
Documento no de patente 12: Annals of Neurology (Ann. Neurol.) vol. 57, páginas 168-175, 2005
Documento no de patente 13: Science, vol. 334, páginas 809-813, 2011
Documento no de patente 14: Neurobiology of Disease (Neurobiol. Dis.) vol. 15, páginas 601-609, 2004
Documento no de patente 15: European Journal of Pharmacology (Eur. J. Pharmacol.), vol. 542, páginas 100-105, 2006
- 20 Documento no de patente 16: Brain, vol. 132, páginas 3152-3164, 2009
Documento no de patente 17: Brain Research (Brain Res.), vol. 1390, páginas 126-141, 2011
Documento no de patente 18: Nature, vol. 413, páginas 527-531, 2001
Documento no de patente 19: Experimental Eye Research (Exp. Eye Res.), vol. 87, páginas 106-114, 2008
Documento no de patente 20: Behavioural Brain Research (Behav. Brain Res.), vol. 252, páginas 10-17, 2013
- 25 Documento no de patente 21: British Journal of Pharmacology, vol. 150, páginas 693-701, 2007
Documento no de patente 22: Pharmacological Research (Pharmacol. Res.), vol. 64, páginas 60-67, 2011
Documento no de patente 23: Nature Medicine (Nature Med.), vol. 16, páginas 413-419, 2010
Documento no de patente 24: Neurochemical Research (Neurochem. Res.), vol. 36, páginas 1520-1525, 2011
Documento no de patente 25: Neuropsychopharmacology, vol. 39, páginas 1763-1776, 2014
- 30 Documento no de patente 26: Journal of Headache and Pain, vol. 15, No. 14, 2014
Documento no de patente 27: Brain Research, vol. 1298, páginas 13-23, 2009
Documento no de patente 28: Brain Research, vol. 1474, páginas 91-99, 2012

Resumen de la invención

Problemas para ser resueltos por la invención

- 35 Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tiene una acción inhibitoria de MAGL, que se espera que sea útil como un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo,

- (I) un átomo de halógeno,
 (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 (III) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,
 (IV) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
 (V) un grupo ciano,
- (ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (I) un átomo de halógeno, y
 (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- (iii) un átomo de halógeno, y
 (iv) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (I) un átomo de halógeno, y
 (II) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (b) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (i) un átomo de halógeno,
 (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, y
 (iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- (c) un grupo alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (i) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (I) un átomo de halógeno, y
 (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, y
 (ii) un átomo de halógeno,
- (d) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
 (e) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (i) un átomo de halógeno, y
 (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado;
- el Anillo D es un cicloalcano C₄₋₅;
 n es 1 o 2;
- X es -O-, -CH₂- o -O-CH₂-; y
 R^a y R^b son ambos átomos de hidrógeno.
- [5] El compuesto o sal de cualquiera del [1] mencionado anteriormente, en donde el Anillo A es
 (1) un anillo de azetidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (a) un grupo benciloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (i) un átomo de halógeno, y

- (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- (2) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 5 (I) un átomo de halógeno,
- (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, y
- (III) un grupo azetidino opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (iii) un átomo de halógeno, y
- 10 (b) un grupo dihidrobenzofurilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un átomo de halógeno, y
- (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, o
- (3) un anillo 7-azaespiro[3.5]nonano opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- 15 el Anillo D es un anillo de ciclobutano;
- n es 1;
- X es -O-; y
- R^a y R^b son átomos de hidrógeno.
- [6] El compuesto o sal del [1] mencionado anteriormente, en donde
- 20 el Anillo A es
- (1) un anillo de azetidina sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo benciloxi sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un átomo de halógeno, y
- (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado;
- 25 el Anillo D es un anillo de ciclobutano;
- n es 1;
- X es -O-; y
- R^a y R^b son ambos átomos de hidrógeno.
- [7] El compuesto o sal del [1] mencionado anteriormente, que es (2s,4s)-2-((3-((2-Fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona, o una de sus sales.
- 30 [8] El compuesto o sal del [1] mencionado anteriormente, que es (2s,4s)-2-((3-((2-Metil-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona, o una de sus sales.
- [9] El compuesto o sal del [1] mencionado anteriormente, que es (2s,4s)-2-((3-((3-Cloro-4-metilbencil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona, o una de sus sales.
- 35 [10] Un medicamento que comprende el compuesto o sal de cualquiera de [1] a [9] mencionados anteriormente.
- [11] El compuesto o sal de cualquiera de [1] a [9] mencionados anteriormente, para uso en la profilaxis o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, trastorno de ansiedad, dolor, epilepsia o depresión.

Efecto de la invención

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un compuesto que tiene una acción inhibitoria de MAGL superior, que se espera que sea útil como un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, glaucoma, esclerosis múltiple etc.), trastorno de ansiedad, dolores (por ejemplo, dolor inflamatorio, dolor canceroso, dolor neurogénico etc.), epilepsia, depresión y similares.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se explica en detalle en lo siguiente.

La definición de cada sustituyente usada en la presente memoria descriptiva se describe en detalle a continuación. A menos que se especifique otra cosa, cada sustituyente tiene la siguiente definición.

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

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

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente 1 a 7, preferiblemente 1 a 5 átomos de halógeno. Los 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, los ejemplos del "grupo alqueno C₂₋₆" incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y 5-hexenilo.

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

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

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ que tiene opcionalmente 1 a 7, preferiblemente 1 a 5 átomos de halógeno. Los 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, los ejemplos del "grupo cicloalqueno C₃₋₁₀" incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

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

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

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

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente 1 a 7, preferiblemente 1 a 5 átomos de halógeno. Los 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, los ejemplos del "grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

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

- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado” incluyen un grupo alquiltio C₁₋₆ que tiene opcionalmente 1 a 7, preferiblemente 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio y hexiltio.
- 5 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo alquil C₁₋₆-carbonilo” incluyen acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 3-metilbutanoilo, 2-metilbutanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo y heptanoilo.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente halogenado” incluyen un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo que tiene opcionalmente 1 a 7, preferiblemente 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo y hexanoilo.
- 10 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo” incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo y hexiloxicarbonilo.
- 15 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo” incluyen benzoílo, 1-naftoilo y 2-naftoilo.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo” incluyen fenilacetilo y fenilpropionilo.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros” incluyen nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo y furoilo.
- 20 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros” incluyen morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo y pirrolidinilcarbonilo.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo mono o dialquil C₁₋₆-carbamoílo” incluyen metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo y N-etil-N-metilcarbamoílo.
- 25 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo mono o diaralquil C₇₋₁₆-carbamoílo” incluyen bencilcarbamoílo y fenetilcarbamoílo.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo alquilsulfonilo C₁₋₆” incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado” incluyen un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente 1 a 7, preferiblemente 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluorobutilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.
- 30 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄” incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.
- 35 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “sustituyente” incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoílo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoílo opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoílo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido y un grupo sililo opcionalmente sustituido.
- 40 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo hidrocarbonado” (que incluyen “grupo hidrocarbonado” de “grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido”) incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo alquinilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄ y un grupo aralquilo C₇₋₁₆.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” incluyen un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) del siguiente grupo de sustituyentes A.
- 45 [Grupo de sustituyentes A]
- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo nitro,

- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo oxo,
- (5) un grupo hidroxilo,
- (6) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- 5 (7) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi, naftoxi),
- (8) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi),
- (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),
- 10 (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),
- (14) un grupo mono o dialquil C₁₋₆-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi),
- 15 (15) un grupo aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi),
- (16) un grupo heterociclilcarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi),
- (17) un grupo heterociclilcarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarboniloxi, piperidinilcarboniloxi),
- (18) un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi),
- 20 (19) un grupo arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fenilsulfoniloxi, toluenosulfoniloxi),
- (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,
- 25 (23) un grupo formilo,
- (24) un grupo carboxi,
- (25) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente halogenado,
- (26) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo,
- (27) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros,
- 30 (28) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
- (29) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
- (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,
- 35 (33) un grupo tiocarbamoilo,
- (34) un grupo mono o dialquil C₁₋₆-carbamoilo,
- (35) un grupo aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo),

- (36) un grupo heterociclicilcarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo, tienilcarbamoilo),
- (37) un grupo heterociclicilcarbamoilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbamoilo, piperidinilcarbamoilo),
- (38) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- 5 (39) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄,
- (40) un grupo heterociclicilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
- (41) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- (42) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo),
- (43) un grupo heterociclicilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
- 10 (44) un grupo amino,
- (45) un grupo mono o dialquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
- (46) un grupo mono o diarilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilamino),
- (47) un grupo heterociclicilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino),
- 15 (48) un grupo aralquilamino C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilamino),
- (49) un grupo formilamino,
- (50) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
- (51) un grupo (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆-carbonil)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino),
- (52) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
- 20 (53) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, terc-butoxicarbonilamino),
- (54) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilamino (por ejemplo, benciloxicarbonilamino),
- (55) un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),
- (56) un grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fenilsulfonilamino, toluenosulfonilamino),
- 25 (57) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- (58) un grupo alquenilo C₂₋₆,
- (59) un grupo alquinilo C₂₋₆,
- (60) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,
- 30 (61) un grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀ y
- (62) un grupo arilo C₆₋₁₄.

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

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

40 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" (que incluyen "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 constituyente del anillo, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

5 Los ejemplos preferidos 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

10 grupos heterocíclicos aromáticos policíclicos (preferiblemente bi o tricíclicos) fusionados de 8 a 14 miembros, tales como benzotiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, 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, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y similares.

15 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo heterocíclico no aromático” (que incluyen “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 constituyente del anillo, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

20 Los ejemplos preferidos 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, azepinilo, oxepanilo, azocanilo, diazocanilo y similares; y

25 grupos heterocíclicos no aromáticos policíclicos (preferiblemente bi o tricíclicos) fusionados de 9 a 14 miembros tales como dihidrobenzofuranilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, 4H-quinolizino, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidrofenantridinilo, hexahidrofenotiazinilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidroftalazinilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrocinolinilo, tetrahidrocarbazolilo, tetrahidro- β -carbolinilo, tetrahidroacridinilo, tetrahidrofenazinilo, tetrahidrotioxantenilo, octahidroisoquinolilo y similares.

35 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos preferidos del “grupo heterocíclico con puente de 7 a 10 miembros” incluyen quinuclidinilo y 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo heterocíclico que contiene nitrógeno” incluyen un “grupo heterocíclico” contiene por lo menos un átomo de nitrógeno como un átomo constituyente del anillo.

40 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” incluyen un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente.

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

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

Los ejemplos del “grupo acilo” también incluyen un grupo hidrocarburosulfonilo, un grupo heterocicliisulfonilo, un grupo hidrocarburosulfonilo y un grupo heterocicliisulfonilo.

En la presente memoria, el grupo hidrocarburosulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo hidrocarburo,

el grupo heterocicliculfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo heterocíclico, el grupo hidrocarburosulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo hidrocarburo y el grupo heterocicliculfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo heterocíclico.

5 Los ejemplos preferidos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alquenal C₂₋₆-carbonilo (por ejemplo, crotonoilo), un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo); un grupo cicloalquenal C₃₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, 2-ciclohexenocarbonilo), 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 alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo, naftiloxycarbonilo), un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o dialquenal C₂₋₆-carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono o dicicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo), un grupo mono o diaril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono o diaralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo), un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono o dialquil C₁₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono o dialquenal C₂₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono o dicicloalquil C₃₋₁₀-tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono o diaril C₆₋₁₄-tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono o diaralquil C₇₋₁₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, feniltiocarbamoilo), un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo), un grupo sulfino, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo), un grupo sulfo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄, un grupo fosfeno y un grupo mono o dialquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, dimetilfosfeno, dietilfosfeno, diisopropilfosfeno, dibutilfosfeno).

5 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo amino opcionalmente sustituido" incluyen un grupo amino que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenal 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 dialquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o diaralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ y un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el "Grupo de sustituyentes A".

5 Los ejemplos preferidos 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 dialquenal amino C₂₋₆ (por ejemplo, dialilamino), un grupo mono o dicicloalquilamino C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono o diarilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilamino), un grupo mono o diaralquilamino 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 diaril C₆₋₁₄-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), un grupo mono o diaralquil C₇₋₁₆-carbonilamino (por ejemplo, bencilcarbonilamino), un grupo mono o diheterociclicarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo mono o diheterociclicarbonilamino no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarbonilamino), un grupo mono o dialcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, terc-butoxicarbonilamino), un grupo heterociclicarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono o dialquil C₁₋₆-carbamoilo) amino (por ejemplo, metilcarbamoilamino), un grupo (mono o diaralquil C₇₋₁₆-carbamoilo) amino (por ejemplo, bencilcarbamoilamino), un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfonilamino), un grupo (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆-carbonil) amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino) y un grupo (alquil C₁₋₆)(aril C₆₋₁₄-carbonil) amino (por ejemplo, N-benzoil-N-metilamino).

5 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenal 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 dialquil C₁₋₆-carbamoilo y un grupo mono o diaralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el "Grupo de sustituyentes A".

6 Los ejemplos preferidos del grupo carbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o dialquenal C₂₋₆-carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono o dicicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclohexilcarbamoilo), un grupo mono o diaril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono o diaralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un

grupo mono o dialquil C₁₋₆-carbonil-carbamoilo (por ejemplo, acetilcarbamoilo, propionilcarbamoilo), un grupo mono o diaril 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, los ejemplos del “grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido” incluyen un grupo tiocarbamoilo que tiene opcionalmente “1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, 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 dialquil C₁₋₆-carbamoilo y un grupo mono o diaralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de sustituyentes A”.

10 Los ejemplos preferidos del grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono o dialquil C₁₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo, dimetiltiocarbamoilo, dietiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono o dialqueno C₂₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono o dicicloalquil C₃₋₁₀-tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono o diaril C₆₋₁₄-tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono o diaralquil C₇₋₁₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono o dialquil C₁₋₆-carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, acetiltiocarbamoilo, propioniltiocarbamoilo), un grupo mono o diaril C₆₋₁₄-carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, benzoiltiocarbamoilo) y un grupo heterociclictiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo).

15 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido” incluyen un grupo sulfamoilo que tiene opcionalmente “1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, 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 dialquil C₁₋₆-carbamoilo y un grupo mono o diaralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de sustituyentes A”.

20 Los ejemplos preferidos del grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfamoilo, un grupo mono o dialquil C₁₋₆-sulfamoilo (por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo), un grupo mono o dialqueno C₂₋₆-sulfamoilo (por ejemplo, dialilsulfamoilo), un grupo mono o dicicloalquil C₃₋₁₀-sulfamoilo (por ejemplo, ciclopropilsulfamoilo, ciclohexilsulfamoilo), un grupo mono o diaril C₆₋₁₄-sulfamoilo (por ejemplo, fenilsulfamoilo), un grupo mono o diaralquil C₇₋₁₆-sulfamoilo (por ejemplo, bencilsulfamoilo, fenilsulfamoilo), un grupo mono o dialquil C₁₋₆-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo), un grupo mono o diaril C₆₋₁₄-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, benzoilsulfamoilo) y un grupo heterociclicilsulfamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfamoilo).

25 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo hidroxilo opcionalmente sustituido” incluyen un grupo hidroxilo que tiene opcionalmente “un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, 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 dialquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o diaralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ y un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A”.

30 Los ejemplos preferidos del grupo hidroxilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alqueno 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, isobutililoxi, pivaloiloxi), un grupo aril C₆₋₁₄-carboniloxi (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, terc-butoxicarboniloxi), un grupo heterocicliciloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiloxi), un grupo carbamoiloxi, un grupo alquil C₁₋₆-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi), un grupo aralquilo C₇₋₁₆-carbamoiloxi (por ejemplo, bencilcarbamoiloxi), un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi) y un grupo arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfoniloxi).

35 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo sulfanilo opcionalmente sustituido” incluyen un grupo

- 5 sulfanilo que tiene opcionalmente “un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A” y un grupo sulfanilo halogenado.
- Los ejemplos preferidos del grupo sulfanilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfanilo (-SH), un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquenoiltio C₂₋₆ (por ejemplo, aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio), un grupo cicloalquiltio C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclohexiltio), un grupo ariltio C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniltio, naftiltio), un grupo aralquiltio C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciltio, feniltio), 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).
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo sililo opcionalmente sustituido” incluyen un grupo sililo que tiene opcionalmente “1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄ y un grupo aralquilo C₇₋₁₆, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A”.
- Los ejemplos preferidos del grupo sililo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sililo C₁₋₆-sililo (por ejemplo, trimetilsililo, ter-butil(dimetil)sililo).
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “anillo hidrocarbonado” incluyen un anillo hidrocarbonado aromático C₆₋₁₄, cicloalcano C₃₋₁₀ y cicloalqueno C₃₋₁₀.
- 20 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “anillo hidrocarbonado aromático C₆₋₁₄” incluyen benceno y naftaleno.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “cicloalcano C₃₋₁₀” incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “cicloalqueno C₃₋₁₀” incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.
- 25 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “heterociclo” incluyen un heterociclo aromático y un heterociclo no aromático, donde cada uno contiene, como un átomo constitutivo del anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “heterociclo aromático” incluyen un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (preferiblemente, de 5 a 10 miembros) que contiene, como un átomo constitutivo del anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Los ejemplos preferibles del “heterociclo aromático” incluyen heterociclos monocíclicos de 5 ó 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
- 30 heterociclos aromáticos policíclicos (preferiblemente, bi o tricíclicos) fusionados de 8 a 14 miembros tales como benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, benzotriazol, imidazopiridina, tienopiridina, furopiridina, pirrolopiridina, pirazolopiridina, oxazolopiridina, tiazolopiridina, imidazopirazina, imidazopirimidina, tienopirimidina, furopirimidina, pirrolopirimidina, pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, tiazolopirimidina, pirazolopirimidina, pirazolotriazina, nafto[2,3-b]tiofeno, fenoxatiin, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, carbazol, β-carbolina, fenantridina, acridina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, y similares.
- 35 En la presente memoria descriptiva, los 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 constitutivo del anillo además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Los ejemplos preferibles del “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
- 40 heterociclos no aromáticos policíclicos (preferiblemente, bi o tricíclicos) fusionados de 9 a 14 miembros tales como dihidrobenzofurano, dihidrobencimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobencisotiazol, dihidronafto[2,3-b]tiofeno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, 4H-quinolizina, indolina, isoindolina, tetrahidrotieno[2,3-c]piridina, tetrahidrobenzazepina, tetrahidroquinoxalina, tetrahidrofenantridina, hexahidrofentiazina, hexahidrofenoaxazina,
- 45
- 50

tetrahidroftalazina, tetrahidronaftiridina, tetrahydroquinazolina, tetrahidrocinolina, tetrahydrocarbazol, tetrahydro- β -carbolina, tetrahydroacridina, tetrahydrofenazina, tetrahydrotioxanteno, octahidroisoquinolina, y similares.

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

- 5 En la presente memoria, los ejemplos del "anillo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄" incluyen antraceno, fenantreno, acenaftileno, además de los ejemplificados como el "anillo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄" mencionados anteriormente.

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

El Anillo A es un anillo opcionalmente sustituido adicionalmente.

- 10 Los ejemplos del "anillo" del "anillo opcionalmente sustituido adicionalmente" para el Anillo A incluyen un anillo hidrocarbonado y un heterociclo.

El "anillo" del "anillo opcionalmente sustituido adicionalmente" para el Anillo A está opcionalmente sustituido adicionalmente, por ejemplo, con sustituyente(s) seleccionado(s) del Grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente. El número de los sustituyentes es, por ejemplo, 1 a 3. Cuando el número de los sustituyentes es 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

- 15 El Anillo A es preferiblemente un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente, más preferiblemente un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente, todavía más preferiblemente un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno monocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente (preferiblemente piperidina, azetidina) o un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno policíclico (preferiblemente, bi o tricíclico) fusionado de 9 a 14 miembros opcionalmente sustituido
20 adicionalmente (preferiblemente 7-azaespiro[3.5]nonano). Se prefiere particularmente un anillo de azetidina.

- Específicamente, el Anillo A es preferiblemente un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 3 a 14 miembros, más preferiblemente un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, piperidina, azetidina) o un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno policíclico (preferiblemente, bi o tricíclico) fusionado de 9 a 14 miembros (por ejemplo, 7-
25 azaespiro[3.5]nonano)) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

- 30 (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo),

(III) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo), y

(IV) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidino)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

- 35 (ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometil), y

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

- 40 (b) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometil), y

(iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometoxi),

(c) un grupo alqueno C₂₋₆ (por ejemplo, vinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
 - (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometilo), y
- 5 (ii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (d) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
- (e) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico no aromático policíclico (preferiblemente bi o tricíclico) fusionado de 9 a 14 miembros (por ejemplo, dihidrobenzofurilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 10 (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
- (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo).

