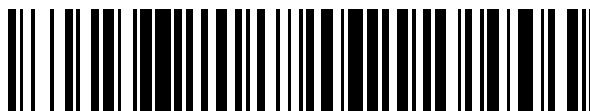


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 126**

51 Int. Cl.:

C07D 237/04	(2006.01) C07D 401/12	(2006.01)
A61K 31/50	(2006.01) C07D 401/14	(2006.01)
A61K 31/501	(2006.01) C07D 403/12	(2006.01)
A61K 31/5025	(2006.01) C07D 471/04	(2006.01)
A61K 31/504	(2006.01) C07D 487/04	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01) C07D 487/18	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	
A61P 3/12	(2006.01)	
A61P 13/12	(2006.01)	
A61P 43/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/JP2014/056778**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14142273**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14765619 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 2975030**

54 Título: **Derivado de dihidropiridazin-3,5-diona**

30 Prioridad:

13.03.2013 JP 2013051082
25.06.2013 JP 2013132889

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2021

73 Titular/es:

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.0%)
5-1, Ukima 5-chome Kita-ku
Tokyo 115-8543, JP

72 Inventor/es:

OHTAKE, YOSHIHITO;
OKAMOTO, NAOKI;
ONO, YOSHIYUKI;
KASHIWAGI, HIROTAKA;
KIMBARA, ATSUSHI;
HARADA, TAKEO;
HORI, NOBUYUKI;
MURATA, YOSHIHISA;
TACHIBANA, KAZUTAKA;
TANAKA, SHOTA;
NOMURA, KENICHI;
IDE, MITSUAKI;
MIZUGUCHI, EISAKU;
ICHIDA, YASUHIRO;
OHTOMO, SHUICHI y
HORIBA, NAOSHI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 811 126 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de dihidropiridazin-3,5-diona

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado de dihidropiridazin-3,5-diona o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal. La presente invención también se refiere a un fármaco, una composición farmacéutica, un inhibidor del transportador de fosfato dependiente de sodio y un agente preventivo y/o terapéutico para la hiperfosfatemia, el hiperparatiroidismo secundario y la insuficiencia renal crónica, que contiene el derivado de dihidropiridazin-3,5-diona o la sal del mismo, o el solvato del compuesto o la sal como ingrediente activo, así como los derivados de dihidropiridazin-3,5-diona antes mencionados para su uso en un método de prevención y/o tratamiento.

15 Técnica anterior

El fósforo se encuentra en cada célula y representa 1% del peso corporal de una persona. Este elemento juega un papel esencial en el mantenimiento de la vida, tal como en el metabolismo energético de las células. La concentración de fósforo en la sangre se determina mediante la absorción desde el tracto gastrointestinal y la excreción desde el riñón, así como la formación y resorción ósea y se ajusta a un nivel constante. La absorción de fósforo en el tracto gastrointestinal se realiza principalmente mediante un transportador de fosfato dependiente de sodio NaPi-IIb (SLC34A2) (Documentos No Relacionados con Patentes 1 y 2). El fósforo en la sangre es filtrado por el glomérulo renal y es reabsorbida en las cantidades necesarias, principalmente por NaPi-IIa (SLC34A1) y NaPi-IIc (SLC34A3) en el túbulo renal (Documentos No Relacionados con Patentes 1 y 3). El riñón juega un papel muy importante en la regulación del fósforo *in vivo*. En pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal y pacientes en diálisis con insuficiencia renal, el fósforo se acumula en el organismo, lo que da como resultado un aumento de la concentración de fósforo en la sangre, es decir, hiperfosfatemia.

La hiperfosfatemia provoca la calcificación de los tejidos blandos. En particular, la calcificación vascular se considera responsable de la disfunción del corazón, que conduce a la muerte del paciente. La hiperfosfatemia también provoca la hipersecreción de hormonas paratiroides, es decir, hiperparatiroidismo secundario, y causa lesiones óseas. Por lo tanto, la hiperfosfatemia se considera un factor problemático que deteriora el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal y los pacientes sometidos a diálisis.