El Anillo A es más preferiblemente

- (1) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 15 (a) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 - (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo),
 - (III) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo), y
 - 20 (IV) un grupo azetidino opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
 - (iii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 25 (b) un grupo benciloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro), y
- (c) un grupo dihidrobenzofurilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
 - (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo),
- (2) un anillo de azetidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 30 (a) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
 - (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo), y
 - 35 (III) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo),
 - (ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
 - (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo), y
 - (iii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo benciloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo), y
- (iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometoxi), y

5 (c) un grupo alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, vinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
 - (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometilo), y
- (ii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o

10 (3) un anillo 7-azaespiro[3.5]nonano opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro).

El Anillo A es también todavía más preferiblemente

(1) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

15 (a) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 - (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, 2-fluoroetilo), y

20 (III) un grupo azetidínico opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

El Anillo A es aún más preferiblemente

(1) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

25 (i) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, 2-fluoroetilo), y
- (III) un grupo azetidínico opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

30 En otra realización, el Anillo A es preferiblemente un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 3 a 14 miembros, más preferiblemente un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, piperidina, azetidina, pirrolidina) o un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno policíclico (preferiblemente, bi o tricíclico) fusionado de 9 a 14 miembros (por ejemplo, 7-azaespiro[3.5]nonano)) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

35 (a) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
 - (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo),

- (III) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo),
- (IV) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidino)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
- 5 (V) un grupo ciano,
- (ii) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
- (II) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo),
- (iii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
- 10 (iv) un grupo aralquilo C_{7-16} (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro), y
- (II) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),
- (b) un grupo aralquilo C_{7-16} (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 15 (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (ii) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo), y
- (iii) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometoxi),
- (c) un grupo alqueno C_{2-6} (por ejemplo, vinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 20 (i) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
- (II) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometilo), y
- (ii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (d) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
- 25 (e) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico no aromático policíclico (preferiblemente bi o tricíclico) fusionado de 9 a 14 miembros (por ejemplo, dihidrobenzofurilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
- 30 (ii) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo).

En esta realización, el Anillo A es más preferiblemente

- (1) un anillo de azetidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 35 (i) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
- (II) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo), y
- (III) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo),
- (ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
 (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo),
 (iii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
 (iv) un grupo benciloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 5 (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro), y
 (II) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),
- (b) un grupo benciloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo), y
 10 (iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometoxi), y
- (c) un grupo alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, vinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (i) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
 (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometilo), y
 15 (ii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (2) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (a) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes
 seleccionados de
 (i) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 20 (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo),
 (III) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo),
 (IV) un grupo azetidínico opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo
 de flúor), y
 25 (V) un grupo ciano,
 (ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un
 átomo de cloro), y
 (iii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (b) un grupo benciloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un
 átomo de cloro), y
 30 (c) un grupo dihidrobenzofurilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
 (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo),
- (3) un anillo 7-azaespiro[3.5]nonano opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 35 (a) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo
 de cloro), o
- (4) un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (a) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un

grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(b) un grupo benciloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro).

5 En esta realización, El Anillo A es todavía más preferiblemente

(1) un anillo de azetidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo benciloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo),

10 (2) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(i) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

15 (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, 2-fluoroetilo), y

(III) un grupo azetidínico opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

20 (iii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo dihidrobenzofurilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo), o

(3) un anillo 7-azaespiro[3.5]nonano opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

25 (a) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro).

En esta realización, El Anillo A es aún más preferiblemente

(1) un anillo de azetidina sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo benciloxi sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

30 (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo).

El Anillo D es un anillo opcionalmente sustituido adicionalmente.

Los ejemplos del "anillo" del "anillo opcionalmente sustituido adicionalmente" para el Anillo D incluyen un anillo hidrocarbonado.

35 El "anillo" es preferiblemente cicloalcano C₄₋₅, más preferiblemente ciclobutano.

El "anillo" del "anillo opcionalmente sustituido adicionalmente" para el Anillo D está opcionalmente sustituido adicionalmente, por ejemplo, con sustituyente(s) seleccionado(s) del Grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente. El número de los sustituyentes es, por ejemplo, 1 a 3. Cuando el número de los sustituyentes es 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

40 El Anillo D es preferiblemente un cicloalcano C₄₋₅ opcionalmente sustituido adicionalmente (preferiblemente ciclobutano).

- El Anillo D es más preferiblemente un cicloalcano C₄₋₅ (preferiblemente ciclobutano).
- n es 1 o 2.
- n es preferiblemente 1.
- X es -O-, -CR¹R²-, -CR¹R²-O-, -O-CR¹R²- o -NR³-.
- 5 R¹, R² y R³ son cada uno de modo independiente un átomo de hidrógeno o un sustituyente.
- Los ejemplos del sustituyente incluyen un sustituyente seleccionado del Grupo de sustituyentes A.
- Cuando X es -CR¹R²-O-, el átomo de carbono en el -CR¹R²-O- está unido al átomo de carbono adyacente al que están unidos R^a y R^b y el átomo de oxígeno en el -CR¹R²-O- está unido al átomo de carbono adyacente del grupo carbonilo.
- 10 Cuando X es -O-CR¹R²-, el átomo de oxígeno en el -O-CR¹R²- está unido al átomo de carbono adyacente al que se están unidos R^a y R^b, y el átomo de carbono en el -O-CR¹R²- está unido al átomo de carbono adyacente del grupo carbonilo.
- X es preferiblemente -O-, -CR¹R²- o -O-CR¹R²-.
- R¹ y R² son preferiblemente ambos átomos de hidrógeno.
- X es más preferiblemente -O-, -CH₂- o -O-CH₂-.
- X es además más preferiblemente -O-.
- 15 R^a y R^b son cada uno de modo independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con átomo(s) de halógeno.
- R^a y R^b son preferiblemente ambos átomos de hidrógeno.
- La combinación del Anillo D, n, X, R^a y R^b es preferiblemente el Anillo D es un cicloalcano C₄₋₅ (preferiblemente ciclobutano);
- 20 n es 1 o 2;
- X es -O-, -CH₂- o -O-CH₂-; y
- R^a y R^b son ambos átomos de hidrógeno,
- más preferiblemente el Anillo D es un anillo de ciclobutano;
- 25 n es 1;
- X es -O-; y
- R^a y R^b son ambos átomos de hidrógeno.
- Los ejemplos preferibles del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos.
- [Compuesto A-1]
- 30 Compuesto (I) en donde el Anillo A es un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente (preferiblemente un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente, más preferiblemente un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno monocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente (preferiblemente, piperidina, azetidina) o un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno policíclico (preferiblemente bi o tricíclico) fusionado de 9 a 14 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente (preferiblemente 7-azaespiro[3.5]nonano));
- 35 el Anillo D es un cicloalcano C₄₋₅ opcionalmente sustituido adicionalmente (preferiblemente ciclobutano);
- n es 1 o 2;
- X es -O-, -CR¹R²- o -O-CR¹R²-;

R¹ y R² son cada uno de modo independiente un átomo de hidrógeno o un sustituyente; y

R^a y R^b son cada uno de modo independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con átomo(s) de halógeno.

[Compuesto B-1]

5 Compuesto (I) en donde

el Anillo A es un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 3 a 14 miembros, más preferiblemente un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, piperidina, azetidina) o un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno policíclico (preferiblemente, bi o tricíclico) fusionado de 9 a 14 miembros (por ejemplo, 7-azaespiro[3.5]nonano)) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

15 (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo),

(III) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo), y

(IV) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidino)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

20 (ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo), y

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

(b) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo), y

(iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometoxi),

(c) un grupo alqueno C₂₋₆ (por ejemplo, vinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

30 (i) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometilo), y

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

(d) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

35 (e) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico no aromático policíclico (preferiblemente bi o tricíclico) fusionado de 9 a 14 miembros (por ejemplo, dihidrobenzofurilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

40 (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo);

el Anillo D es un cicloalcano C₄₋₅ (preferiblemente ciclobutano);

n es 1 o 2;

X es -O-, -CH₂- o -O-CH₂-; y

R^a y R^b son ambos átomos de hidrógeno.

[Compuesto C-1]

5 Compuesto (I) en donde

el Anillo A es

(1) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

10 (i) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo),

(III) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo), y

15 (IV) un grupo azetidino opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

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

(b) un grupo benciloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro), y

20 (c) un grupo dihidrobenzofurilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo),

(2) un anillo de azetidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

25 (a) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo), y

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

30 (ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo), y

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

(b) un grupo benciloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo), y

(iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometoxi), y

(c) un grupo alqueno C_{2-6} (por ejemplo, vinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(II) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometilo), y

5 (ii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o

(3) un anillo 7-azaespiro[3.5]nonano opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro);

el Anillo D es un cicloalcano C_{4-5} (preferiblemente ciclobutano);

10 n es 1 o 2;

X es -O-, -CH₂- o -O-CH₂-; y

R^a y R^b son ambos átomos de hidrógeno.

[Compuesto D-1]

Compuesto (I) en donde

15 el Anillo A es

(1) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(i) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

20 (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(II) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, 2-fluoroetilo), y

(III) un grupo azetidino opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el Anillo D es un anillo de ciclobutano;

25 n es 1;

X es -O-; y

R^a y R^b son ambos átomos de hidrógeno.

[Compuesto E-1]

Compuesto (I) en donde

30 el Anillo A es

(1) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

35 (II) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, 2-fluoroetilo), y

(III) un grupo azetidino opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el Anillo D es a anillo de ciclobutano;

n es 1;

X es -O-; y

R^a y R^b son ambos átomos de hidrógeno.

5 [Compuesto B-2]

Compuesto (I) en donde

10 el Anillo A es un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 3 a 14 miembros, más preferiblemente un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, piperidina, azetidina, pirrolidina) o un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno policíclico (preferiblemente, bi o tricíclico) fusionado de 9 a 14 miembros (por ejemplo, 7-azaspiro[3.5]nonano)) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

15 (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

(II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo),

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

20 (IV) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidinilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(V) un grupo ciano,

(ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo),

25 (iii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iv) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro), y

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

30 (b) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo), y

(iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometoxi),

35 (c) un grupo alqueno C₂₋₆ (por ejemplo, vinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometilo), y

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

(d) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(e) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico no aromático policíclico (preferiblemente bi o tricíclico) fusionado de 9 a 14 miembros (por ejemplo, dihidrobenzofurilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo);

el Anillo D es un cicloalcano C₄₋₅ (preferiblemente ciclobutano);

n es 1 o 2;

10 X es -O-, -CH₂- o -O-CH₂-; y

R^a y R^b son ambos átomos de hidrógeno.

[Compuesto C-2]

Compuesto (I) en donde

el Anillo A es

15 (1) un anillo de azetidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(i) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

20 (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo), y

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

(ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo),

25 (iii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(iv) un grupo benciloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro), y

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

(b) un grupo benciloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo), y

(iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometoxi), y

(c) un grupo alqueno C₂₋₆ (por ejemplo, vinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

35 (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

(II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometilo), y

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

- (2) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 - (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo),
 - (III) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo),
 - (IV) un grupo azetidino opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
 - (V) un grupo ciano,
 - (ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
 - (iii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (b) un grupo benciloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
 - (c) un grupo dihidrobenzofurilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
 - (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo),
- (3) un anillo 7-azaespiro[3.5]nonano opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), o
- (4) un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
 - (b) un grupo benciloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro);
- el Anillo D es un cicloalcano C₄₋₅ (preferiblemente ciclobutano);
- n es 1 o 2;
- X es -O-, -CH₂- o -O-CH₂-; y
- R^a y R^b son ambos átomos de hidrógeno.
- [Compuesto D-2]
- Compuesto (I) en donde
- el Anillo A es
- (1) un anillo de azetidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un grupo benciloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y
 - (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo),
 - (2) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(i) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

5 (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, 2-fluoroetilo), y

(III) un grupo azetidino opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), y

10 (iii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo dihidrobenzofurilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo), o

(3) un anillo 7-azaespiro[3.5]nonano opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

15 (a) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro);

el Anillo D es a anillo de ciclobutano;

n es 1;

X es -O-; y

20 R^a y R^b son ambos átomos de hidrógeno.

[Compuesto E-2]

Compuesto (I) en donde

el Anillo A es

(1) un anillo de azetidina sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

25 (a) un grupo benciloxi sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo);

el Anillo D es a anillo de ciclobutano;

n es 1;

30 X es -O-; y

R^a y R^b son ambos átomos de hidrógeno.

[Compuesto F]

(2s,4s)-2-((3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona, o una de sus sales.

35 [Compuesto G]

(2s,4s)-2-((3-((2-metil-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona, o una de sus sales.

[Compuesto H]

(2s,4s)-2-((3-((3-cloro-4-metilbencil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona, o una de sus sales.

Los ejemplos específicos del compuesto (I) incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 130.

5 Cuando el compuesto (I) es una sal, los ejemplos de la sal incluyen sales metálicas, sales de amonio, sales con base orgánica, sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, y sales con aminoácidos ácidos o básicos. Los ejemplos preferibles de sales metálicas incluyen sales de metal alcalino tales como sales de sodio, sales de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio, sales de magnesio, sales de bario y similares; y sales de aluminio. Los ejemplos preferibles de sales con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina y similares. Los ejemplos preferibles de sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Los ejemplos preferibles de sales con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Los ejemplos preferibles de sales con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares. Los ejemplos preferibles de sales con aminoácidos ácidos incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares. Entre ellas, es preferible una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido, los ejemplos de la sal incluyen sales inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, etc.) y similares, sal de amonio etc., y cuando un compuesto tiene un grupo funcional básico, los ejemplos de la sal incluyen 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 benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

25 Cuando el compuesto (I) contiene isómeros tales como tautómeros, isómeros ópticos, estereoisómeros, isómeros de posición e isómeros de rotación, cualquiera de los isómeros o mezcla también están incluidos en el compuesto de la presente invención. Además, cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, el isómero óptico separado del racemato está comprendido en el compuesto (I).

El compuesto (I) se puede obtener en la forma cristalina. Tanto la forma cristalina única como la mezcla cristalina pueden estar comprendidas en el compuesto (I).

30 El compuesto (I) puede ser un cocrystal o una sal de cocrystal farmacéuticamente aceptable. El cocrystal o sal de cocrystal tal y como se usa en la presente memoria significa un material cristalino compuesto por dos o más sólidos únicos a temperatura ambiente, cada uno de los cuales tiene características físicas distintivas tales como estructura, punto de fusión, y calores de fusión, higroscopicidad, solubilidad, y estabilidad. Se puede producir un cocrystal o una sal de cocrystal de acuerdo con el método de cocrystalización conocido per se.

35 El compuesto (I) puede ser un solvato (por ejemplo, un hidrato) o un no solvato y ambos están abarcados en el compuesto (I).

40 Los compuestos marcados con o sustituidos con isótopos (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I , etc.) también están abarcados en el compuesto (I). El compuesto marcado con o sustituido con isótopos se puede usar como, por ejemplo, un trazador usado para la tomografía de emisión de positrones (PET) (trazador PET), y se espera que sean útiles en el campo del diagnóstico médico y similares.

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

El compuesto de la materia prima y el reactivo usados y el compuesto obtenido en cada etapa en el siguiente método de producción pueden estar cada uno en forma de una sal, y los ejemplos de tal sal incluyen aquellas similares a las sales del compuesto de la presente invención y similares.

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

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

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

ES 2 804 580 T3

En cada etapa de la reacción, si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y disolvente que se usan, es generalmente 1 min–48 hr, preferiblemente 10 min–8 hr, a menos que se especifique otra cosa.

En cada etapa de la reacción, si bien la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y disolvente que se usan, es generalmente -78 °C–300 °C, preferiblemente -78 °C–150 °C, a menos que se especifique otra cosa.

- 5 En cada etapa de la reacción, si bien la presión varía dependiendo del tipo de reactivo y disolvente que se usan, es generalmente 1 atm – 20 atm, preferiblemente 1 atm – 3 atm, a menos que se especifique otra cosa.

El sintetizador de microondas tal como Initiator fabricado por Biotage y similares se puede usar en cada etapa de la reacción. Si bien la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y disolvente que se usan, es generalmente temperatura ambiente–300 °C, preferiblemente 50 °C–250 °C, a menos que se especifique otra cosa. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y disolvente que se usan, es generalmente 1 min–48 hr, preferiblemente 1 min–8 hr, a menos que se especifique otra cosa.

10

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

15

A menos que se especifique otra cosa, cada etapa de la reacción se lleva a cabo sin disolvente, o por disolución o suspensión del compuesto de la materia prima en un disolvente adecuado. Los ejemplos del disolvente incluyen los descritos en los Ejemplos y los siguientes disolventes.

20

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

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

hidrocarburos aromáticos: clorobenceno, tolueno, xileno y similares;

hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano y similares;

amidas: N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona y similares;

25

hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de carbono y similares;

nitrilos: acetonitrilo y similares;

sulfóxidos: sulfóxido de dimetilo y similares;

bases orgánicas aromáticas: piridina y similares;

anhídridos: anhídrido acético y similares;

30

ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares;

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares;

ésteres: acetato de etilo y similares;

cetonas: acetona, metiletilcetona y similares;

agua.

35

El disolvente mencionado anteriormente se puede usar en una mezcla de dos o más clases de estos en una relación apropiada.

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

40

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

bases orgánicas: trietilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N, N-dimetilanilina, 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano, 1,8-diazabicyclo [5.4.0]–7–undeceno, imidazol, piperidina y similares;

alcóxidos metálicos: etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares;

hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio y similares;

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

litios orgánicos: n-butillitio y similares.

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

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

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

10 ácido de Lewis: complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico, yoduro de cinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de cinc anhidro, cloruro de hierro anhidro y similares.

15 A menos que se especifique otra cosa, cada etapa de la reacción se lleva a cabo de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Jikken Kagaku Kouza, 5ª Edición, vol.13-19 (la Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol.14-15 (la Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, 2ª Edición Revisada (L. F. Fieser, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism and Essence, Edición Revisada (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESIS Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.1 -Vol.14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (traducido por Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, o similares, o el método descrito en los
20 Ejemplos.

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

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

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

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

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

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

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

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

- 5 Cuando se lleva a cabo la reacción de reducción en cada etapa, los ejemplos del agente reductor que se va a usar incluyen hidruros metálicos tales como hidruro de litio y aluminio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio y similares; boranos tales como complejo de borano tetrahidrofurano y similares; níquel de Raney; cobalto de Raney; hidrógeno; ácido fórmico; trietilsilano y similares. Cuando se reduce el doble enlace o el triple enlace carbono-carbono, se puede emplear un método que usa un catalizador tal como paladio-carbono, catalizador de Lindlar y similares.
- 10 Cuando se lleva a cabo la reacción de oxidación en cada etapa, los ejemplos del agente oxidante que se va a usar incluyen peróxidos tales como ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de terc-butilo y similares; percloratos tales como perclorato de tetrabutilamonio y similares; cloratos tales como clorato de sodio y similares; cloritos tales como clorito de sodio y similares; peryodatos tales como peryodato de sodio y similares; reactivos de yodo hipervalentes tales como yodosilbenceno y similares; reactivos que contienen manganeso tales como dióxido de manganeso, permanganato de potasio y similares; plomos 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 halogenados tales como N-bromosuccinimida (NBS) y similares; oxígeno; ozono; complejo de trióxido de azufre-piridina; tetróxido de osmio; dióxido de selenio; 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y similares.
- 15 Cuando se lleva a cabo una reacción de ciclación radical en cada etapa, los ejemplos del iniciador radical que se va 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. Los ejemplos del reactivo radical que se va a usar incluyen tributilestanano, tris(trimetil)sililsilano, 1,1,2,2-tetrafenildiisilano, difenilsilano, yoduro de samario y similares.
- 20 Cuando se lleva a cabo la reacción de Wittig en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Wittig que se va a usar incluyen fosforanos de alquilideno y similares. Los fosforanos de alquilideno se pueden preparar de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, mediante la reacción de una sal de fosfonio con una base fuerte.
- 25 Cuando se lleva a cabo la reacción de Horner–Emmons en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a usar incluyen fosfonoacetatos tales como dimetilfosfonoacetato de metilo, dietilfosfonoacetato de etilo y similares; y bases tales como hidruros de metales alcalinos, litios orgánicos y similares.
- 30 Cuando se lleva a cabo la reacción de Friedel-Crafts en cada etapa, se usa una combinación de un ácido de Lewis y un cloruro de ácido o una combinación de un ácido de Lewis y un agente alquilante (por ejemplo, un haluro de alquilo, un alcohol, una olefina, etc.) como reactivo. Alternativamente, también se puede usar un ácido orgánico o un ácido inorgánico en lugar de un ácido de Lewis, y también se puede usar un anhídrido tal como anhídrido acético y similares en lugar de un cloruro de ácido.
- 35 Cuando se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleofílica aromática en cada etapa, se utilizan como reactivo un nucleófilo (por ejemplo, una amina, imidazol, etc.) y una base (por ejemplo, una base inorgánica, una base orgánica, etc.).
- 40 Cuando se lleva a cabo en cada etapa una reacción de adición nucleofílica por un anión carbo, una reacción de adición 1,4 nucleofílica (reacción de adición de Michael) con un anión carbo o una reacción de sustitución nucleofílica con un anión carbo, los ejemplos de la base para usar para la generación del anión carbo incluyen litios orgánicos, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas, bases orgánicas y similares.
- 45 Cuando se lleva a cabo el reactivo de Grignard en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Grignard que se va a usar incluyen haluros de arilmagnesio tales como bromuro de fenilmagnesio y similares; y haluros de alquilmagnesio tales como bromuro de metilmagnesio y similares. El reactivo de Grignard se puede preparar de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, haciendo reaccionar un haluro de alquilo o un haluro de arilo con un magnesio metálico en un éter o tetrahidrofurano como disolvente.
- 50 Cuando se lleva a cabo la reacción de condensación de Knoevenagel en cada etapa, se usan un compuesto que tiene un grupo metileno activado con dos grupos aceptores de electrones (por ejemplo, ácido malónico, malonato de dietilo, malononitrilo, etc.) y una base (por ejemplo, una base orgánica, un alcóxido metálico, una base inorgánica) como reactivo.
- 50 Cuando se lleva a cabo la reacción de Vilsmeier–Haack en cada etapa, se utilizan cloruro de fosforilo y un derivado de amida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, etc.) como reactivo.
- Cuando se lleva a cabo la reacción de azidación de un alcohol, un haluro o un sulfonato de alquilo en cada etapa, los ejemplos del agente azidante que se va a usar incluyen difenilfosforilazida (DPPA), trimetilsililazida, azida sódica y similares. Por ejemplo, para la reacción de azidación de un alcohol, se emplea un método que utiliza

difenilfosforilazida y 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU), un método que utiliza trimetilsililazida y un ácido de Lewis y similares.

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

10 Cuando se lleva a cabo la reacción de Mitsunobu en cada etapa, se utiliza como reactivo un azodicarboxilato (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), etc.) y una fosfina tal como trifenilfosfina, tri-n-butilfosfina y similares.

15 Cuando la reacción de esterificación, reacción de amidación o reacción de formación de urea se lleva a cabo en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a usar incluyen haluros de acilo tales como cloruros de ácido, bromuros de ácido y similares; ácidos carboxílicos activados tales como anhídridos, ésteres activados, sulfatos y similares. Los ejemplos del agente activador del ácido carboxílico incluyen agentes de condensación de carbodiimida tales como hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI) 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 carbonatos tales como 1,1-carbonildiimidazol (CDI) y similares; difenilfosforil azida (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetil-aminofosfonio (reactivo BOP); yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformatos de alquilo inferior tales como cloroformato de etilo y similares; hexafluorofosforato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico; combinaciones de estos y similares. Cuando se utiliza un agente de condensación de carbodiimida, se puede añadir al sistema de reacción un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP) y similares.

30 Cuando se lleva a cabo la reacción de acoplamiento en cada etapa, los ejemplos del catalizador metálico que se va 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; compuestos de cobalto; compuestos de cobre tales como óxido de cobre, yoduro de cobre(I) y similares; compuestos de platino y similares. Además, se puede añadir una base al sistema de reacción y sus ejemplos incluyen bases inorgánicas, alcóxidos metálicos y similares.

35 Cuando se lleva a cabo la reacción de tiocarbonilación en cada etapa, se usa típicamente pentasulfuro de fósforo como el agente tiocarbonilante. Alternativamente, un reactivo que tiene una estructura de 1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (por ejemplo, 2,4-bis(4-metoxifenil) -1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson), etc.) también se puede usar en lugar de pentasulfuro de fósforo.

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

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

50 Cuando se lleva a cabo la reacción de Arbuzov en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a usar incluyen haluros de alquilo tales como bromoacetato de etilo y similares; y fosfitos tales como fosfito de trietilo, fosfito de tri(isopropilo) y similares.

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

Cuando se lleva a cabo la reacción de hidrólisis en cada etapa, se utiliza un ácido o una base como reactivo. Para la reacción de hidrólisis ácida del éster terc-butílico, se pueden añadir ácido fórmico, trietilsilano y similares para retener en forma reductora el catión terc-butilo que es un subproducto.

5 Cuando se lleva a cabo la reacción de deshidratación en cada etapa, los ejemplos del agente deshidratante que se va a usar incluyen ácido sulfúrico, pentaóxido de difósforo, oxiclورو de fósforo, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido polifosfórico y similares.

Cuando se lleva a cabo la reacción de alquilación en cada etapa, los ejemplos de la base que se va a usar incluyen carbonato de potasio, fosfato tripotásico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, n-butillitio y similares.

10 Cuando se lleva a cabo una reacción de desoxofluoración en cada etapa, los ejemplos del agente fluorante que se va a usar incluyen trifluoruro de bis (2-metoxietil) aminoazufre, trifluoruro de dietilaminoazufre, trifluoruro de 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilazufre, tetrafluoroborato de N,N-dietil-S,S-difluorosulfiliminio, tetrafluoroborato de difluoro-4 morfolinilsulfonio y similares.

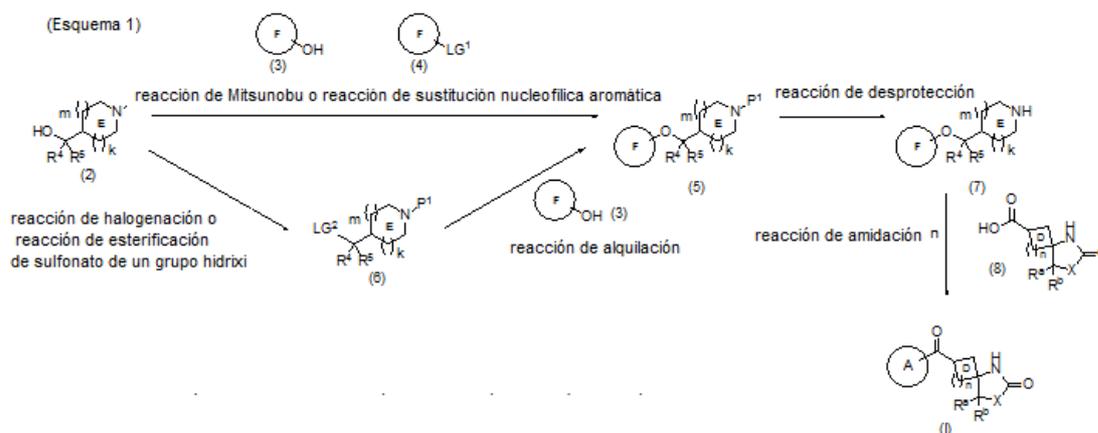
15 El Compuesto (I), las estructuras de nomenclatura mostradas por los Compuestos (7), (12), (18), (23), (28a) o (28b) como Anillo A, se pueden producir de acuerdo con los métodos de producción A a E explicados a continuación.

Cada símbolo en las fórmulas de los esquemas es como se definió anteriormente, a menos que se especifique otra cosa. En las fórmulas, m y k son cada uno de modo independiente 0 o 1. R⁴ a R⁸ son cada uno de modo independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etc.). R⁹ y R¹⁰ son cada uno un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etc.). Los anillos E, F, G, H, J, L, W, Y, Z₁ y Z₂ son cada uno un anillo opcionalmente sustituido adicionalmente. P¹ a P⁵ son cada uno un "grupo protector para un grupo amino". Los ejemplos del "grupo protector para un grupo amino" incluyen el grupo terc-butoxicarbonilo y similares, además de los ejemplificados como el grupo protector para un grupo amino mencionado anteriormente. LG¹ a LG⁵ son cada uno un "grupo saliente". Los ejemplos del "grupo saliente" incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo etc.), un grupo alquil C₁₋₆ sulfoniloxi opcionalmente halogenado (por ejemplo, metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi etc.), un grupo aril C₆₋₁₄ sulfoniloxi opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo aril C₆₋₁₄ sulfoniloxi que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etc.), un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etc.) y un grupo nitro, y similares, y los ejemplos específicos de estos incluyen bencenosulfoniloxi, m-nitrobencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, naftilsulfoniloxi y similares] y similares.

30 R⁴-R⁸ y los Anillos E, G, H, J, L, W, Y, Z₁ y Z₂ son estructuras parciales del Anillo A, y en consecuencia las definiciones de cada estructura parcial no van más allá de la definición del anillo A como un todo. En otras palabras, los compuestos (7), (12), (18), (23), (28a) y (28b) se incluyen en el alcance del Anillo A.

[Método de producción A]

El Compuesto (I) se puede producir a partir del compuesto (2) de acuerdo con el siguiente método.

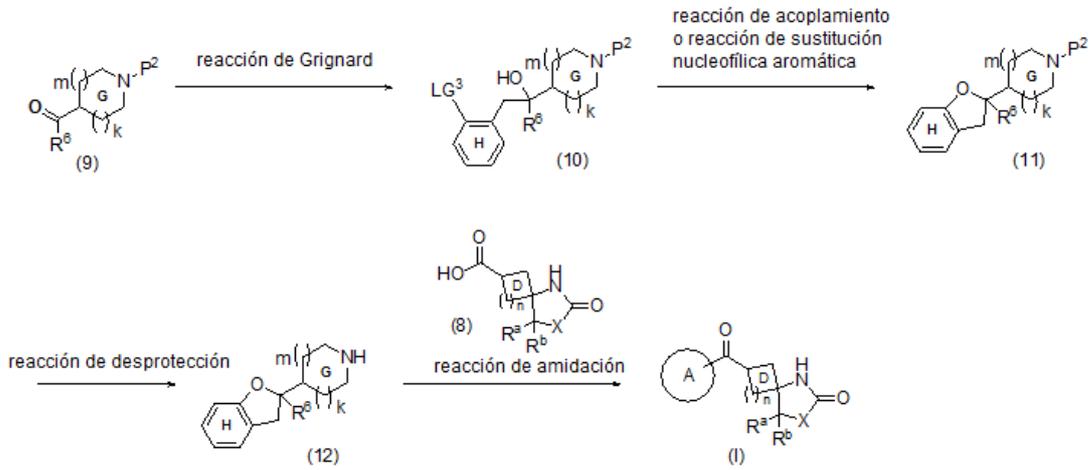


35

[Método de producción B]

El Compuesto (I) también se puede producir a partir del compuesto (9) de acuerdo con el siguiente método.

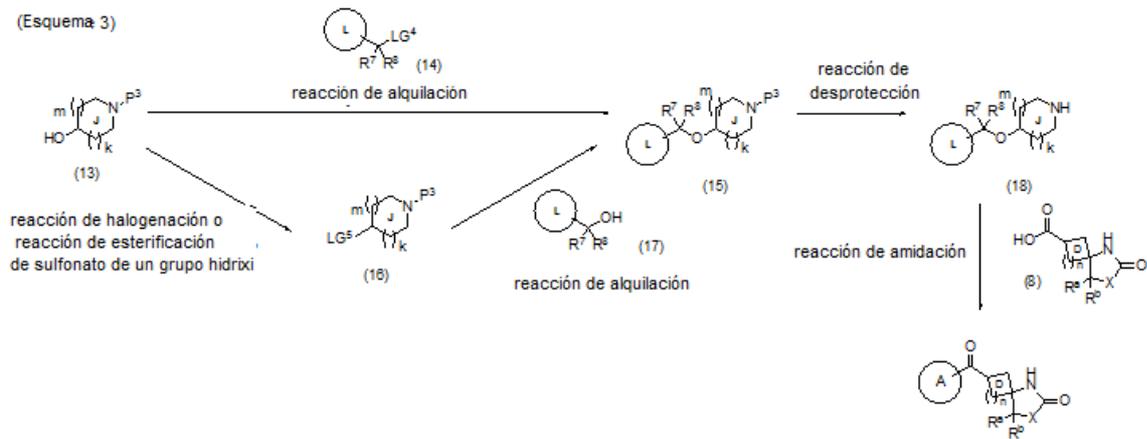
(Esquema 2)



[Método de producción C]

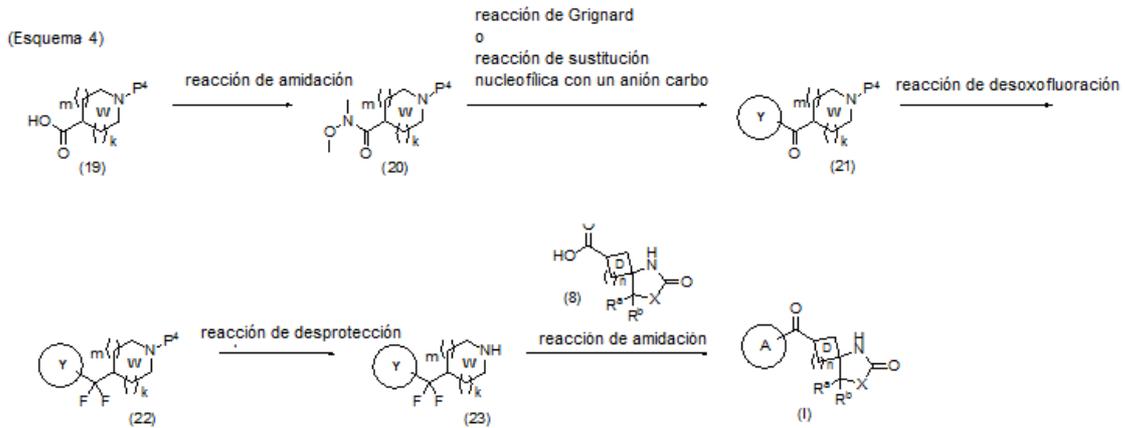
El Compuesto (I) también se puede producir a partir del compuesto (13) de acuerdo con el siguiente método.

(Esquema 3)



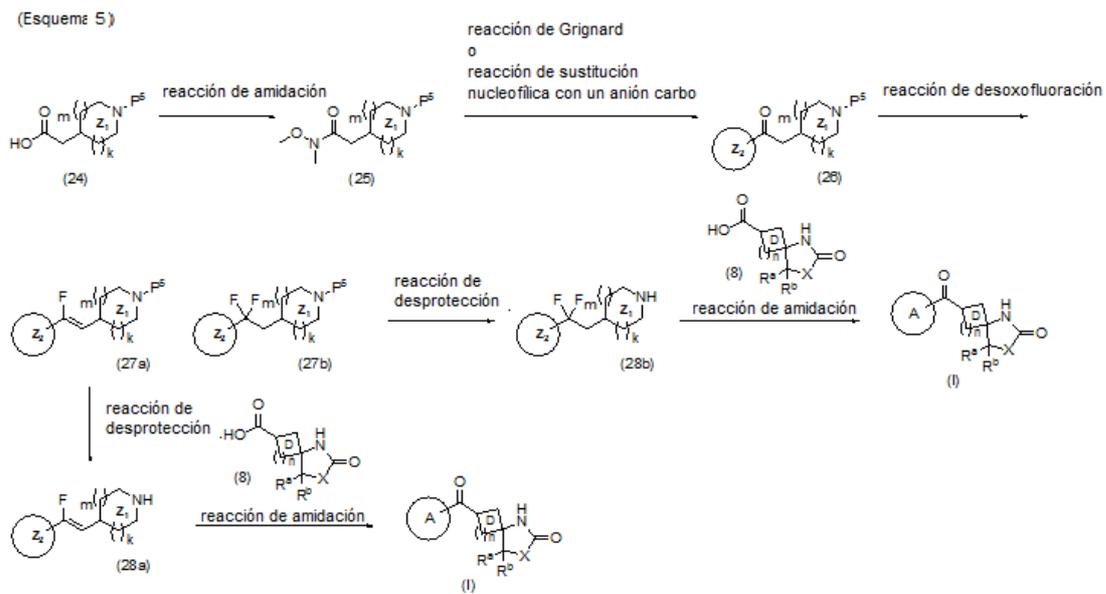
5 [Método de producción D]

El Compuesto (I) también se puede producir a partir del compuesto (19) de acuerdo con el siguiente método.

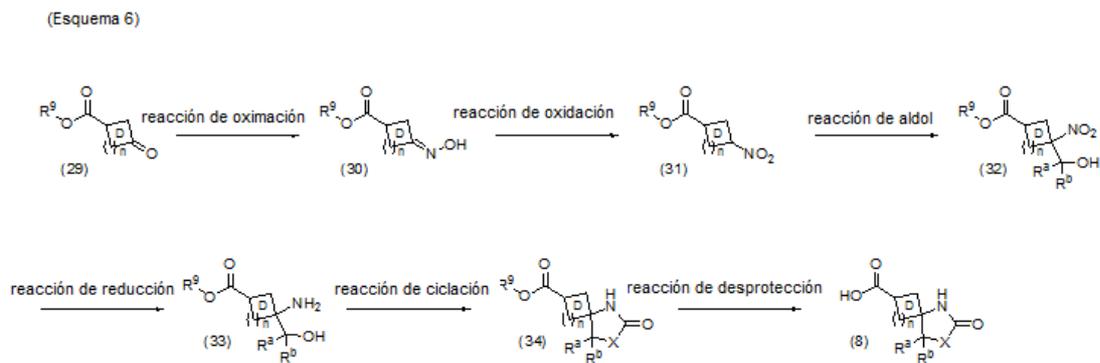


[Método de producción E]

El Compuesto (I) también se puede producir a partir del compuesto (24) de acuerdo con el siguiente método.



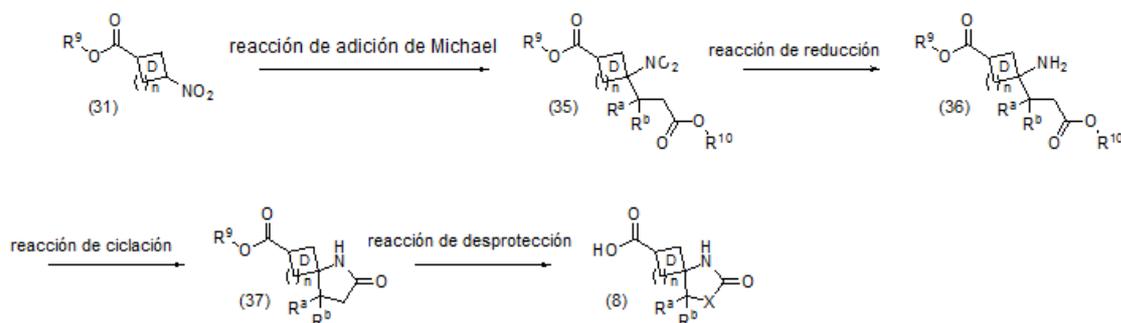
5 El ácido carboxílico (8) usado en cada método de producción se puede producir a partir del compuesto (29) de acuerdo con el siguiente método.



El compuesto (30) se puede producir sometiendo el compuesto (29) a una reacción de oximación. Los ejemplos del agente de oximación incluyen hidroxilamina, hidrocloreto de hidroxilamina y similares. Además, se puede añadir una base al sistema de reacción, y los ejemplos de la base incluyen acetato de sodio y similares. El compuesto (32) se puede producir sometiendo el compuesto (31) a una reacción aldólica en presencia de una base. Los ejemplos de los electrófilos incluyen formalina, acetaldehído y similares, y los ejemplos de la base incluyen trietilamina y similares. El compuesto (34) se puede producir sometiendo el compuesto (33) a una reacción de ciclación en presencia de una base. Los ejemplos del agente ciclador incluyen trifosgeno, cloruro de cloroacetilo y similares, y los ejemplos de la base incluyen trietilamina y similares.

El ácido carboxílico (8) usado en cada método de producción también se puede producir a partir del compuesto (31) de acuerdo con el siguiente método.

(Esquema 7)



El compuesto (37) se puede producir sometiendo el compuesto (35) a una reacción de reducción, seguido por una reacción de ciclación. Los ejemplos del agente reductor incluyen una combinación de borohidruro de sodio y hexahidrato de cloruro de níquel (II); níquel de Raney bajo atmósfera de hidrógeno; y similares. La reacción de ciclación se produce en presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio y similares.

El compuesto de partida y/o el intermediario de producción para el compuesto (I) pueden formar una sal. Aunque la sal no está particularmente limitada siempre que se pueda realizar la reacción, los ejemplos de estas incluyen los similares a las sales formadas opcionalmente por el compuesto (I) y similares, y similares.

En cuanto a los isómeros configuracionales (formas E, Z) del compuesto (I), se pueden aislar y purificar cuando se produce la isomerización, por ejemplo, de acuerdo con un medio de separación convencional tal como extracción, recristalización, destilación, cromatografía y similares para obtener un compuesto puro. Además, el isómero puro correspondiente también se puede obtener por isomerización de un doble enlace usando calentamiento, un catalizador ácido, un complejo de metal de transición, un catalizador de metal, un catalizador de radicales, irradiación de luz, un catalizador de base fuerte y similares, de acuerdo con el método descrito en Shin Jikken Kagaku Kouza 14 (The Chemical Society of Japan ed.), páginas 251 a 253, 4ª Edición Jikken Kagaku Kouza 19 (The Chemical Society of Japan ed.), páginas 273 a 274 o un método análogo al mismo.

El compuesto (I) contiene un estereoisómero dependiendo de la clase de sustituyente, y cada estereoisómero y una mezcla de estos están incluidos en la presente invención.

El compuesto (I) puede ser un hidrato o un no hidrato.