En el tratamiento actual de la hiperfosfatemia, se utilizan adsorbentes de fósforo con el fin de suprimir la absorción de fósforo en el tracto gastrointestinal. Los adsorbentes poliméricos no metálicos tipificados por el hidrócloruro de sevelámero, preparaciones de sales de calcio tipificadas por carbonato de calcio precipitado, o adsorbentes metálicos tipificados por carbonato de lantano se utilizan como adsorbentes de fósforo. Sin embargo, se ha informado de que estos adsorbentes tienen reacciones adversas, tales como trastornos gastrointestinales, incluyendo estreñimiento y diarrea, hipercalcemia causada por un aumento en la concentración sérica de calcio y acumulación de metales *in vivo*. Además, estos adsorbentes requieren una ingesta diaria de unos pocos gramos y, por lo tanto, presentan problemas de incumplimiento. En consecuencia, existe una fuerte demanda para el desarrollo de una nueva terapia para la hiperfosfatemia mejorada en términos de estos problemas de los adsorbentes de fósforo.

La inhibición de NaPi-IIb, que desempeña un papel importante en la absorción de fósforo en el tracto gastrointestinal, puede suprimir la absorción de fósforo en el tracto gastrointestinal, al igual que con los adsorbentes de fósforo, para disminuir la concentración de fósforo en la sangre (Documentos No Relacionados con Patentes 2 y 4). Además, PiT-1 (SLC20A1) y PiT-2 (SLC20A2), que son transportadores de fosfato dependientes de sodio como NaPi-IIb, son parcialmente responsables de la absorción de fósforo en el tracto gastrointestinal (Documentos No Relacionados con Patentes 1 y 6). Por lo tanto, se puede esperar que un compuesto que inhiba NaPi-IIb, PiT-1 y PiT-2 produzca un efecto inhibitorio de la absorción de fósforo más fuerte y disminuya la concentración de fósforo en la sangre, en comparación con un inhibidor solo para NaPi-IIb. Mientras tanto, la supresión de la absorción de fósforo por la inhibición de estos transportadores de fosfato dependientes de sodio se basa en el mecanismo de acción diferente del de los adsorbentes de fósforo utilizados actualmente. Por lo tanto, se puede esperar que el inhibidor del transportador de fosfato dependiente de sodio sirva como un nuevo agente preventivo y/o terapéutico para la hiperfosfatemia en lugar de los adsorbentes de fósforo convencionales. Se espera adicionalmente que el inhibidor del transportador de fosfato dependiente de sodio ejerza efectos preventivos y/o terapéuticos sobre el hiperparatiroidismo secundario y la insuficiencia renal crónica al disminuir la concentración de fósforo en la sangre (Documento No Relacionado con Patentes 5). NTX1942 (Documento de Patente 1) y se ha informado hasta ahora que los compuestos descritos en los Documentos de Patente 2 y 4 son inhibidores de NaPi-IIb. Asimismo, se ha informado sobre un compuesto que tiene un esqueleto de piridazina en el Documento de Patente 3 que hace mención al tratamiento de la anemia, la isquemia y la hipoxia por la actividad inhibidora de HIF hidroxilasas del compuesto.

El Documento de Patente 5 describe análogos de piridona y piridazona que se informa que son moduladores de GPR119.

El Documento de Patente 6 se refiere a derivados de pirrolo[1,2-b]piridazina y su uso como moduladores de HIF.

Lista de referencias

Documentos de patente

Documento de Patente 1: WO 2012/006475
 Documento de Patente 2: WO 2011/136269
 Documento de Patente 3: WO 2011/048611
 Documento de Patente 4: WO 2013/062065
 Documento de Patente 5: WO 2010/009183 A1
 Documento de Patente 6: WO 2010/022240 A1

Documentos no relacionados con patentes

Documento No Relacionado con Patentes 1: J Pharm Sci. sep 2011; 100 (9): 3719-30;
 Documento No Relacionado con Patentes 2: J Am Soc Nephrol. nov 2009; 20 (11): 2348-58;
 Documento No Relacionado con Patentes 3: Pflugers Arch. feb. 2004; 447 (5): 763-7;
 Documento No Relacionado con Patentes 4: Am J Physiol Renal Physiol. nov 2011; 301 (5): F1105-13;
 Documento No Relacionado con Patentes 5: Kidney Int. nov 2003; 64 (5): 1653-61; y
 Documento No Relacionado con Patentes 6: Mol Aspects Med. abril-jun 2013; 34 (2-3): 386-95.