Cuando se desea, el compuesto (I) se puede sintetizar mediante la realización de una reacción de desprotección, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de hidrogenación, reacción de oxidación, reacción de reducción, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción de halogenación, reacción de intercambio de sustituyentes, reacción de acoplamiento, reacción de adición nucleofílica por un anión carbo, reactivo de Grignard y una reacción de desoxofluoración solas o dos o más de estas en combinación.

Cuando el producto objetivo se obtiene como una forma libre mediante la reacción mencionada anteriormente, se puede convertir en una sal de acuerdo con un método convencional, o cuando el producto objetivo se obtiene como una sal, se puede convertir en una forma libre u otra sal de acuerdo con un método convencional. El compuesto (I) así obtenido también se puede aislar y purificar a partir de una mezcla de reacción de acuerdo con un método conocido tal como transferencia de fase, concentración, extracción con disolvente, destilación, cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

Cuando el compuesto (I) contiene un isómero configuracional, un diastereómero, un confórmelo y similares, cada uno se puede aislar de acuerdo con los métodos de separación y purificación mencionados anteriormente, si se desea. Además, cuando el compuesto (I) es racémico, la forma d y la forma l se pueden aislar de acuerdo con una resolución óptica convencional.

5 El compuesto (I) así obtenido, otro intermediario de reacción del mismo y sus compuestos de partida se pueden aislar y purificar a partir de una mezcla de reacción de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, extracción, concentración, neutralización, filtración, destilación, recristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, cromatografía líquida de alta resolución preparativa (HPLC preparativa), cromatografía líquida preparativa de presión moderada (LC preparativa de presión moderada) y similares.

10 Se puede producir una sal del compuesto (I) de acuerdo con un método conocido per se. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) es un compuesto básico, se puede producir mediante la adición de un ácido inorgánico u ácido orgánico, o cuando el compuesto (I) es un compuesto ácido, mediante la adición de una base orgánica o una base inorgánica.

15 Cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, cada isómero óptico y una mezcla de los mismos están abarcados en el alcance de la presente invención, y estos isómeros se pueden someter a resolución óptica o se pueden producir respectivamente, de acuerdo con un método conocido per se, si se desea.

20 Cuando el compuesto (I) contiene un isómero configuracional, un diastereómero, un confórmelo y similares, cada uno se puede aislar de acuerdo con los métodos de separación y purificación mencionados anteriormente, si se desea. Además, cuando el compuesto (I) es racémico, la forma S y la forma R se pueden aislar de acuerdo con una resolución óptica convencional.

Cuando el compuesto (I) contiene un estereoisómero, cada isómero y una mezcla de los mismos están abarcados en la presente invención.

r y s significan configuración estérica basada en un centro pseudoasimétrico, que está definido por la nomenclatura IUPAC, no significa la configuración estérica R y S basada en un centro asimétrico.

25 Se espera que el compuesto de la presente invención sea útil para mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, ser humano, etc.) como un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades, ejemplo,

30 (1) enfermedades psiquiátricas [por ejemplo, depresión, depresión mayor, depresión bipolar, trastorno distímico, trastorno emocional (trastorno afectivo estacional y similares), depresión recurrente, depresión posparto, trastorno de estrés, síntoma de depresión, manía, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizado, síndrome de ansiedad, trastorno de pánico, fobia, fobia social, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo, síndrome de estrés postraumático, trastorno de estrés postraumático, síndrome de Tourette, autismo, síndrome de X frágil, síndrome de Rett, trastorno de adaptación, trastorno bipolar, neurosis, esquizofrenia (por ejemplo, síntoma positivo, síntoma negativo, deterioro cognitivo), síndrome de fatiga crónica, neurosis de ansiedad, neurosis compulsiva, trastorno de pánico, epilepsia, trastorno de ansiedad, ansiedad, estado mental ansioso, anormalidad emocional, ciclotimia, eretismo nervioso, debilidad, adicción, impulsión de sexo baja, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), depresión mayor psicótica, depresión mayor refractaria, depresión resistente a tratamiento, trastorno depresivo, catalepsia, esquizofrenia hebefrénica, esquizofrenia paranoide],

40 (2) enfermedades neurodegenerativas [por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia de múltiples infartos, demencia frontotemporal, demencia tipo Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Pick, síndrome de Niemann-Pick, degeneración corticobasal, síndrome de Down, demencia vascular, parkinsonismo posencefálico, demencia del cuerpo de Lewy, demencia del VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de la neurogénesis motora (MND), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o enfermedad de priones, parálisis cerebral, parálisis supranuclear progresiva, lesión cerebral traumática, glaucoma, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica (NMO), disfunción cognitiva posoperatoria (POCD), delirio posoperatorio (POD), delirio],

45 (3) trastornos de la memoria cognitiva relacionados con la edad [por ejemplo, trastornos de memoria relacionados con la edad, demencia senil],

50 (4) trastornos del sueño [por ejemplo, trastornos del sueño intrínsecos (por ejemplo, insomnio psicofisiológico y similares), trastorno del sueño extrínseco, trastornos del ritmo circadiano (por ejemplo, síndrome de cambio de zona horaria (jet lag), trastorno del sueño por turnos de trabajo, patrón de sueño-vigilia irregular, síndrome de fase de sueño retardada, síndrome de fase de sueño avanzado, vigilia-sueño no 24 horas y similares), parasomnia, trastornos del sueño asociados con trastornos médicos o psiquiátricos internos (por ejemplo, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia cerebrovascular,

55 esquizofrenia, depresión, neurosis de ansiedad), insomnio por estrés, insomnio, neurosis por insomnio, síndrome

de apnea del sueño],

(5) depresión respiratoria causada por anestésicos, enfermedades traumáticas o enfermedades neurodegenerativas y similares,

5 (6) lesión cerebral traumática, apoplejía cerebral, anorexia neurótica, trastorno alimentario, anorexia nerviosa, hiperorexia, otro trastorno alimentario, dependencia del alcohol, abuso de alcohol, amnesia alcohólica, paranoia alcohólica, preferencia alcohólica, abstinencia alcohólica, demencia alcohólica, intoxicación alcohólica, celotipia alcohólica, manía alcohólica, trastorno psiquiátrico dependiente del alcohol, insanidad alcohólica, farmacofilia, farmacofobia, farmacomanía, abstinencia de drogas, cefalea por estrés, cefalea catatónica, neuropatía diabética, obesidad, diabetes, espasmo muscular, enfermedad de Meniere, ataxia autonómica, alopecia, glaucoma, 10 hipertensión, enfermedad cardíaca, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, hiperventilación, asma bronquial, apnea, síndrome de muerte súbita del lactante, enfermedad inflamatoria, enfermedad alérgica, impotencia, trastorno climatérico, infertilidad, neoplasias (por ejemplo, cáncer, neoplasias hepáticas, neoplasias de colon, neoplasias mamarias, neoplasias prostáticas, neuroblastoma, neoplasias óseas, neoplasias de la boca, mastocitoma, colangiocarcinoma, carcinoma pulmonar de Lewis, etc.), síndrome de inmunodeficiencia causado por la infección por VIH, síndrome de inmunodeficiencia causado por estrés, meningitis cerebroespinal, acromegalia, incontinencia, 15 síndrome metabólico, osteoporosis, úlcera péptica, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trastorno gastrointestinal por estrés, vómitos por estrés, diarrea, estreñimiento, íleo postoperatorio, artritis reumatoide, osteoartritis, dispepsia funcional, hiperalgesia, resistencia a la insulina, demencia pugilística, náuseas, vómitos, metástasis neoplásicas, lesiones cerebrales, convulsiones, 20 cambios de peso corporal, aumento de peso, pérdida de peso, colitis, alcoholismo, hipotermia, hígado graso, aterosclerosis, infección, espasticidad muscular, hipertensión, accidentes cerebrovasculares, convulsiones parciales migratorias malignas de la infancia, diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, obesidad visceral, hipotensión ocular, anorexia, fibrosis, infarto de miocardio, caquexia, trastorno psicótico inducido, ataxia, síndrome de debilitamiento del SIDA, cardiomiopatía cirrótica, prurito urémico, manifestaciones neuroconductuales, nefritis tubulointersticial y síndrome uveítico, cistitis intersticial, retinitis pigmentosa, enfermedades autoinmunes, 25 enfermedad arterial coronaria, asma inducido por aspirina, deficiencia en el depósito de plaquetas, embriopatía diabética, urticaria de tipo Arthus, asma, síndrome del aceite tóxico, otitis y similares,

(7) dolor (por ejemplo, dolor inflamatorio, dolor canceroso, dolor neuropático, dolor agudo, dolor asociado con neuropatía periférica, dolor central, fibromialgia, crisis dolorosas vasooclusivas en la anemia falciforme, espasticidad 30 o dolor mediada por esclerosis múltiple, dolor torácico funcional, síndrome de dolor regional complejo, etc.),

(8) migraña,

(9) edema cerebral,

(10) isquemia cerebral, isquemia y similares.

Debido a que el compuesto de la presente invención tiene una acción inhibitoria de MAGL superior, se puede esperar un 35 efecto profiláctico o terapéutico superior para las enfermedades mencionadas anteriormente.

Debido a que el compuesto de la presente invención tiene una acción inhibitoria de MAGL superior, se puede esperar un efecto profiláctico o terapéutico superior para enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, glaucoma, esclerosis múltiple etc.), trastorno de ansiedad, dolores (por ejemplo, dolor inflamatorio, dolor canceroso, dolor 40 neurogénico etc.), epilepsia, depresión y similares, particularmente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, trastorno de ansiedad, dolor, epilepsia o depresión.

El compuesto (I) se puede usar como un profármaco.

Un profármaco del compuesto (I) significa un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con una reacción 45 debido a una enzima, un ácido gástrico, etc., bajo la condición fisiológica en el 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 del compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino del compuesto (I) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o terc-butilación, etc.); un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo del compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo del compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación, 50 etc.); un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo del compuesto (I) a una esterificación o amidación (por

ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo del 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 o metilamidación, etc.) y similares. Cualquiera de estos compuestos se puede producir a partir del compuesto (I) por un método conocido per se. El profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto que se convierte en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas como se describe en Development of Pharmaceutical Products, vol. 7, Molecule Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990).

El compuesto de la presente invención tiene una cinética in vivo superior (por ejemplo, vida media del fármaco en plasma, capacidad de transferencia intracerebral, estabilidad metabólica), muestra una toxicidad baja (por ejemplo, más superior como un medicamento en términos de toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacción con fármacos, carcinogenicidad, etc.). El compuesto de la presente invención se utiliza directamente como un medicamento o una composición farmacéutica mezclada con un vehículo farmacéuticamente aceptable o similar para administrarse por vía oral o parenteral a mamíferos (por ejemplo, seres humanos, monos, vacas, caballos, cerdos, ratones, ratas, hámsteres, conejos, gatos, perros, ovejas y cabras) con seguridad. Los ejemplos de administración "parenteral" incluyen administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraórgano, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, intraperitoneal e intratumoral, administración en la proximidad del tumor etc. y administración directa en la lesión.

Aunque la dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo de la vía de administración, síntoma y similares, cuando, por ejemplo, el compuesto se administra oralmente a un paciente con enfermedad de Alzheimer (adulto, peso corporal de 40 a 80 kg, por ejemplo, 60 kg), es, por ejemplo, 0,001 - 1.000 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día, más preferiblemente 0,1 - 10 mg/kg de peso corporal/día. Esta cantidad se puede administrar en 1 a 3 porciones por día.

Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención se puede usar solo o como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con un método conocido per se como un método de producción de una preparación farmacéutica (por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa, etc.). Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención se puede administrar de forma segura en la forma, por ejemplo, de comprimidos (que incluyen comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos sublinguales, comprimidos de disgregación oral, bucales y similares), píldoras, polvo, gránulo, cápsula (que incluye cápsula blanda, microcápsula), pastillas, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, preparación con control de la liberación (por ejemplo, preparación de liberación inmediata, preparación de liberación sostenida, microcápsula de liberación sostenida), aerosol, película (por ejemplo, película de disgregación oral, película adhesiva a la mucosa oral), inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal), infusión por goteo, preparación del tipo de absorción transdérmica, ungüento, loción, preparación adhesiva, supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), gránulos, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalante), gotas oculares y similares, por vía oral o parenteral (por ejemplo, administraciones intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, intraperitoneal y administración en la lesión).

Como el "vehículo farmacéuticamente aceptable" mencionado anteriormente, se pueden usar diversos vehículos orgánicos o inorgánicos utilizados convencionalmente como materiales de preparación (materiales de partida). Por ejemplo, se usan excipiente, lubricante, aglutinante, disgregante y similares para preparaciones sólidas, y se usan disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, tampón, agente calmante y similares para preparaciones líquidas. Cuando sea necesario, también se pueden usar aditivos de preparación tales como conservante, antioxidante, colorante, agente edulcorante y similares.

Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero y similares.

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

Los ejemplos del aglutinante incluyen celulosa cristalina, azúcar blanco, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares.

Los ejemplos del disgregante incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetil almidón sódico, L-hidroxipropilcelulosa y similares.

Los ejemplos del disolvente incluyen agua para inyección, alcohol, propilenglicol, Macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y similares.

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

de suspensión incluyen tensioactivos tales como estearil trietanolamina, lauril sulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerina y similares; polímeros hidrofílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; y similares.

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

Los ejemplos del tampón incluyen disoluciones tampón tales como fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos y similares.

Los ejemplos del agente calmante incluyen alcohol bencílico y similares.

10 Los ejemplos del conservante incluyen p-oxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares.

Los ejemplos del antioxidante incluyen sulfito, ácido ascórbico, α -tocoferol y similares.

15 Aunque la composición farmacéutica varía de acuerdo con la forma de dosificación, el método de administración, el vehículo y similares, se puede producir de acuerdo con un método convencional mediante la adición del compuesto de la presente invención en una proporción de generalmente 0,01 - 100 % (p/p), preferiblemente 0,1 - 95 % (p/p), de la cantidad total de la preparación.

El compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con otros ingredientes activos (de aquí en adelante se abreviará como fármaco concomitante).

20 Los ejemplos del fármaco concomitante incluyen los siguientes: benzodiazepina (clordiazepóxido, diazepam, clorazepato de potasio, lorazepam, clonazepam, alprazolam, etc.), inhibidor del canal de calcio tipo L (pregabalina, etc.) antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos (hidrocloruro de imipramina, hidrocloruro de amitriptilina, hidrocloruro de desipramina, hidrocloruro de clomipramina, etc.), inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (maleato de fluvoxamina, hidrocloruro de fluoxetina, hidrobromuro de citalopram, hidrocloruro de sertralina, hidrocloruro de paroxetina, oxalato de escitalopram, etc.), inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina (hidrocloruro de venlafaxina, hidrocloruro de duloxetina, hidrocloruro de desvenlafaxina, etc.), inhibidor de la recaptación de noradrenalina (mesilato de reboxetina), inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina (hidrocloruro de bupropión, etc.), mirtazapina, hidrocloruro de trazodona, hidrocloruro de nefazodona, hidrocloruro de bupropión, maleato de setiptilina, agonista de 5-HT_{1A} (hidrocloruro de buspirona, citrato de tandospirona, hidrocloruro de osemozotano, etc.) antagonista de 5-HT₃ (Ciamemazina etc.), inhibidor β no selectivo cardíaco (hidrocloruro de propranolol, hidrocloruro de oxprenolol, etc.), antagonista de histamina H₁ (hidrocloruro de hidroxizina, etc.), fármaco terapéutico para la esquizofrenia (clorpromazina, haloperidol, sulpirida, clozapina, hidrocloruro de trifluoperazina, hidrocloruro de flufenazina, olanzapina, fumarato de quetiapina, risperidona, aripiprazol, etc.), antagonista de CRF, otro fármaco anti ansiedad (meprobamato, etc.), antagonista de taquiquinina (MK-869, saredutant, etc.), medicamento que actúa sobre el receptor metabotrópico de glutamato, antagonista de CCK, antagonista β 3 de adrenalina (hidrocloruro de amibegron, etc.), inhibidor de GAT-1 (hidrocloruro de tiagabina, etc.), inhibidor del canal de calcio de tipo N, inhibidor de la anhidrasa carbónica II, agonista del resto de glicina NMDA, antagonista de NMDA (memantina, etc.), agonista del receptor de benzodiazepina periférico, antagonista de la vasopresina, antagonista de la vasopresina V1b, antagonista de la vasopresina V1a, inhibidor de la fosfodiesterasa, antagonista opioide, agonista opioide, uridina, agonista del receptor de ácido nicotínico, hormona tiroidea (T3, T4), TSH, TRH, inhibidor de la MAO (sulfato de fenelzina, sulfato de tranilcipromina, moclobemida, etc.), antagonista de 5-HT_{2A}, agonista inverso de 5-HT_{2A}, inhibidor de COMT (entacapona, etc.), fármaco terapéutico para el trastorno bipolar (carbonato de litio, valproato sódico, lamotrigina, riluzol, felbamato, etc.), antagonista cannabinoide CB1 (rimonabant, etc.), inhibidor de FAAH, inhibidor del canal de sodio, fármaco anti ADHD (hidrocloruro de metilfenidato, hidrocloruro de metanfetamina, etc.), fármaco terapéutico para el alcoholismo, fármaco terapéutico para el autismo, fármaco terapéutico para el síndrome de fatiga crónica, fármaco terapéutico para el espasmo, fármaco terapéutico para el síndrome de fibromialgia, fármaco terapéutico para cefalea, fármaco terapéutico para el insomnio (etizolam, zopiclona, triazolam, zolpidem, ramelteon, indiplon, etc.), fármaco terapéutico para dejar de fumar, fármaco terapéutico para la miastenia grave, fármaco terapéutico para el infarto cerebral, fármaco terapéutico para la manía, fármaco terapéutico para la hipersomnia, fármaco terapéutico para el dolor, fármaco terapéutico para la distimia, fármaco terapéutico para la ataxia autonómica, fármaco terapéutico para la disfunción sexual masculina y femenina, fármaco terapéutico para la migraña, fármaco terapéutico para el jugador patológico, fármaco terapéutico para el síndrome de las piernas inquietas, fármaco terapéutico para la adicción a sustancias, fármaco terapéutico para el síndrome relacionado con el alcohol, fármaco terapéutico para el síndrome del intestino irritable, fármaco terapéutico para la enfermedad de Alzheimer (donepezil, galantamina, memantina, rivastigmina, etc.), fármaco terapéutico para la enfermedad de Parkinson (levodopa, carbidopa, benserazida, selegilina, zonisamida, entacapona, amantadita, talipexol, pramipexol, apomorfina, cabergolina, bromocriptina, istradefilina, trihexifenidilo, prometazina, pergolida, etc.), fármaco terapéutico para la enfermedad de Huntington (hidrocloruro de clorpromazina, haloperidol, reserpina, etc.), fármaco terapéutico para ELA (riluzol etc., factor neurotrófico, etc.), fármaco terapéutico para la esclerosis

múltiple (fármaco de diana molecular tales como fingolimod, interferón beta 1b, natalizumab y similares, etc.), fármacos antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona, zonisamida, valproato sódico, etosuximida, diazepam, nitrazepam, clonazepam, clobazam, gabapentina, topiramato, lamotrigina, levetiracetam, estiripentol, rufinamida, etc.), fármaco terapéutico para la anormalidad lipídica, tal como fármaco reductor del colesterol (series de estatinas (pravastatina sódica, atrovastatina, simvastatina, rosuvastatina, etc.), fibrato (clofibrato, etc.), inhibidor de la escualeno sintetasa), fármaco terapéutico para el comportamiento anormal o supresor de la dromomanía debido a demencia (sedantes, fármacos antiangustia, etc.), inhibidor de la apoptosis, fármaco antiobesidad, fármaco terapéutico para la diabetes, fármaco terapéutico para la hipertensión, fármaco terapéutico para la hipotensión, fármaco terapéutico para el reumatismo (DMARD), agente anticanceroso, fármaco terapéutico para paratiroides (PTH), antagonista del receptor de calcio, hormona sexual o un derivado de esta (progesterona, estradiol, benzoato de estradiol, etc.), promotor de diferenciación neuronal, promotor de regeneración nerviosa, fármaco antiinflamatorio no esteroideo (meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, etc.), esteroide (dexametasona, acetato de cortisona, etc.), fármacos anti-citoquina (inhibidor de TNF, inhibidor de MAP quinasa, etc.), medicamento de anticuerpo, ácido nucleico o derivado de ácido nucleico, fármaco aptámero y similares.

15 Mediante la combinación del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, se puede obtener un efecto superior tal como

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

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

(3) el periodo de tratamiento se puede fijar más largo mediante la selección de un fármaco concomitante que tiene una acción y mecanismo diferentes del compuesto de la presente invención,

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

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

De aquí en adelante, el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante usados en combinación se denominan como el "agente de combinación de la presente invención".

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

35 El modo de administración del fármaco concomitante de la presente invención no está particularmente restringido, y es suficiente que el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se combinen en la administración. Los ejemplos de dicho modo de administración incluyen los siguientes métodos:

40 (1) administración de una única preparación obtenida mediante el procesamiento simultáneo del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, (2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por la misma vía de administración, (3) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por la misma vía de administración de manera escalonada, (4) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por diferentes vías de administración, (5) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por diferentes vías de administración de manera escalonada (por ejemplo, administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, o en el orden inverso) y similares.

50 El agente de combinación de la presente invención exhibe baja toxicidad. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención o (y) el fármaco concomitante mencionado anteriormente se pueden combinar con un vehículo farmacológicamente aceptable de acuerdo con el método conocido para preparar una composición farmacéutica tal como comprimidos (que incluyen comprimidos recubiertos con azúcar y comprimidos recubiertos con película), polvos, gránulos, cápsulas (que incluyen cápsulas blandas), líquidos, inyecciones, supositorios, agentes de liberación sostenida, etc. Estas composiciones se pueden administrar de forma segura oralmente o no oralmente

(por ejemplo, administración tópica, rectal, intravenosa, etc.). La inyección se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o por administración intraorgánica o directamente a la lesión.

- 5 Los ejemplos de los vehículos farmacológicamente aceptables utilizables para la producción de un agente de combinación de la presente invención, incluyen diversas sustancias vehiculares orgánicas o inorgánicas usadas convencionalmente como materiales de preparación. Para preparaciones sólidas, por ejemplo, se pueden usar excipiente, lubricante, aglutinante y disgregante. Para las preparaciones líquidas, por ejemplo, se pueden usar disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente isotónico, agente tampón, agente calmante y similares. Cuando sea necesario, se puede usar una cantidad apropiada de conservante, antioxidante, colorante, agente edulcorante, adsorbente, agente humectante convencionales y similares.
- 10 Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhídrido ligero y similares.
- Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y similares.
- 15 Los ejemplos del aglutinante incluyen celulosa cristalina, azúcar blanco, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares.
- Los ejemplos del disgregante incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetil almidón sódico, L-hidroxipropilcelulosa y similares.
- Los ejemplos del disolvente incluyen agua para inyección, alcohol, propilenglicol, Macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y similares.
- 20 Los ejemplos del agente solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares.
- Los ejemplos del agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como estearil trietanolamina, lauril sulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerina y similares; polímeros hidrofílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; y similares.
- 25 Los ejemplos del agente isotónico incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol y similares.
- Los ejemplos del agente tampón incluyen disoluciones de tampón tales como fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos y similares.
- Los ejemplos del agente calmante incluyen alcohol bencílico y similares.
- 30 Los ejemplos del conservante incluyen p-oxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares.
- Los ejemplos del antioxidante incluyen sulfito, ácido ascórbico, α -tocoferol y similares.
- 35 La proporción de mezcla del compuesto de la presente invención con el fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de un sujeto de administración, vía de administración, enfermedades y similares.
- Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de una preparación, y usualmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 % en peso, basado en la preparación.
- 40 El contenido del fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de una preparación, y usualmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 % en peso, basado en la preparación.
- 45 El contenido de aditivos tales como un vehículo y similares en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de una preparación, y usualmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 99,99 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 % en peso, basado en la preparación.
- Cuando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se formulan por separado en preparaciones, sus contenidos son similares a los anteriores.

Ejemplo

La presente invención se explica en detalle a continuación con referencia a Ejemplos, Ejemplos experimentales y Ejemplos de formulación, los cuales no se deben interpretar como limitativos y la invención se puede cambiar dentro del alcance de la presente invención.

- 5 En los siguientes Ejemplos, la "temperatura ambiente" generalmente significa aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. Las relaciones indicadas para disolventes mixtos son relaciones de mezcla en volumen, a menos que se especifique otra cosa. % significa % en peso, a menos que se especifique otra cosa.

En la cromatografía en columna de gel de sílice, NH significa el uso de gel de sílice unido a aminopropilsilano. En HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), C18 significa el uso de gel de sílice unido a octadecilo.

- 10 Las relaciones de los disolventes de elución son relaciones de mezcla en volumen, a menos que se especifique otra cosa.

En los Ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

pf: punto de fusión

MS: espectro de masas

- 15 M: concentración molar

N: normalidad

CDCl₃: deuterocloroformo

DMSO-d₆: deuterodimetilsulfóxido

¹H RMN: resonancia magnética nuclear de protones

- 20 LC/MS: cromatografía líquida espectrómetro de masas

ESI: Ionización por electropulverización

APCI: ionización química a presión atmosférica

ADDP: 1,1'- (azodicarbonil) dipiperidina

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

- 25 DMF: N,N-dimetilformamida

DMA: N,N-dimetilacetamida

DMSO: dimetil sulfóxido

EDCI: hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

HATU: hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

- 30 HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

HOBt-H₂O: monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol

IPA: 2-propanol

IPE: diisopropil éter

p-TsOH-H₂O: monohidrato de ácido p-toluenosulfónico

- 35 TEA: trietilamina

THF: tetrahidrofurano

La ¹H RMN se midió por RMN del tipo de transformada de Fourier. Para el análisis, se usaron ACD/SpecManager (nombre comercial) y similares. No se describen picos con protones muy suaves tales como un grupo hidroxí, un grupo amino y similares.

La MS se midió mediante LC/MS. Como método de ionización, se utilizó el método ESI o el método APCI. Los datos indican el valor medido real (encontrado). Generalmente, se observan picos de iones moleculares ($[M+H]^+$, $[M-H]^-$ y similares). Por ejemplo, en el caso de un compuesto que tiene un grupo terc-butoxicarbonilo, se puede observar un pico después de la eliminación de un grupo terc-butoxicarbonilo o terc-butilo como un ion fragmento. En el caso de un compuesto que tiene un grupo hidroxilo, se puede observar un pico después de la eliminación de H_2O como un ion fragmento. En el caso de una sal, se observa generalmente un pico de ion molecular o un pico de ion fragmento de forma libre.

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

El valor de análisis elemental (Anal.) se describió como el valor calculado (Calcd) y el valor medido real (Encontrado).

Se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo usando rayos X característico Cu-K α de Rigaku Ultima IV, y se describió el pico característico.

Ejemplo 1

(2s,4r)-2-((4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)carbonil)-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

A) 4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,50 g), 2-cloro-4-fluorofenol (1,49 mL) y tri-n-butilfosfina (3,47 ml) en THF (50 ml) se añadió ADDP (3,52 g) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de gel de sílice/NH, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,81 g).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21-1,38 (2H, m), 1,42-1,51 (9H, m), 1,78-2,11 (3H, m), 2,64-2,85 (2H, m), 3,75-3,97 (2H, m), 4,04-4,37 (2H, m), 6,80-7,00 (2H, m), 7,05-7,16 (1H, m).

B) hidrocloreuro de 4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidina

A una disolución de 4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,81 g) en acetato de etilo (30 ml) se añadió disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4N (22,2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 hr. El precipitado resultante se recogió, se lavó con acetato de etilo, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,09 g).

1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,43-1,62 (2H, m), 1,84-1,98 (2H, m), 2,01-2,17 (1H, m), 2,83-2,97 (2H, m), 3,23-3,36 (2H, m), 3,93 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 7,13-7,26 (2H, m), 7,39-7,48 (1H, m), 8,81 (2H, brs).

C) 3-(hidroxiimino)ciclobutanocarboxilato de etilo

Una mezcla de 3-oxociclobutanocarboxilato de etilo (25,6 g), hidrocloreuro de hidroxilamina (15,0 g), acetato de sodio (17,7 g) y etanol (200 ml) se calentó bajo reflujo durante 18 hr. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo/agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se pasó a través de un lecho de gel de sílice, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (25,1 g).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,28 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,04-3,32 (5H, m), 4,19 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,73 (1H, s).

D) 3-nitrociclobutanocarboxilato de etilo

A una mezcla de 3-(hidroxiimino)ciclobutanocarboxilato de etilo (5,00 g), hidrógeno fosfato disódico (45,2 g), peróxido de hidrógeno y urea (8,98 g) y acetonitrilo (60 ml) se añadió gota a gota una disolución de anhídrido trifluoroacético (27,0 ml) en acetonitrilo (40 ml) durante 20 min a 80 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,8 hr. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo/agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se pasó a través de un lecho de gel de sílice, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,38 g).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,28 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,72-3,04 (5H, m), 4,19 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,77-4,92 (1H, m).

E) trans-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-3-nitrociclobutanocarboxilato de etilo

A una disolución de 3-nitrociclobutanocarboxilato de etilo (0,560 g) y acrilato de metilo (0,349 ml) en acetonitrilo (5 ml) se

añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,242 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. La reacción se inactivó con disolución acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,180 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,24-2,33 (2H, m), 2,41-2,50 (2H, m), 2,56-2,66 (2H, m), 2,99-3,11 (2H, m), 3,15-3,29 (1H, m), 3,68 (3H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,2 Hz).

F) (2s,4r)-2-((4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)carbonil)-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

A una mezcla de trans-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-3-nitrociclobutanocarboxilato de etilo (0,195 g), hexahidrato de cloruro de níquel(II) (0,179 g) y metanol (2 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,142 g) a -10 °C en 3 partes. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 hr, y la reacción se inactivó con disolución acuosa de carbonato de potasio (0,416 g/1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 hr, y luego a temperatura ambiente durante 2 hr, y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en THF (2 ml)/metanol (2 ml)/agua (1 ml). A la disolución se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 2M (0,752 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 6M (pH 4), y se concentró a presión reducida para proporcionar un ácido carboxílico bruto.

Una mezcla del ácido carboxílico obtenido, hidrocloreto de 4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidina (0,210 g), HOBt-H₂O (0,138 g), EDCI (0,173 g), DIPEA (0,654 ml) y DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se pasó a través de un lecho de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo), y los cristales brutos obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo/IPA/heptano para proporcionar el compuesto del título (0,165 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06-1,31 (2H, m), 1,71-1,86 (2H, m), 1,91-2,15 (5H, m), 2,25-2,40 (4H, m), 2,54-2,67 (1H, m), 2,91-3,07 (1H, m), 3,12-3,26 (1H, m), 3,60-3,73 (1H, m), 3,83-3,99 (2H, m), 4,34-4,48 (1H, m), 7,12-7,21 (2H, m), 7,38-7,48 (1H, m), 8,12 (1H, s).

Ejemplo 4

(2s,4s)-2-((4-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)

A) 3-oxociclobutanocarboxilato de terc-butilo

A una disolución de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (250 g) en THF (1,5 L) se añadieron terc-butanol (228 g) y 4-dimetilaminopiridina (148 g) a temperatura ambiente, y una disolución de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (497 g) en THF (0,5 L) se añadió gota a gota a esta durante 30 min, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1M, disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con éter de petróleo, la mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (250 g).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 3,12-3,14 (1H, m), 3,21-3,27 (2H, m), 3,33-3,35 (2H, m).

B) 3-(hidroxiimino)ciclobutanocarboxilato de terc-butilo

A una disolución de 3-oxociclobutanocarboxilato de terc-butilo (500 g) en etanol (9 L) se añadieron acetato de sodio (976 g) e hidrocloreto de hidroxilamina (409 g) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 4 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (500 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (9H, s), 3,09-3,16 (5H, m), 6,83 (1H, brs).

C) 3-(hidroximetil)-3-nitrociclobutanocarboxilato de (1s,3s)-terc-butilo

A una mezcla de peróxido de hidrógeno y urea (305 g) y acetonitrilo (2 L) se añadió gota a gota una disolución de anhídrido trifluoroacético (454 ml) en acetonitrilo (1 L) durante 1 hora a -10 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una disolución de 3-(hidroxiimino)ciclobutanocarboxilato de terc-butilo (200 g) e hidrógeno fosfato disódico (1.080 g) en acetonitrilo (2 L) durante 30 min a 80 °C, y la mezcla de reacción se

agitó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 3-nitrociclobutanocarboxilato de terc-butilo (140 g).

5 A una disolución del 3-nitrociclobutanocarboxilato de terc-butilo obtenido (300 g) en acetonitrilo (4 L) se añadió formaldehído (disolución acuosa al 37 %, 243 ml) a temperatura ambiente, y se añadió TEA (211 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (180 g).

10 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (9H, s), 2,57-2,62 (m, 3H), 2,79-2,86 (1H, m), 2,92-2,96 (2H, m), 4,02 (2H, d, J = 4,5 Hz).

D) 3-amino-3-(hidroximetil)ciclobutanocarboxilato de (1s,3s)-terc-butilo

15 Una mezcla de 3-(hidroximetil)-3-nitrociclobutanocarboxilato de (1s,3s)-terc-butilo (210 g), níquel de Raney (20,0 g) e IPA (2 L) se sometió a hidrogenación a 70 °C a 50 bar durante 3 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con n-pentano para proporcionar el compuesto del título (150 g).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (9H, s), 1,99-2,03 (2H, m), 2,27-2,32 (2H, m), 2,68 (1H, quin, J = 8,6 Hz), 3,48 (2H, d, J = 4,5 Hz).

E) 6-oxo-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de (2s,4s)-terc-butilo

20 A una disolución de 3-amino-3-(hidroximetil)ciclobutanocarboxilato de (1s,3s)-terc-butilo (120 g) en THF (3,0 L) se añadió TEA (177 ml) a temperatura ambiente, seguido por la adición gota a gota de una disolución de trifosgeno (62,0 g) en THF (0,5 L) a -10 °C, y la mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (110 g).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (9H, s), 2,46-2,53 (4H, m), 2,72 (1H, quin, J = 8,0 Hz), 4,34 (2H, s), 5,80 (1H, brs).

F) ácido (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octano-2-carboxílico

30 A 6-oxo-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de (2s,4s)-terc-butilo (110 g) se añadió ácido trifluoroacético (1 L) enfriado previamente a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno tres veces. El residuo se agitó en n-pentano, se recogió por filtración, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (76,0 g).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,33-2,39 (4H, m), 2,73 (1H, quin, J = 9,1 Hz), 4,34 (2H, s), 8,09 (1H, s), 12,24 (1H, brs).

35 G) 4-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidrobencofuran-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

40 Una mezcla de bromuro de 2-bromo-5-fluorobencilo (23,1 g), yodo (10 mg), magnesio (4,81 g) y dietil éter (150 ml) se calentó bajo reflujo hasta que desapareció el color del yodo, y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una disolución de 4-acetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (9,78 g) en dietil éter (30 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. La reacción se inactivó con disolución acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Una mezcla desgasificada del residuo obtenido, acetato de paladio (0,406 g), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo racémico (1,13 g), carbonato de potasio (8,33 g) y tolueno (100 ml) se calentó bajo reflujo durante 24 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de un lecho de gel de sílice NH corto. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (6,63 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,14-1,33 (2H, m), 1,36 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,64-1,86 (3H, m), 2,57-2,73 (2H, m), 2,80 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,13 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,06-4,33 (2H, m), 6,61 (1H, dd, J = 8,6, 4,2 Hz), 6,73-6,87 (2H, m).

H) hidrocloreto de 4-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidrobencofuran-2-il)piperidina

50 A una disolución de 4-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidrobencofuran-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,60 g) en metanol (50 ml) se añadió disolución de cloruro de hidrógeno-metanol 2N (98 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 18 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (5,02 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 (3H, s), 1,38-1,61 (2H, m), 1,72-1,99 (3H, m), 2,71-2,96 (3H, m), 3,12-3,21 (1H, m), 3,25-3,34 (2H, m), 6,68 (1H, dd, J = 8,7, 4,2 Hz), 6,84-6,94 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J = 8,4, 2,7 Hz), 8,59 (1H, brs), 8,86 (1H, brs).

l) 4-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piperidina

A una suspensión de hidrocloreto de 4-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piperidina (3,00 g) en THF (30 ml) se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 2M (6,62 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró a través de un lecho de gel de sílice NH, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,35 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,17-1,34 (2H, m), 1,36 (3H, s), 1,57 (1H, brs), 1,65-1,83 (3H, m), 2,51-2,66 (2H, m), 2,78 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,07-3,22 (3H, m), 6,60 (1H, dd, J = 8,6, 4,2 Hz), 6,72-6,87 (2H, m).

J) 4-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piperidina (isómero óptico)

Un racemato (3,40 g) de 4-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piperidina se resolvió por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (nombre comercial), 50 mm D.I. x 500 mm L, fabricada por Daicel Chemical Industries, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina= 850/150/1) para proporcionar el compuesto del título (1,45 g) que tiene un tiempo de retención más largo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,16-1,39 (5H, m), 1,56 (1H, s), 1,65-1,84 (3H, m), 2,53-2,66 (2H, m), 2,78 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,07-3,22 (3H, m), 6,60 (1H, dd, J = 8,6, 4,2 Hz), 6,72-6,86 (2H, m).

K) (2s,4s)-2-((4-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)

Una mezcla de ácido (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-2-carboxílico (43 mg), 4-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piperidina (isómero óptico) (59,1 mg), HOBt-H₂O (46,2 mg), EDCI (57,8 mg), DIPEA (0,158 ml) y DMF (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo/IPA. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo), y se recristalizó en acetato de etilo/IPA/heptano para proporcionar el compuesto del título (57 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95-1,18 (2H, m), 1,28 (3H, s), 1,61-1,91 (3H, m), 2,23-2,43 (5H, m), 2,77-3,06 (3H, m), 3,16 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,76-3,89 (1H, m), 4,35 (2H, d, J = 2,6 Hz), 4,39-4,51 (1H, m), 6,66 (1H, dd, J = 8,7, 4,3 Hz), 6,81-6,91 (1H, m), 7,01 (1H, dd, J = 8,3, 2,8 Hz), 8,01 (1H, s).

Ejemplo 49

(2s,4s)-2-((2-cloro-4-(3-fluoroazetidín-1-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

A) 4-((4-bromo-2-clorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una suspensión de hidruro de sodio al 60 % (0,223 g) en DMA (10 ml) se añadió 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió 4-bromo-2-cloro-1-fluorobenceno (0,679 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,78 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11-1,26 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,68-1,81 (2H, m), 1,86-1,98 (1H, m), 2,62-2,89 (2H, m), 3,89-4,03 (4H, m), 7,08-7,15 (1H, m), 7,44-7,51 (1H, m), 7,64-7,68 (1H, m).

B) 4-((2-cloro-4-(3-fluoroazetidín-1-il)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 4-((4-bromo-2-clorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (665 mg), hidrocloreto de 3-fluoroazetidina (238 mg), carbonato de potasio (908 mg) y L-prolina (76 mg) en DMSO (5 ml) se añadió yoduro de cobre(I) (62,6 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 2 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título

(248 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07-1,26 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,68-1,97 (3H, m), 2,64-2,86 (2H, m), 3,72-3,88 (4H, m), 3,90-4,16 (4H, m), 5,29-5,61 (1H, m), 6,36-6,43 (1H, m), 6,53-6,58 (1H, m), 6,96-7,04 (1H, m).

C) (2s,4s)-2-((4-((2-cloro-4-(3-fluoroazetidín-1-il)fenoxi)metil)piperidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

5 Una mezcla de 4-((2-cloro-4-(3-fluoroazetidín-1-il)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (248 mg) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min bajo atmósfera seca usando un tubo de cloruro de calcio. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido, ácido (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octano-2-carboxílico (106 mg), HATU (354 mg), TEA (0,864 ml) y DMF (5 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo), y se recristalizó en DMSO/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (191 mg).

15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98-1,25 (2H, m), 1,69-1,86 (2H, m), 1,88-2,05 (1H, m), 2,22-2,45 (4H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 2,89-3,09 (2H, m), 3,70-3,90 (5H, m), 4,02-4,17 (2H, m), 4,30-4,43 (3H, m), 5,28-5,60 (1H, m), 6,37-6,44 (1H, m), 6,54-6,59 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 51

(2s,4s)-2-((4-(1,1-difeniletíl)piperidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

A) 4-(hidroxidifenilmetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

20 A una mezcla de difenil(piperidín-4-il)metanol (10,0 g), TEA (6,76 ml) y THF (100 ml) se añadió di-terc-butildicarbonato (9,46 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró con acetato de etilo/heptano calentado para proporcionar el compuesto del título (13,1 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,24-1,55 (13H, m), 2,05 (1H, s), 2,48-2,81 (3H, m), 3,98-4,30 (2H, m), 7,16-7,23 (2H, m), 7,24-7,35 (4H, m), 7,42-7,50 (4H, m).

25 B) 4-(fluorodifenilmetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

30 A una suspensión de 4-(hidroxidifenilmetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,00 g) en tolueno (50 ml) se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietilo)aminoazufre (3,26 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 hr. La reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,80 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,37-1,51 (13H, m), 2,34-2,77 (3H, m), 3,99-4,25 (2H, m), 7,17-7,48 (10H, m).

C) 4-(1,1-difeniletíl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

35 A una disolución de 4-(fluorodifenilmetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,69 g) en tolueno (15 ml) se añadió trimetilaluminio (disolución 1,8M en tolueno, 5,08 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se inactivó con metanol y disolución acuosa de sal de Rochelle a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (565 mg).

40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,02-1,22 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,49-1,61 (2H, m), 1,64 (3H, s), 2,30-2,44 (1H, m), 2,60-2,81 (2H, m), 3,98-4,24 (2H, m), 7,09-7,32 (10H, m).