Compendio de la invención

Problema técnico

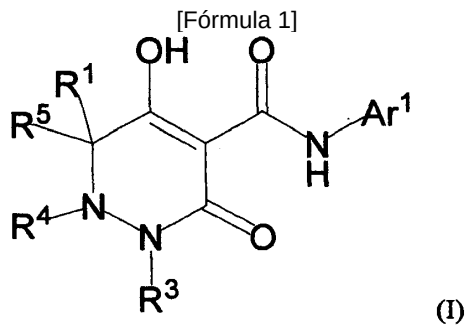
Existe una fuerte demanda para el desarrollo de una nueva terapia de hiperfosfatemia mejorada en términos de estos problemas de los adsorbentes de fósforo existentes.

Solución al problema

Los autores de la presente invención han realizado estudios diligentes a la luz de los problemas descritos anteriormente y, en consecuencia, completaron la presente invención al encontrar por primera vez que un compuesto representado por la fórmula (I) que se muestra a continuación, que difiere en gran medida en la estructura química de los inhibidores de NaPi-IIb conocidos en la técnica, tiene un excelente efecto inhibidor de NaPi-IIb, efecto inhibidor de PiT-1 y/o efecto inhibidor de PiT-2, es útil en la prevención y/o tratamiento de la hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal crónica, y tiene excelente eficacia farmacológica en estas enfermedades. Específicamente, un aspecto de la presente invención proporciona compuestos mostrados a continuación, o sales de los mismos, o solvatos de los compuestos o las sales, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

En la presente memoria se describen los siguientes compuestos (1-1) a (1-54):

(1-1) Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal:



en donde R¹, R⁴ y R⁵ se definen como en cualquiera de los siguientes apartados (1) a (3):

(1) R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀;

R⁴ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_f, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_g, (alquil C₁-C₆)carbonilo, (aril C₆-C₁₀)carbonilo, un grupo -C(O)NR³⁷R³⁸, cicloalquilo C₃-C₇, o heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros; y

R⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

(2) R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado C₃-C₆; y

R⁴ se define como antes; y

(3) R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀ lineal;

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están anclados forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros, en donde el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R²;

R³ es alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_h o R³ es alquilo C₁-C₄ sustituido con R_e;

R³⁷ y R³⁸ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₃;

cada R² se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₅ y un átomo de halógeno; y/o

dos o más sustituyentes R² en el anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros juntos pueden formar alquileo C₁-C₅ que conecta los átomos del anillo a los que están anclados;

cada R_h se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, y un grupo -(O(CH₂)_a)_b-alcoxi C₁-C₄, en donde a es un número entero seleccionado entre 2 a 4, y b es un número entero seleccionado entre 1 y 4;

R_e es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_a, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_a;

cada R_f se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, alcoxi C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_g;

cada R_g se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alcoxi C₁-C₆, en donde los grupos alquilo, alquinilo y alcoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y ciano;

cada R_a se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros (el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄), alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹², (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³, un grupo -(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴² (en donde q₁ es un número entero seleccionado entre 1 y 4, y q₂ es un número entero seleccionado entre 2 a 6), un grupo -(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴ (en donde r₁ es un número entero seleccionado entre 1 y 4, y r₂ es un número entero seleccionado entre 1 y 4), un grupo -(O(CH₂)_{s1})_{s2}-NR⁴⁵-C(O)R⁴⁶ (en donde s₁ y s₂ son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4), un grupo -C(O)NR⁴⁷R⁴⁸, piridinilo, pirrolilo, un grupo -NR⁴⁹R⁵⁰, y un grupo -(O(CH₂)_{y1})_{y2}-O-CH₂-C(O)NR⁵¹R⁵² (en donde r₁ es un número entero seleccionado entre 1 y 4, y r₂ es un número entero seleccionado entre 1 y 4);

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₄)alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH (en donde o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4), cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y un grupo -NR³⁹R⁴⁰, en donde el grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), (alcoxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₄ (en donde el radical alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), alcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, (alquil C₁-C₄)tio, morfolino, (alquil C₁-C₃)sulfonilo y -C(O)NR⁵³R⁵⁴;