D) hidrocloreuro de 4-(1,1-difeniletíl)piperidina

45 A una disolución de 4-(1,1-difeniletíl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (560 mg) en acetato de etilo (7 ml) se añadió disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4N (3,83 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. El precipitado resultante se recogió, se lavó con acetato de etilo, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (411 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24-1,43 (2H, m), 1,48-1,66 (5H, m), 2,66-2,79 (1H, m), 2,87-3,02 (2H, m), 3,17-3,28 (2H, m), 7,10-7,38 (10H, m), 8,49 (2H, brs).

E) (2s,4s)-2-((4-(1,1-difeniletil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

Una mezcla de ácido (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octano-2-carboxílico (198 mg), hidrocloreto de 4-(1,1-difeniletil)piperidina (350 mg), HOBt-H₂O (213 mg), EDCI (267 mg), DIPEA (0,727 ml) y DMF (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 hr. Se le añadió agua, y el precipitado resultante se recogió, se lavó con agua, y se secó a presión reducida. El sólido obtenido se trituró con etanol/agua calentado para proporcionar el compuesto del título (423 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,82-1,08 (2H, m), 1,34-1,66 (5H, m), 2,17-2,69 (6H, m), 2,85-3,04 (2H, m), 3,68-3,82 (1H, m), 4,26-4,42 (3H, m), 7,05-7,37 (10H, m), 7,99 (1H, s).

Ejemplo 57

(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-trifluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)

10 A) 4-(1-(2,3,6-trifluorofenoxi)etil)piperidina

Una mezcla de 4-(1-((metilsulfonil)oxi)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,82 g), 2,3,6-trifluorofenol (0,877 g), carbonato de cesio (5,79 g) y DMF (10 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (10 ml), y se le añadió disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4N (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,800 g).

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09-1,33 (5H, m), 1,53-2,03 (4H, m), 2,36-2,48 (2H, m), 2,89-3,03 (2H, m), 4,05-4,19 (1H, m), 7,10-7,29 (2H, m).

B) (2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-trifluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

Una mezcla de 4-(1-(2,3,6-trifluorofenoxi)etil)piperidina (167 mg), ácido (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octano-2-carboxílico (110 mg), EDCI (185 mg), HOBt (104 mg), TEA (0,448 ml) y DMF (5 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo), y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (188 mg).

25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06-1,34 (5H, m), 1,63-1,95 (3H, m), 2,22-2,59 (5H, m), 2,86-3,11 (2H, m), 3,76-3,92 (1H, m), 4,10-4,23 (1H, m), 4,32-4,51 (3H, m), 7,12-7,30 (2H, m), 8,03 (1H, s).

30 C) (2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-trifluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)

Un racemato (800 mg) de (2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-trifluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona se resolvió por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (nombre comercial), 50 mm D.I. x 500 mml, fabricada por Daicel Chemical Industries, fase móvil: hexano/etanol = 350/650), y el compuesto que tenía un tiempo de retención más largo se recristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (394 mg).

35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06-1,34 (5H, m), 1,63-1,95 (3H, m), 2,22-2,59 (5H, m), 2,86-3,11 (2H, m), 3,76-3,92 (1H, m), 4,10-4,23 (1H, m), 4,32-4,51 (3H, m), 7,12-7,30 (2H, m), 8,03 (1H, s).

Ejemplo 58

(2s,4s)-2-((4-(5-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

40 A) 4-((2-bromo-5-fluorofenil)acetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de magnesio (0,134 g), yodo (0,019 g) y dietil éter (15 ml) se añadió gota a gota una disolución de 1-bromo-2-(bromometil)-4-fluorobenceno (1,18 g) en dietil éter (15 ml) durante 30 min, mientras se agitaba enérgicamente y se mantenía la temperatura interna a 25 a 28 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min adicionales. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se le añadió una disolución de 4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) en dietil éter (15 ml) lentamente gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,977 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27-1,38 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,77-1,94 (2H, m), 2,65-2,93 (3H, m), 3,84-4,00 (2H, m), 4,05 (2H, s), 7,10 (1H, td, J = 8,6, 3,2 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 9,6, 3,2 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,9, 5,5 Hz).

B) 4-(3-(2-bromo-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 A una mezcla de 4-((2-bromo-5-fluorofenil)acetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (977 mg), (trifluorometil)trimetilsilano (0,397 ml) y THF (10 ml) se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (disolución 1M en THF, 0,244 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Se le añadieron (trifluorometil)trimetilsilano (0,397 ml) y fluoruro de tetra-n-butilamonio (disolución 1M en THF, 2,44 ml) adicionales a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se vertió en disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (245 mg).

15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20-1,33 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,73-1,93 (3H, m), 2,53-2,69 (2H, m), 3,11 (2H, s), 4,03 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,14 (1H, s), 7,08 (1H, td, J = 8,5, 3,2 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 10,5, 3,1 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,9, 5,7 Hz).

C) 4-(5-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

20 A una mezcla de 4-(3-(2-bromo-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (245 mg), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (64,9 mg), carbonato de potasio (216 mg) y tolueno (15 ml) se añadió acetato de paladio (23,4 mg) bajo atmósfera de argón. La mezcla se calentó bajo reflujo a 120 °C durante 3 días. La mezcla se vertió en disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (50,0 mg).

25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10-1,29 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,55-1,75 (2H, m), 2,12-2,31 (1H, m), 2,73 (2H, brs), 3,26-3,36 (1H, m), 3,45-3,59 (1H, m), 3,91-4,07 (2H, m), 6,83-6,92 (1H, m), 6,93-7,03 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz).

D) (2s,4s)-2-((4-(5-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

30 Se disolvió 4-(5-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (50,0 mg) en disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4N (3 ml) a temperatura ambiente. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (5 ml), y se le añadieron ácido (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octano-2-carboxílico (22,0 mg), HOBt-H₂O (23,6 mg), EDCI (29,5 mg) y DIPEA (0,081 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 hr. La mezcla se vertió en disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (42,0 mg).

35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09-1,32 (2H, m), 1,55-1,80 (2H, m), 2,18-2,45 (6H, m), 2,86-3,06 (2H, m), 3,25-3,37 (1H, m), 3,45-3,56 (1H, m), 3,83 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,27-4,48 (3H, m), 6,84-6,91 (1H, m), 6,93-7,03 (1H, m), 7,07-7,15 (1H, m), 8,02 (1H, d, J = 2,3 Hz).

40 Ejemplo 62

(2s,4s)-2-((2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-azaespiro[3.5]non-7-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

A) 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo

45 A una disolución de 2-cloro-4-fluorofenol (0,456 g) y 2-((metilsulfonil)oxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo (1 g) en DMA (20 ml) se añadió carbonato de potasio (0,587 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla se vertió en disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (806 mg).

50 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,47-1,60 (4H, m), 1,76-1,89 (2H, m), 2,37-2,47 (2H, m), 3,23-3,45 (4H, m), 4,80 (1H, quin, J = 6,7 Hz), 5,06 (2H, s), 6,98 (1H, dd, J = 9,2, 5,0 Hz), 7,07-7,20 (1H, m), 7,27-7,45 (6H, m).

B) hidrocloreto de 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano

- 5 A una mezcla de 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo (806 mg) y tioanisol (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (9 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, y se le añadió disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4N (0,998 ml). La mezcla se trituró con acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (400 mg).
- ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,68-1,81 (4H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,38-2,49 (2H, m), 2,97 (4H, d, J = 18,5 Hz), 4,79 (1H, quin, J = 6,8 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 9,2, 5,0 Hz), 7,16 (1H, ddd, J = 9,1, 8,2, 3,1 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,3, 3,0 Hz), 8,65 (2H, brs).
- C) (2s,4s)-2-((2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-azaespiro[3.5]non-7-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona
- 10 Una mezcla de ácido (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octano-2-carboxílico (55,9 mg), hidrócloruro de 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano (100 mg), HOBt-H₂O (60,0 mg), EDCI (75 mg), DIPEA (0,205 ml) y DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 hr. La mezcla se vertió en disolución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (105 mg).
- 15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38-1,60 (4H, m), 1,75-1,93 (2H, m), 2,18-2,44 (6H, m), 2,90-3,09 (1H, m), 3,20-3,48 (4H, m), 4,36 (2H, d, J = 4,0 Hz), 4,80 (1H, quin, J = 6,7 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 9,3, 5,1 Hz), 7,14 (1H, td, J = 8,6, 3,1 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,3, 3,0 Hz), 8,02 (1H, s).
- Ejemplo 64
- 20 (2s,4s)-2-((4-((2-fluoro-4-(2-fluoroetil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona
- A) 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetato de metilo
- Una mezcla de ácido 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acético (2,2 g), ácido sulfúrico concentrado (3 ml) y metanol (20 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se alcalinizó con disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a 0 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,31 g).
- 25 MS: [M-H]⁻ 182,9.
- B) 4-((2-fluoro-4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
- 30 A una disolución de 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,46 g), 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetato de metilo (2,31 g) y tri-n-butilfosfina (3,41 ml) en THF (50 ml) se añadió ADDP (3,45 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice NH, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,51 g).
- 35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06-1,25 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,66-1,82 (2H, m), 1,85-2,03 (1H, m), 2,63-2,86 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,84-3,91 (2H, m), 3,92-4,04 (2H, m), 6,94-7,03 (1H, m), 7,05-7,16 (2H, m).
- C) ácido 2-(4-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorofenil)acético
- 40 Una mezcla de 4-((2-fluoro-4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.000 mg), disolución acuosa de hidróxido de sodio 2M (2,62 ml) y metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con ácido clorhídrico 1M a 0 °C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (885 mg).
- ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05-1,23 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,67-1,80 (2H, m), 1,86-2,01 (1H, m), 2,59-2,94 (2H, m), 3,51 (2H, s), 3,86-3,91 (2H, m), 3,92-4,04 (2H, m), 6,94-7,02 (1H, m), 7,04-7,15 (2H, m), 12,32 (1H, brs).
- D) 4-((2-fluoro-4-(2-hidroxietil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
- 45 Una mezcla de ácido 2-(4-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorofenil)acético (885 mg), complejo de borano-THF (disolución 1 M en THF, 5,06 ml) y THF (20 ml) se agitó a 60 °C durante 1,5 hr. La reacción se inactivó con ácido clorhídrico 1M, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hr. El THF se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (734 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05-1,23 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,67-1,79 (2H, m), 1,84-1,97 (1H, m), 2,59-2,85 (4H, m), 3,49-3,60 (2H, m), 3,82-3,90 (2H, m), 3,91-4,03 (2H, m), 4,60 (1H, t, J = 5,3 Hz), 6,90-6,98 (1H, m), 6,99-7,12 (2H, m).

E) (2s,4s)-2-((4-((2-fluoro-4-(2-fluoroetil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

5 A una disolución de 4-((2-fluoro-4-(2-hidroxietil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (684 mg) en acetonitrilo (20 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,772 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hr bajo atmósfera seca usando un tubo de cloruro de calcio. La reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a 0 °C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Una mezcla del residuo obtenido y ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min bajo atmósfera seca usando un tubo de cloruro de calcio. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A una disolución del residuo obtenido, TEA (1,35 ml) y ácido (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-2-carboxílico (331 mg) en DMF (10 ml) se añadió HATU (883 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera seca usando un tubo de cloruro de calcio. La mezcla de reacción se vertió en agua a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se recrystalizó en acetato de etilo/heptano para proporcionar el compuesto del título (90 mg).

15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99-1,22 (2H, m), 1,69-1,84 (2H, m), 1,93-2,09 (1H, m), 2,25-2,43 (4H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 2,82-2,89 (1H, m), 2,90-3,09 (3H, m), 3,74-3,85 (1H, m), 3,86-3,91 (2H, m), 4,31-4,42 (3H, m), 4,51 (1H, t, J = 6,4 Hz), 4,67 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,96-7,19 (3H, m), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 95

(2s,4s)-2-((3-((3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

A) (3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)metanol

25 Una disolución de ácido 3-cloro-4-(trifluorometil)benzoico (1,97 g) en THF (29,2 ml) se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de argón. A esta mezcla se añadió gota a gota complejo de borano-THF (disolución 1M en THF, 17,6 ml) durante 10 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 hr. La reacción se inactivó con metanol a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. El disolvente se evaporó a presión reducida, y la mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice/gel de sílice NH, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,84 g).

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,52-4,68 (2H, m), 5,52 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,43-7,53 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 8,1 Hz).

B) metanosulfonato de 3-cloro-4-(trifluorometil)bencilo

35 A una disolución de (3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)metanol (1,84 g) y TEA (2,82 ml) en THF (30,7 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,43 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,53 g).

40 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,31 (3H, s), 5,37 (2H, s), 7,63 (1H, dd, J = 8,1, 0,8 Hz), 7,81 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 8,1 Hz).

C) 3-((3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

45 A una disolución de 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,45 g) en DMF (15,7 ml) se añadió hidruro de sodio al 60 % (0,402 g) bajo atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución de metanosulfonato de 3-cloro-4-(trifluorometil)bencilo (2,53 g) en DMF (5,23 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,66 g).

50 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38 (9H, s), 3,73 (2H, dd, J = 9,4, 3,4 Hz), 3,94-4,10 (2H, m), 4,30-4,41 (1H, m), 4,53 (2H, s), 7,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,69 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 8,1 Hz).

D) tosilato de 3-((3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina

Una disolución de 3-((3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (340 mg) y p-TsOH-H₂O (194 mg) en acetato de etilo (4,65 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 hr. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (351 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ2,29 (3H, s), 3,89 (2H, dd, J = 12,1, 4,9 Hz), 4,10-4,22 (2H, m), 4,38-4,52 (1H, m), 4,58 (2H, s), 7,11 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,42-7,49 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,73 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,58 (2H, brs).

E) (2s,4s)-2-((3-((3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

Una mezcla de tosilato de 3-((3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina (351 mg), ácido (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octano-2-carboxílico (137 mg), EDCI (169 mg), HOBt-H₂O (135 mg), DIPEA (0,42 ml) y DMF (2,67 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice NH, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con IPE/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (149 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ2,20-2,39 (4H, m), 2,69-2,79 (1H, m), 3,71 (1H, dd, J = 10,5, 3,7 Hz), 3,95 (1H, dd, J = 9,7, 3,7 Hz), 3,99-4,08 (1H, m), 4,21-4,30 (1H, m), 4,34 (2H, s), 4,38-4,46 (1H, m), 4,55 (2H, s), 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,70 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,09 (1H, s).

Ejemplo 112

(2s,4s)-2-((4-((2-cloro-4-fluorofenil)(difluoro)metil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

A) 4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 2-cloro-4-fluoroyodobenceno (11,6 g) en THF (80 ml) se añadió gota a gota complejo de cloruro de isopropil magnesio-cloruro de litio (disolución 1,3M en THF, 34,8 ml) durante 20 min a -78 °C, y la mezcla se agitó a -15 °C durante 1,5 hr. A esta mezcla se añadió 4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,16 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 hr. La reacción se inactivó con disolución acuosa de cloruro de amonio a 0 °C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,41 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ1,46 (9H, s), 1,54-1,71 (2H, m), 1,79-1,94 (2H, m), 2,72-2,94 (2H, m), 3,17-3,31 (1H, m), 4,01-4,19 (2H, m), 7,01-7,09 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,5, 2,5 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,6, 5,9 Hz).

B) 4-((2-cloro-4-fluorofenil)difluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,95 g) en tolueno (6 ml) se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (15,8 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 hr. La reacción se inactivó con disolución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio a 0 °C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró a través de un lecho de gel de sílice NH/gel de sílice, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,63 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ1,36-1,67 (13H, m), 2,41-2,75 (3H, m), 4,07-4,28 (2H, m), 6,99-7,08 (1H, m), 7,20 (1H, dd, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,9, 6,0 Hz).

C) hidrocloreto de 4-((2-cloro-4-fluorofenil)difluorometil)piperidina

A una disolución de 4-((2-cloro-4-fluorofenil)difluorometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,63 g) en acetato de etilo (8 ml) se añadió disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4N (11,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. El precipitado resultante se recogió, se lavó con acetato de etilo, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,18 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ1,57-1,76 (4H, m), 2,67-2,97 (3H, m), 3,23-3,34 (2H, m), 7,34-7,44 (1H, m), 7,59-7,70 (2H, m), 8,93 (2H, brs).

D) (2s,4s)-2-((4-((2-cloro-4-fluorofenil)(difluoro)metil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

A una mezcla de ácido (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octano-2-carboxílico (0,570 g), hidrocloreto de 4-((2-cloro-4-fluorofenil)difluorometil)piperidina (1,00 g), HOBt-H₂O (0,612 g), EDCI (0,766 g), DIPEA (2,09 ml) y DMF (7 ml) se agitó a

temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo/IPA. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró a través de un lecho de gel de sílice NH/gel de sílice, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol/heptano para proporcionar el compuesto del título (0,920 g).

5 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ1,11-1,38 (2H, m), 1,48-1,64 (2H, m), 2,21-2,58 (5H, m), 2,61-2,82 (1H, m), 2,86-3,09 (2H, m), 3,75-3,89 (1H, m), 4,32-4,46 (3H, m), 7,31-7,43 (1H, m), 7,57-7,68 (2H, m), 8,03 (1H, s).

Ejemplo 97

(2s,4s)-2-((3-((3-cloro-4-metilbencil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

A) 3-((3-cloro-4-metilbencil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

10 A una disolución de ácido 3-cloro-4-metilbenzoico (1,50 g) en THF (29 ml) se añadió gota a gota complejo de borano-THF (disolución 1M en THF, 17,6 ml) durante 10 min bajo atmósfera de argón a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. La reacción se inactivó con metanol a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, y el residuo se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y gel de sílice NH. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (3-cloro-4-metilfenil)metanol bruto (1,39 g).

20 A una disolución del (3-cloro-4-metilfenil)metanol obtenido (1,39 g) y TEA (2,72 ml) en THF (30 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,37 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr, y se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar metanosulfonato de 3-cloro-4-metilbencilo bruto (2,23 g).

25 A una disolución de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,40 g) en DMF (15 ml) se añadió hidruro de sodio (al 60 %, 387 mg) bajo atmósfera de argón a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución del metanosulfonato de 3-cloro-4-metilbencilo bruto obtenido (2,08 g) en DMF (5,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,12 g).

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ1,37 (9H, s), 2,32 (3H, s), 3,68 (2H, d, J = 5,3 Hz), 3,93-4,06 (2H, m), 4,26-4,34 (1H, m), 4,39 (2H, s), 7,21 (1H, dd, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,39 (1H, d, J = 1,5 Hz).

B) 4-metilbencenosulfonato de 3-((3-cloro-4-metilbencil)oxi)azetidina

35 Una disolución de 3-((3-cloro-4-metilbencil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,12 g) y p-TsOH-H₂O (1,42 g) en acetato de etilo (34 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 hr. Después, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido se recogió y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,32 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ2,29 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,84 (2H, dd, J = 12,1, 5,1 Hz), 4,06-4,17 (2H, m), 4,36-4,47 (3H, m), 7,06-7,15 (2H, m), 7,22 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,42 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,44-7,50 (2H, m), 8,58 (2H, brs).

C) (2s,4s)-2-((3-((3-cloro-4-metilbencil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

40 A una disolución de 4-metilbencenosulfonato de 3-((3-cloro-4-metilbencil)oxi)azetidina (400 mg), ácido (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octano-2-carboxílico (196 mg) y HOBt-H₂O (183 mg) en DMF (5,0 ml) se añadieron EDCI (260 mg) y TEA (0,218 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1M, disolución acuosa de carbonato de potasio al 10 % y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró a través de gel de sílice NH, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en etanol/agua para proporcionar el compuesto del título (290 mg).

45 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ2,19-2,41 (7H, m), 2,64-2,80 (1H, m), 3,60-3,69 (1H, m), 3,85-4,05 (2H, m), 4,17-4,28 (1H, m), 4,31-4,43 (5H, m), 7,21 (1H, dd, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,30-7,36 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,09 (1H, s).

pf 118 °C

50 patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal (ángulo de difracción 2θ): 5,3°, 10,6°, 15,5°, 16,5°, 17,9°, 18,3°, 21,3°, 22,0°, 22,9°

Ejemplo 6

(2s,4s)-2-((3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

A) (2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanol

5 A una disolución de ácido 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico (2,00 g) y 4-metilmorfolina (1,59 ml) en THF (20 ml) se añadió formiato de cloroetilo (1,20 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución de borohidruro de sodio (1,27 g) en agua (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se vertió en disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,26 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ4,62 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,49 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,54-7,64 (2H, m), 7,66-7,78 (1H, m).

B) metanosulfonato de 2-fluoro-4-(trifluorometil)bencilo

15 A una disolución de (2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanol (1,26 g) y TEA (1,09 ml) en THF (30 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,553 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,77 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ3,30 (3H, s), 5,41 (2H, s), 7,64-7,72 (1H, m), 7,75-7,86 (2H, m).

C) 3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

20 A una disolución de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,12 g) en DMF (20 ml) se añadió hidruro de sodio (al 60 %, 311 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de metanosulfonato de 2-fluoro-4-(trifluorometil)bencilo (1,77 g) en DMF (10 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se vertió en disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,73 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ1,37 (9H, s), 3,71 (2H, dd, J = 9,1, 3,4 Hz), 3,98-4,09 (2H, m), 4,38 (1H, tt, J = 6,4, 4,0 Hz), 4,57 (2H, s), 7,57-7,77 (3H, m).

D) 4-metilbencenosulfonato de 3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina

30 Una mezcla de 3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,73 g), p-TsOH-H₂O (1,04 g) y acetato de etilo (30 ml) se calentó bajo reflujo durante 1,5 hr. El precipitado se recogió por filtración, y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,93 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ2,29 (3H, s), 3,82-3,93 (2H, m), 4,11-4,22 (2H, m), 4,43-4,55 (1H, m), 4,63 (2H, s), 7,06-7,16 (2H, m), 7,43-7,51 (2H, m), 7,60-7,77 (3H, m), 8,62 (2H, brs).

35 E) (2s,4s)-2-((3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

40 A una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina (1,00 g), ácido (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octano-2-carboxílico (406 mg), HOBt-H₂O (436 mg), EDCI (546 mg) y DMF (10 ml) se añadió TEA (1,32 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo), y se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (498 mg).

45 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ2,18-2,38 (4H, m), 2,65-2,79 (1H, m), 3,68 (1H, dd, J = 10,7, 3,9 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 8,9, 3,6 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 10,1, 6,7 Hz), 4,20-4,30 (1H, m), 4,34 (2H, s), 4,39-4,48 (1H, m), 4,59 (2H, s), 7,57-7,65 (1H, m), 7,66-7,76 (2H, m), 8,08 (1H, s).

pf 157 °C

patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal (ángulo de difracción 2θ): 4,8°, 14,5°, 16,6°, 17,4°, 19,9°, 22,6°, 26,0°, 26,5°.

Ejemplo 93

(2s,4s)-2-((3-((2-metil-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

A) 1-(bromometil)-2-metil-4-(trifluorometil)benceno

5 A una disolución de ácido 2-metil-4-(trifluorometil)benzoico (879 mg) en THF (7,0 ml) se añadió gota a gota el complejo de borano-THF (disolución 1M en THF, 10,8 ml) durante 30 min a 0 °C, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y la reacción se inactivó con metanol. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se dividió entre salmuera saturada y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se pasó a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (2-metil-4-(trifluorometil)fenil)metanol bruto (895 mg).

10 A una disolución de (2-metil-4-(trifluorometil)fenil)metanol (865 mg) en 1,2-dimetoxietano (12 ml) se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (0,257 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La reacción se inactivó con agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/hexano. El extracto se lavó con agua, disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y gel de sílice NH. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (932 mg).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ2,47 (3H, s), 4,50 (2H, s), 7,37-7,59 (3H, m).

B) 3-((2-metil-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

20 A una disolución de 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de terc-butilo (633 mg) en DMF (9,0 ml) se añadió hidruro de sodio (al 60 %, 190 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 10 min. A esta mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución de 1-(bromometil)-2-metil-4-(trifluorometil)benceno (924 mg) en DMF (3,0 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La reacción se inactivó con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua (dos veces) y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,15 g).

25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ1,44 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,88 (2H, dd, J = 10,2, 4,1 Hz), 4,05-4,17 (2H, m), 4,34 (1H, tt, J = 6,4, 4,3 Hz), 4,47 (2H, s), 7,40-7,48 (3H, m).

C) 4-metilbencenosulfonato de 3-((2-metil-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina

30 Una mezcla de 3-((2-metil-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,15 g), p-TsOH-H₂O (662 mg) y acetato de etilo (10 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 hr, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. El precipitado se recogió por filtración, y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,27 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ2,29 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,87 (2H, dd, J = 12,1, 5,3 Hz), 4,17 (2H, dd, J = 12,1, 6,4 Hz), 4,41-4,53 (1H, m), 4,57 (2H, s), 7,11 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,41-7,52 (2H, m), 7,52-7,64 (3H, m), 8,61 (2H, brs).

D) (2s,4s)-2-((3-((2-metil-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona

35 A una disolución de 4-metilbencenosulfonato de 3-((2-metil-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina (250 mg), ácido (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octane-2-carboxílico (102 mg), EDCI (138 mg) y HOBt-H₂O (92,0 mg) en acetonitrilo (3,0 ml) se añadió gota a gota TEA (0,200 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 5 hr. La mezcla de reacción se diluyó con disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio/agua (1:1), y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo), y se cristalizó en acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (173 mg).

40 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ2,17-2,43 (7H, m), 2,66-2,83 (1H, m), 3,70 (1H, dd, J = 10,5, 3,8 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 9,0, 3,4 Hz), 4,00-4,12 (1H, m), 4,21-4,31 (1H, m), 4,34 (2H, s), 4,39-4,48 (1H, m), 4,53 (2H, s), 7,44-7,71 (3H, m), 8,10 (1H, s).

pf 129 °C

45 patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal (ángulo de difracción 2θ): 6,8°, 13,7°, 15,9°, 19,9°, 20,2°, 20,5°, 21,7°, 23,4°, 25,1°

50 Los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 5, 7 a 48, 50, 52 a 56, 59 a 61, 63, 65 a 92, 94, 96, 98 a 111 y 113 a 130 en las siguientes tablas se produjeron de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos mencionados anteriormente, o métodos análogos a los mismos. Los compuestos de los Ejemplos se muestran en las siguientes Tablas 1-1 a 1-13. MS en las tablas significa el valor medido real.

Tabla 1-1

EJEMPLO	Nombre IUPAC	Estructura	MS
1	(2s,4r)-2-((4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)carbonil)-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		395,2
2	(2r,4s)-2-((4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)carbonil)-5-azaespiro[3.4] octan-6-ona		395,2
3	(2s,4s)-2-((4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4] octan-6-ona		397,1
4	(2s,4s)-2-((4-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4] octan-6-ona (isómero óptico)		389,2
5	(2r,4s)-2-((4-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidin-1-il)carbonil)-5-azaespiro[3.4] octan-6-ona (isómero óptico)		387,4
6	(2s,4s)-2-((3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4] octan-6-ona		403,3
7	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-cloro-4-fluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4] octan-6-ona		411,3
8	(2s,4s)-2-((4-((2,4-diclorofenil)(difluoro)metil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4] octan-6-ona		433,1
9	(2s,4s)-2-((3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4] octan-6-ona		403,1
10	(2s,4s)-2-((3-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)etil)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4] octan-6-ona		417,1

Tabla 1-2

11	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-cloro-4-fluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		411,2
12	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-cloro-4-fluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		411,2
13	(2s,4s)-2-((3-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)etil)azetid in-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		417,1
14	(2s,4s)-2-((3-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)etil)azetid in-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		417,1
15	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4-difluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		395,2
16	(2s,4s)-2-((4-(5,7-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		407,2
17	(2r,4s)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		409,2
18	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		411,1
19	(2s,4s)-2-((4-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		447,1
20	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-fluoro-2-metilfenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		391,2

Tabla 1-3

21	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4-difluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		395,2
22	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4-difluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		395,2
23	(2s,4s)-2-((4-(2-fluoro-4-metilfenoxi)metil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		377,2
24	(2s,4s)-2-((4-(2,4-diclorobenzil)oxi)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		413,0
25	(2s,4s)-2-((4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)carbonil)-8-oxa-5-azaespiro[3.5]nonan-6-ona		411,2
26	(2s,4s)-2-((4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		431,1
27	(2s,4s)-2-((4-(7-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		423,1
28	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-fluoro-4-metilfenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		391,2
29	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-cloro-4-fluorofenoxi)propil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		425,2
30	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-2,2,2-trifluoroetil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		465,1

Tabla 1-4

31	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		411,2
32	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		411,2
33	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-fluoro-2-metilfenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		391,2
34	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-fluoro-2-metilfenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		391,2
35	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		445,3
36	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-trifluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		413,2
37	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-cloro-4-fluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		411,1
38	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-cloro-4-fluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		425,2
39	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-cloro-4-fluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		425,2
40	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4,5-trifluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		413,2

Tabla 1-5

41	(2s,4s)-2-((3-((5-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)azetid-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		481,0
42	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-2,2,2-trifluoroetil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		465,1
43	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-2,2,2-trifluoroetil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		465,1
44	(2s,4s)-2-((4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-4-etilpiperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		425,1
45	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-fluoro-4-metilfenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		391,2
46	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-fluoro-4-metilfenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		391,2
47	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-ciclopropil-2-fluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		417,2
48	(2s,4s)-2-((4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		465,1
49	(2s,4s)-2-((4-((2-cloro-4-(3-fluoroazetid-1-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		452,1
50	(2s,4s)-2-((4-(difenilmetil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		405,2

Tabla 1-6

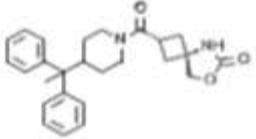
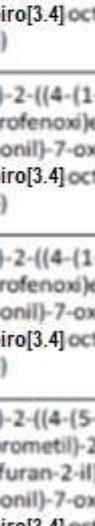
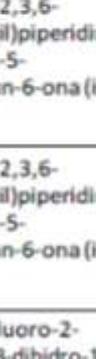
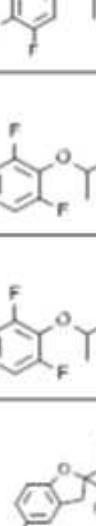
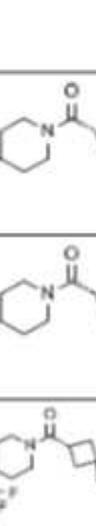
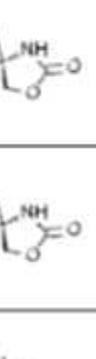
51	(2s,4s)-2-((4-(1,1-difeniletíl)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		419,2
52	(2s,4s)-2-((4-((2-cloro-4-fluorofenil)(difluoro)metil)-4-metilpiperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		431,1
53	(2s,4s)-2-((4-(2-metil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		439,2
54	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4,5-trifluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		413,2
55	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4,5-trifluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		413,2
56	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-trifluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		413,2
57	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-trifluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		413,2
58	(2s,4s)-2-((4-(5-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		443,2
59	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		445,2
60	(2s,4s)-2-((4-(5-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		443,2

Tabla 1-7

61	(2s,4s)-2-((4-(5-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		443,2
62	(2s,4s)-2-((2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-azaspiro[3,5]non-7-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		423,1
63	(2s,4s)-2-((4-(2-metil-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		439,2
64	(2s,4s)-2-((4-((2-fluoro-4-(2-fluoroetil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		409,1
65	(2s,4s)-2-((3-((5-ciclopropil-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		443,2
66	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		445,2
67	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		445,2
68	(2s,4s)-2-((4-(2-metil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		439,2
69	(2s,4s)-2-((4-(2-metil-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		439,2
70	(2s,4s)-2-((4-(2-metil-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		439,2

Tabla 1-8

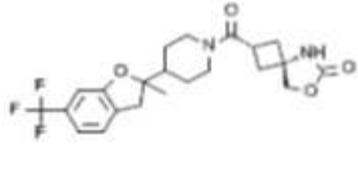
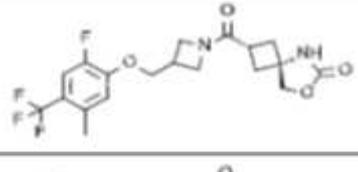
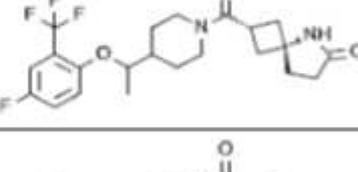
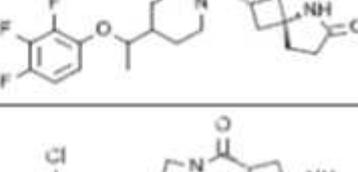
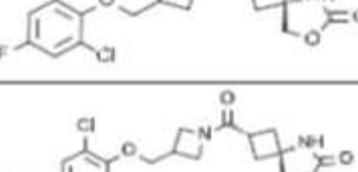
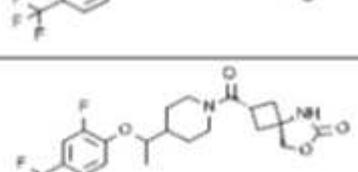
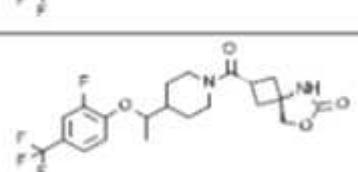
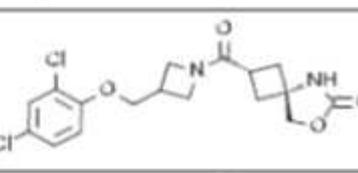
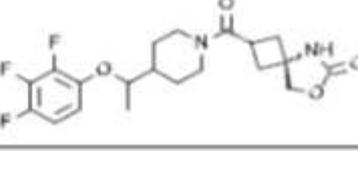
71	(2s,4s)-2-((4-(2-metil-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		439,2
72	(2s,4s)-2-((3-((2-fluoro-5-metil-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		417,1
73	(2r,4s)-2-((4-(1-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		443,2
74	(2r,4s)-2-((4-(1-(2,3,4-trifluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		411,2
75	(2s,4s)-2-((3-((2,6-dicloro-4-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		403,0
76	(2s,4s)-2-((3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		419,1
77	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		445,2
78	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		445,2
79	(2s,4s)-2-((3-((2,4-diclorofenoxi)metil)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		385,0
80	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,4-trifluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		413,2

Tabla 1-9

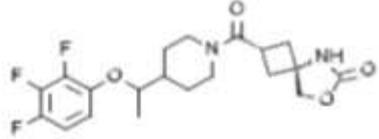
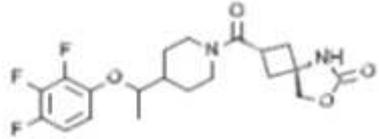
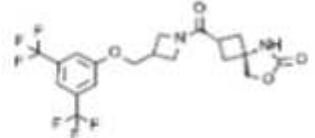
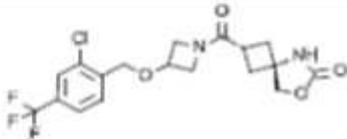
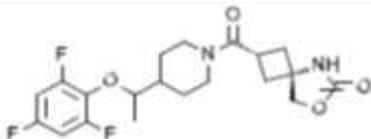
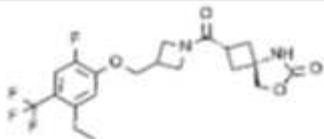
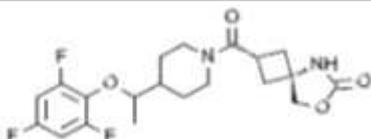
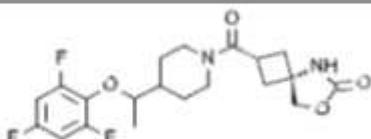
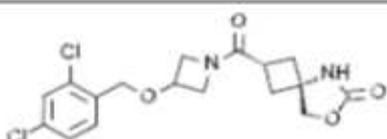
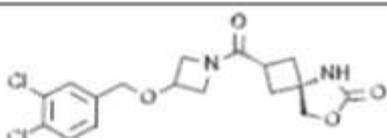
81	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,4-trifluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		413,2
82	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,4-trifluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		413,2
83	(2s,4s)-2-((3-((3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)metil)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		453,2
84	(2s,4s)-2-((3-((2-cloro-4-(trifluorometil)benzil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		419,1
85	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		413,2
86	(2s,4s)-2-((3-((5-etil-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		431,1
87	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		413,2
88	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil)piperidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona (isómero óptico)		413,2
89	(2s,4s)-2-((3-((2,4-diclorobenzil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		382,9
90	(2s,4s)-2-((3-((3,4-diclorobenzil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		385,1

Tabla 1-10

91	(2s,4s)-2-((3-(2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)azetidina-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		437,1
92	(2s,4s)-2-((3-((4-cloro-2-metilbenzil)oxi)azetidina-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		365,1
93	(2s,4s)-2-((3-((2-metil-4-(trifluorometil)benzil)oxi)azetidina-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		399,2
94	(2s,4s)-2-((3-((2,3-difluoro-4-metilbenzil)oxi)azetidina-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		367,1
95	(2s,4s)-2-((3-((3-cloro-4-(trifluorometil)benzil)oxi)azetidina-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		419,1
96	(2s,4s)-2-((3-((2,3-difluoro-4-(trifluorometil)benzil)oxi)azetidina-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		421,1
97	(2s,4s)-2-((3-((3-cloro-4-metilbenzil)oxi)azetidina-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		365,1
98	(2s,4s)-2-((3-((4-cloro-3-metilbenzil)oxi)azetidina-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		365,1
99	(2s,4s)-2-((3-(2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)azetidina-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		437,2
100	(2s,4s)-2-((3-(2,2-difluoro-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)azetidina-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		434,9

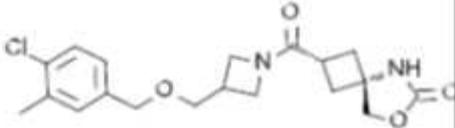
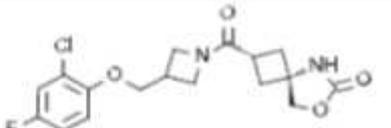
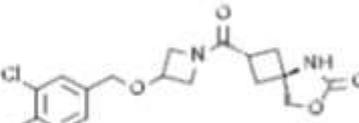
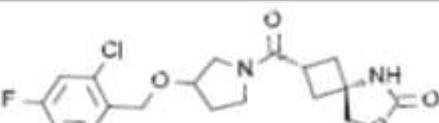
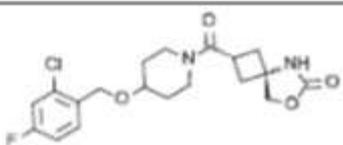
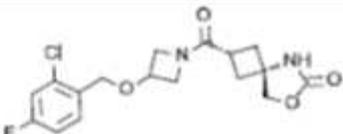
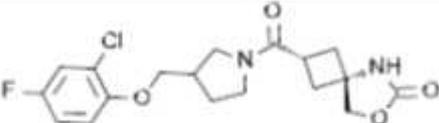
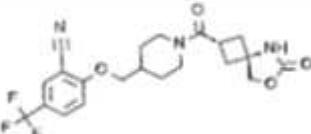
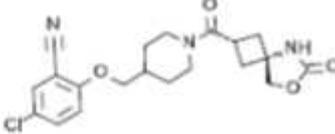
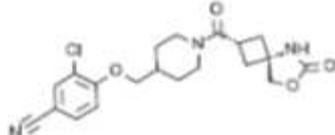
Tabla 1-11

101	(2s,4s)-2-((3-((2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzil)oxi)azetidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		421,1
102	(2s,4s)-2-((3-((3-cloro-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)oxi)azetidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		437,1
103	(2s,4s)-2-((3-(2-(2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoroetil)azetidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		453,0
104	(2s,4s)-2-((3-((2)-2-(2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-fluorovinil)azetidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		435,1
105	(2s,4s)-2-((3-((4-metil-3-(trifluorometil)benzil)oxi)azetidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		399,2
106	(2s,4s)-2-((3-((3,5-dicloro-4-fluorobenzil)oxi)azetidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		403,1
107	(2s,4s)-2-((3-((2-cloro-4-metilbenzil)oxi)azetidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		365,1
108	(2s,4s)-2-((3-((3-metil-4-(trifluorometil)benzil)oxi)azetidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		399,2
109	(2s,4s)-2-((3-(2-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroetil)azetidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		399,1
110	(2s,4s)-2-((3-(2-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoroetil)azetidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		453,1

Tabla 1-12

111	(2s,4s)-2-((3-((Z)-2-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-fluorovinil)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		433,0
112	(2s,4s)-2-((4-((2-cloro-4-fluorofenil)(difluoro)metil)piperidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		417,1
113	(2s,4s)-2-((3-((3,5-bis(trifluorometil)benzil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		453,2
114	(2s,4s)-2-((3-((3,4-bis(trifluorometil)benzil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		453,2
115	(2s,4s)-2-((3-((2-fluoro-5-metil-4-(trifluorometil)benzil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		417,1
116	(2s,4s)-2-((3-((3-cloro-4-(trifluorometoxi)benzil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		435,1
117	(2s,4s)-2-((3-((2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoroetil)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		453,1
118	(2s,4s)-2-((3-((2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoroetil)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		453,1
119	(2s,4s)-2-((3-((4-cloro-3-(trifluorometil)benzil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		419,1
120	(2s,4s)-2-((3-(((3-cloro-4-metilbenzil)oxi)metil)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		379,2

Tabla 1-13

121	(2s,4s)-2-((3-(((4-cloro-3-metilbenzil)oxi)metil)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		379,2
122	(2s,4s)-2-((3-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		369,1
123	(2r,4r)-2-((3-(((3-cloro-4-metilbenzil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		365,1
124	(2s,4s)-2-((3-((2-cloro-4-fluorobenzil)oxi)pirrolidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		383,1
125	(2s,4s)-2-((4-((2-cloro-4-fluorobenzil)oxi)piperidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		397,2
126	(2s,4s)-2-((3-((2-cloro-4-fluorobenzil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		369,1
127	(2s,4s)-2-((3-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)pirrolidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona		383,1
128	2-((1-(((2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaespiro[3.4]oct-2-il)carbonil)piperidín-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzonitrilo		438,2
129	5-cloro-2-((1-(((2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaespiro[3.4]oct-2-il)carbonil)piperidín-4-il)metoxi)benzonitrilo		404,1
130	3-cloro-4-((1-(((2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaespiro[3.4]oct-2-il)carbonil)piperidín-4-il)metoxi)benzonitrilo		404,1

Ejemplo experimental 1: Clonación de MGLL humano que codifica la proteína MAGL y construcción del plásmido de expresión

El ADNc de MGLL humano se obtuvo por PCR usando el Clon ORF humano (DNAForm; ID del Clon: 100004585) como molde. Para PCR, se usaron dos tipos de cebadores:

5 5'-CCACCATCATCACGGATCCATGCCAGAGGAAAGTTCCCCCA-3'

[SEQ ID NO: 1]

y

5'-TGGTGCTCGAGTGCGGCCGCTCAGGGTGGGGACGCAGTTC-3'

[SEQ ID NO: 2]

10 y ADN Polimerasa PrimeSTAR MAX (Takara Bio Inc.), y se realizaron (1) reacción a 98 °C durante 1 min, (2) 25 ciclos de reacción a 98 °C durante 10 s y 68 °C durante 10 seg como un ciclo, y (3) reacción a 72 ° C durante 1 min. El producto de PCR obtenido se digirió con Bam HI y Not I (Takara Bio Inc.), se insertó en el sitio Bam HI/Not I de pET21HH (V) (pET21a (Novagen) insertado con His x6 y secuencia de reconocimiento de la proteasa TEV) mediante el uso de Ligamiento alto (Toyobo Co., Ltd.), y se introdujo en ECOS™ JM109 (Nippon Gene Co., Ltd.), por lo que se construyó el plásmido de expresión pET21HH (V)/His-hMGLLv2 para Escherichia coli.

Ejemplo experimental 2: Preparación de proteína MAGL humana marcada con polihistidina recombinante

La proteína His-hMAGL recombinante se preparó mediante la transformación de E. coli competente ECOS™ BL21 (DE3) (Nippon Gene Co., Ltd.) con el plásmido pET21HH(V)/His-hMGLLv2 preparado anteriormente. Se inoculó Escherichia coli obtenida por transformación a 10 ml de medio LB (peptona al 1 %, extracto de levadura al 0,5 %, cloruro de sodio al 0,5 %, ampicilina al 0,01 %) y se cultivó a 30 °C durante 16 h. El medio de cultivo obtenido (5 ml) se trasplantó en un matraz Sakaguchi de 2 litros que contenía 1 litro de medio de fermentación principal (caldo de medio M9 al 1,05 % (AMRESCO LLC), extracto de levadura al 0,5 %, sorbitol al 1,5 %, casaminoácido al 1,5 %, sulfato de magnesio al 0,024 %, agente antiespumante PE-L al 0,01 % (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), ampicilina al 0,01 %) y se inició el cultivo de agitación a 37 °C y 150 rpm. Cuando la turbidez del medio de cultivo alcanzó aproximadamente 500 unidades de Klett, la temperatura del cultivo se redujo a 16 °C, se añadió isopropil-β-D-tiogalactopiranosido (IPTG) a una concentración final de 1 mM y la mezcla se cultivó adicionalmente durante 19 h. Después de completar el cultivo, el medio de cultivo se centrifugó (4 °C, 6.000 rpm, 10 min) para dar Escherichia coli que expresaba His-hMAGL. Después, se suspendió Escherichia coli que expresaba His-hMAGL en Tris-HCl 50 mM (pH 8,0, 100 ml) que contenía Tritón X-100 al 1 %, imidazol 20 mM, DTT 3 mM, 5 U/mL de benzonasa (Merck) y NaCl 150 mM, y la suspensión se enfrió suficientemente, y se sometió a sonicación a Amplitud= 60 %, 15 seg/encendido, 30 seg/apagado durante 3 min utilizando un cuerno triturado de tipo sólido de 1,9 cm (3/4") de BRANSON Digital Sonifier 450 (Central Scientific Commerce, Inc.). Además, el homogenado se centrifugó (4 °C, 6.000 rpm, 20 min) y se obtuvo el sobrenadante. Como aparato de purificación, se usó AKTA explorer 10s (GE Healthcare Japan Corporation) a 4 °C. Al sobrenadante obtenido se añadió NaCl 5M a la concentración final de sal de 0,3 M y la mezcla se hizo fluir a través y se adsorbió en 5 ml de Cartuchos de Superflujo Ni-NTA (QIAGEN) equilibrados de antemano con tampón A (Tris-HCl 50 mM (pH 8,0) que contenía Tritón X-100 al 0,05 %, DTT 1 mM, NaCl 300 mM). La columna se lavó suficientemente con tampón A que contenía imidazol 20 mM y se eluyó His-hMAGL con tampón A que contenía imidazol a una concentración final de 250 mM. El eluato se sometió adicionalmente a filtración en gel usando HiLoad 16/600 Superdex 200 pg (GE Healthcare Japan Corporation) equilibrado con Tris-HCl 50 mM pH 8,0 que contenía glicerol al 10 %, Tritón X-100 al 0,05 %, DTT 1 mM y NaCl 150 mM. La fracción eluida se concentró mediante Amicon Ultra-15 10K (Merck Millipore) para proporcionar la proteína His-hMAGL purificada. La concentración de proteína se midió mediante el kit de ensayo de proteína BCA (Thermo Fisher Scientific) usando BSA como estándar.

Ejemplo experimental 3: Medición de actividad inhibidora de MAGL

45 La His-hMAGL obtenida anteriormente se diluyó con tampón de reacción enzimática (Tris-HCl 10 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM, Tritón X-100 al 0,025 % (p/v), albúmina sérica bovina al 0,01 %) a una concentración de 7,5 ng/ml. A cada pocillo de una placa de ensayo de 384 pocillos (Greiner 781280) se añadió una disolución (5 µl) de un compuesto de ensayo disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO), que se diluyó con el tampón de reacción enzimática mencionado antes y luego se añadió disolución de His-hMAGL (5 µl) diluida hasta una concentración de 7,5 ng/ml y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 60 min. A continuación, a cada pocillo se añadieron 5 µl de 2-araquidonilglicerol 150 µM (Tocris Bioscience), y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añadieron 10 µl de ácido fórmico al 2 % (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para detener la reacción. Además, se añadió acetónitrilo (50 µl) que contenía ácido araquidónico-d8 3 µM (Cayman Chemical Company) y la mezcla se agitó.

La cantidad de ácido araquidónico en la mezcla de reacción enzimática obtenida se calculó mediante la medición por espectrometría de masa RapidFire y corrección por la cantidad de ácido araquidónico-d8. La extracción de fase sólida en línea de alto rendimiento se realizó utilizando el sistema RapidFire 300™ (Agilent Technologies, Inc.). Las muestras se cargaron en cartuchos SPE C4 (Agilent Technologies, Inc.) y se desalinizaron con ácido acético al 0,2 % (v/v) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en agua ultrapura/acetonitrilo (70/30, v/v) a un caudal de flujo de 1,5 ml/min, se eluyó a un caudal de flujo de 0,5 ml/min con ácido acético al 0,2 % (v/v), se disolvió en acetonitrilo/agua ultrapura (90/10, v/v) y se inyectó en la parte de espectrometría de masa. La aguja de inyección se lavó con agua ultrapura (500 milisegundos) y acetonitrilo (500 milisegundos) para minimizar el arrastre. El tiempo de succión (bucle de inyección de 5 µL), tiempo de carga/limpieza, tiempo de elución y tiempo de reequilibrado se ajustaron a 300, 3.000, 4.250 y 1.000 milisegundos, respectivamente, y el tiempo total del ciclo se ajustó a aproximadamente 10,0 segundos. El sistema RapidFire300 se controló por el software RapidFire UI versión 3.6 (Agilent Technologies, Inc.).

La espectrometría de masas del producto resultante se realizó utilizando un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo API4000™ (AB SCIEX) equipado con una fuente de iones por electropulverización (TurboIon Spray™) en un modo de control de reacción seleccionado negativo (SRM). Las condiciones de SRM se muestran a continuación. Los parámetros del instrumento se optimizaron de la siguiente manera: temperatura capilar 600 °C, voltaje de pulverización iónica -4,5 kV, gas de colisión 8, gas cortina 15 psi, gas de fuente iónica 1 60 psi, gas de fuente iónica 2 60 psi. El espectrómetro de masas se controló por el software Analyst™ versión 1.5.1 (AB SCIEX). La integración del área de pico se analizó utilizando el software RapidFire integrator versión 3.6 (Agilent Technologies, Inc.).

La tasa de inhibición de MAGL (%) se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula de cálculo.

$$(1 - (\text{cantidad de producción de ácido araquidónico del grupo de adición del compuesto de ensayo} - \text{cantidad de producción de ácido araquidónico del grupo libre de enzima}) \div (\text{cantidad de producción de ácido araquidónico del grupo libre de compuesto de ensayo} - \text{cantidad de producción de ácido araquidónico del grupo libre de enzima})) \times 100.$$

Los resultados se muestran en las siguientes Tablas 2-1 y 2-2.

Tabla 2-1

Ejemplo	% de inhibición(10 μ M)	Ejemplo	% de inhibición(10 μ M)	Ejemplo	% de inhibición(10 μ M)
1	90	41	101	81	100
2	100	42	101	82	100
3	101	43	100	83	100
4	100	44	101	84	100
5	100	45	100	85	100
6	100	46	100	86	100
7	100	47	100	87	100
8	100	48	100	88	100
9	100	49	101	89	100
10	100	50	101	90	100
11	100	51	101	91	100
12	100	52	100	92	100
13	100	53	101	93	100
14	100	54	101	94	100
15	100	55	100	95	100
16	100	56	100	96	100
17	100	57	100	97	100
18	101	58	100	98	100
19	101	59	100	99	100
20	100	60	100	100	100
21	100	61	100	101	100
22	101	62	100	102	100
23	100	63	100	103	100
24	100	64	101	104	100
25	100	65	101	105	100
26	101	66	100	106	100
27	101	67	100	107	100
28	100	68	100	108	100
29	101	69	101	109	99
30	101	70	101	110	100
31	101	71	101	111	100
32	100	72	101	112	100
33	101	73	100	113	100
34	101	74	101	114	100
35	101	75	100	115	100
36	101	76	100	116	100
37	100	77	101	117	100
38	100	78	101	118	100
39	100	79	100	119	100
40	101	80	101		

Tabla 2-2

Ejemplo	% de inhibición(10 μ M)	Ejemplo	% de inhibición(10 μ M)	Ejemplo	% de inhibición(10 μ M)
120	100	124	99	128	100
121	101	125	100	129	100
122	99	126	100	130	100
123	99	127	99		

Como es evidente a partir de la Tabla 2-1 y Tabla 2-2, el compuesto de la presente invención tiene actividad inhibitoria de MAGL.

5 Ejemplo experimental 4: Medición de concentraciones intracerebrales de 2-AG y ácido araquidónico

10 Como ratón, se usaron ratones C57BL/6J machos de 8 semanas de edad (CLEA Japan, Inc.) (6 ratones/grupo). Las disoluciones de administración se prepararon suspendiendo los compuestos de ensayo (compuesto 1 (compuesto del Ejemplo 6), compuesto 2 (compuesto del Ejemplo 93) y compuesto 3 (compuesto del Ejemplo 97)) en una disolución de metilcelulosa al 0,5 % (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La dosis del compuesto de ensayo se preparó para que fuese de 3 mg/kg de peso corporal/10 ml. Los compuestos de ensayo se administraron por sonda a 3 mg/kg de peso corporal. El cerebro se aisló después de la administración del compuesto de ensayo (el tiempo de aislamiento después de la administración del compuesto de ensayo se muestra en la Tabla 3), y se extrajo el hemisferio cerebral. El hemisferio cerebral obtenido se congeló en hielo seco y se midió el peso del tejido congelado.

15 Se midió el peso del tejido cerebral y se homogeneizó el tejido cerebral con 4 veces (v/p) de isopropanol (IPA), y se diluyó dos veces con IPA. A la muestra diluida (200 μ L) se le añadió disolución de estándar interno (5 μ L) ([5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15-D8]-ácido (5Z, 8Z, 11Z, 14Z)-eicosa-5, 8,11, 14-tetraenoico (AA-d₈, 0,5 nmoles/ml IPA) y [5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15-D8]-éster (5Z, 8Z, 11Z, 14Z)-eicosa-5, 8, 11, 14-tetraenoil-2-glicerol (2-AG-d₈, 0,5 nmoles/ml IPA)) y la mezcla se centrifugó a 15.000 rpm durante 5 min. El sobrenadante se inyectó en un espectrómetro de masa de cromatografía líquida para realizar un análisis cuantitativo.

20 Para la cromatografía líquida, se utilizó el sistema Shimadzu LC20A (Shimadzu Corporation). La separación se realizó por el método de elución por gradiente con fase móvil A (HCOONH₄/HCOOH 10 mmoles/L (100: 0,2, v/v)) y fase móvil B (etanol/IPA (3: 2, v/v) usando Shim-pack XR-ODS (2,2 μ m, 2,0 \times 30 mm, Shimadzu Corporation) a una temperatura de columna de 50 °C, a un caudal de flujo de 0,5 ml/min. Las condiciones del gradiente son las siguientes: 0-1 min, 1 % B; 1-1,2 min, 1-55 % B; 1,2-2,7 min, 55-75 % B; 2,7-3,5 min, 75-99 % B; 3,5- 6 min, 99 % de B, 6 - 8 min, 1 % de B.

30 Para el espectrómetro de masas, se utilizó API5000 (AB SCIEX). El eluato de la cromatografía líquida se ionizó directamente mediante un método de ionización por turbo pulverizador, en el que se midieron ácido (5Z, 8Z, 11Z, 14Z) eicosa-5, 8, 11, 14-tetraenoico (AA) y AA-d₈ en modo de ionización negativa y se midieron éster (5Z, 8Z, 11Z, 14Z) eicosa 5, 8, 11, 14-tetraenoil-2-glicerol (2-AG) y 2-AG-d₈ en modo de ionización positiva. Las condiciones de detección del espectrómetro de masas se muestran en la Tabla 4.

35 Se preparó una disolución para la curva de calibración a la concentración de 2,5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1.000 nmoles/mL de acetonitrilo. Estas disoluciones (10 μ L) se mezclaron con 200 μ L de IPA y 5 μ L de disolución de estándar interno, y la mezcla se centrifugó a 15.000 rpm durante 5 minutos, y el sobrenadante se inyectó en un espectrómetro de masa cromatografía líquida para realizar el análisis. La curva de calibración se trazó mediante la recta de regresión con una ponderación de $1/x^2$, y la capacidad de cuantificación se confirmó con una precisión de 100 ± 20 % y $R^2 > 0,99$.

Los resultados se muestran en la Tabla 5.

40 Como se desprende de la Tabla 5, los compuestos 1, 2 y 3 migraron al cerebro por administración oral a ratones C57BL/6J, y estos compuestos aumentaron significativamente la concentración intracerebral de 2-AG, y simultáneamente disminuyeron significativamente la concentración intracerebral de ácido araquidónico, en comparación con el control.

Tabla 3

compuesto de ensayo	tiempo de aislamiento después de la administración del compuesto de ensayo (hora)
compuesto 1	1
compuesto 2	1
compuesto 3	1

Tabla 4

parámetro del espectrómetro de masa

molécula diana	polaridad	Q1	Q3	tiempo de retención (mseg)	DP(V)	EP(V)	CE(V)	CXP(V)
ácido araquidónico	-	303,2	205,2	25	-90	-11	-17	-15
ácido araquidónico-d8	-	311,4	267,4	25	-175	-10	-22	-17
2-araquidonil glicerol	+	379,3	95	25	181	10	91	14
2-araquidonil glicerol-d8	+	387,4	294,2	25	161	10	23	18

5 DP : potencial de desagregación

EP : potencial de entrada

CE: energía de escisión

CXP: potencial de salida de celda de colisión

Tabla 5

	concentración de 2-AG (nmoles/g)	concentración de ácido araquidónico (nmoles/g)
control	9,9	163,5
compuesto 1	124,5	31,7
compuesto 2	125,2	42,6
compuesto 3	131,9	60,9

10 Ejemplos de formulación

Los medicamentos que contienen el compuesto de la presente invención como ingrediente activo se pueden producir, por ejemplo, mediante las siguientes formulaciones.

1. cápsula

	(1) compuesto obtenido en el Ejemplo 1	10 mg
	(2) lactosa	90 mg
	(3) celulosa microcristalina	70 mg
5	(4) estearato de magnesio	10 mg
	1 cápsula	180 mg

La cantidad total de los (1), (2) y (3) y 5 mg de (4) mencionados anteriormente se mezclan y granulan, y se añaden 5 mg del resto de (4). La mezcla completa se sella en una cápsula de gelatina.

2. comprimido

10	(1) compuesto obtenido en el Ejemplo 1	10 mg
	(2) lactosa	35 mg
	(3) almidón de maíz	150 mg
	(4) celulosa microcristalina	30 mg
	(5) estearato de magnesio	5 mg
15	1 comprimido	230 mg

La cantidad total de los (1), (2) y (3), 20 mg de (4) y 2,5 mg de (5) mencionados anteriormente se mezclan y granulan, y se añaden 10 mg del resto de (4) y 2,5 mg del resto de (5) y a la mezcla se le da forma por compresión para proporcionar un comprimido.

Aplicabilidad industrial

20 De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un compuesto que tiene una acción inhibidora de MAGL, que se espera que sea útil como un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, glaucoma, esclerosis múltiple etc.), trastorno de ansiedad, dolores (por ejemplo, dolor inflamatorio, dolor canceroso, dolor neurogénico etc.), epilepsia, depresión y similares.

25 Esta solicitud se basa en la solicitud de patente No. 2016-071181 presentada el 31 de marzo de 2016 en Japón, cuyos contenidos están englobados en su totalidad en la presente memoria.

LISTADO DE SECUENCIAS

	<110> TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED	
	<120> COMPUESTO HETEROCÍCLICO	
	<130> 092570	
5	<150> JP 2016-071181	
	<151> 31-3-2016	
	<160> 2	
	<170> PatentIn versión 3.5	
	<210> 1	
10	<211> 41	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> cebador	
15	<400> 1	
	ccaccatcat cacggatcca tgccagagga aagttcccc a	41
	<210> 2	
	<211> 40	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> cebador	
	<400> 2	
	tggtgctcga gtgcggccgc tcagggtggg gacgcagttc	40

- (I) un átomo de halógeno, y
- (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- (iii) un átomo de halógeno, y
- (iv) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

5

- (I) un átomo de halógeno, y
- (II) un grupo alquilo C₁₋₆,

(b) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un átomo de halógeno,
- (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, y
- (iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado,

10

(c) un grupo alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (I) un átomo de halógeno, y
 - (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, y

15

- (ii) un átomo de halógeno,

(d) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y

(e) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un átomo de halógeno, y
- (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado;

20

el Anillo D es un cicloalcano C₄₋₅;

n es 1 o 2;

X es -O-, -CH₂- o -O-CH₂-; y

R^a y R^b son ambos átomos de hidrógeno.

25

5. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde

el Anillo A es

(1) un anillo de azetidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo benciloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un átomo de halógeno, y

30

- (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,

(2) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (I) un átomo de halógeno,

35

- (II) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, y

- (III) un grupo azetidínico opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

- (ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
 (iii) un átomo de halógeno, y
 (b) un grupo dihidrobenzofurilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (i) un átomo de halógeno, y
 5 (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, o
 (3) un anillo 7-azaespiro[3.5]nonano opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (a) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
 el Anillo D es un anillo de ciclobutano;
 n es 1;
 10 X es -O-; y
 R^a y R^b son ambos átomos de hidrógeno.
6. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde
 el Anillo A es
 (1) un anillo de azetidina sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 15 (a) un grupo benciloxi sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (i) un átomo de halógeno, y
 (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado;
 el Anillo D es un anillo de ciclobutano;
 n es 1;
 20 X es -O-; y
 R^a y R^b son ambos átomos de hidrógeno.
7. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que es (2s,4s)-2-((3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidin-1-il)carbonil)-7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona, o una de sus sales.
8. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que es (2s,4s)-2-((3-((2-metil-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-
 25 7-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-6-ona, o una de sus sales.
9. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que es (2s,4s)-2-((3-((3-cloro-4-metilbencil)oxi)azetidín-1-il)carbonil)-7-oxa-5-
 azaespiro[3.4]octan-6-ona, o una de sus sales.
10. Un medicamento que comprende el compuesto o sal de la reivindicación 1.
- 30 11. El compuesto o sal de la reivindicación 1 para uso en la profilaxis o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, trastorno de ansiedad, dolor, epilepsia o depresión.