Ar¹ es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de los grupos arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R_b, R_c y R_d;

R_b, R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente entre alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo -SF₅, ciano, hidroxilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴ y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴;

cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, oxo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, un grupo -NR²⁷R²⁸, un grupo -SO₂NR³⁵R³⁶, (alquil

C₁-C₄)tio y heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;

R²⁷ y R²⁸ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con (alcoxi C₁-C₄)carbonilo;

R³⁵ y R³⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

R³⁹ es un átomo de hidrógeno, u alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆;

R⁴⁰ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆, ((alcoxi C₁-C₄)carbonil)alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con hidroxilo, un grupo -(CH₂)_u-NR⁵⁵R⁵⁶ (en donde u es un número entero seleccionado entre 1 y 4), un grupo -CH((CH₂)_{v1}COOR⁵⁷)-(CH₂)_{v2}-COOR⁵⁷ (en donde v1 es un número entero seleccionado entre 0 y 2, y v2 es un número entero seleccionado entre 1 y 3), un grupo -(CH₂)_w-SO₃H (en donde w es un número entero seleccionado entre 1 y 4), un grupo -(CH₂)_{x1}-CH(COOH)-(CH₂)_{x2}-SO₃H (en donde x1 es un número entero seleccionado entre 0 y 2, y x2 es un número entero seleccionado entre 1 y 3), oxacicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un grupo -(CH₂)_{t1}-O-(CH₂)_{t2}-C(0)NR⁵⁸R⁵⁹ (en donde t1 y t2 son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 1 y 3);

R⁴¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁴² es alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o (alcoxi C₁-C₃)alquilo C₁-C₄;

R⁴³ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁴⁴ es alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o

R⁴³ y R⁴⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados pueden formar morfolino;

R⁴⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁴⁶ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

R⁴⁷ es alquilo C₁-C₃;

R⁴⁸ es (alcoxi C₁-C₃)alquilo C₁-C₄;

R⁴⁹ es un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

R⁵⁰ es -(CH₂)_z-NR⁶⁰R⁶¹ (z es un número entero seleccionado entre 1 y 4, R⁶⁰ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y R⁶¹ es (alcoxi C₁-C₃)alquilo C₁-C₄ o R⁶⁰ y R⁶¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados pueden formar morfolino);

R⁵¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R⁵² es alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

R⁵³ y R⁵⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

R⁵⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R⁵⁶ es (alquil C₁-C₄)carbonilo;

R⁵⁷ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R⁵⁸ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

R⁵⁹ es alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

(1-2) El compuesto de acuerdo con el apartado (1-1) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁵, alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹², y (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³;

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxi, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH (en donde o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4), cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y un grupo -NR³⁹R⁴⁰, en donde el grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₄ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo); y

R³⁹ y R⁴⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆.

(1-3) El compuesto de acuerdo con los apartados (1-1) o (1-2) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros en la definición de Ra es heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros en la definición de R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁵ es heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; y heteroarilo de 5 a 10 miembros en la definición de R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁵ es heteroarilo de 5 a 6 miembros.

(1-4) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-3) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Rb es alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄ o un átomo de halógeno;

Rc es un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o un grupo -SF₅; y

Rd es ciano, hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴.

(1-5) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-4) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, nitro, ciano, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros (el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄), alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alquilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹², (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³, un grupo -(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴², un grupo -(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴, un grupo -(O(CH₂)_{s1})_{s2}-NR⁴⁵-C(O)R⁴⁶, un grupo -C(O)NR⁴⁷R⁴⁸, piridinilo, pirrolilo, un grupo -NR⁴⁹R⁵⁰, y un grupo -(O(CH₂)_{y1})_{y2}-O-CH₂-NR⁵¹R⁵²; R¹⁰ es carboxi, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH;

R¹¹ es hidroxilo, carboxi, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o un grupo -NR³⁹R⁴⁰;

R¹² es un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxi, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₄)alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o un grupo -NR³⁹R⁴⁰, en donde el grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), (alcoxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₄ (en donde el radical alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), alcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, (alquil C₁-C₄)tio, morfolinilo, (alquil C₁-C₃)sulfonilo y -C(O)NR⁵³R⁵⁴;

R¹³ es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; y

o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4.

(1-6) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-5) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, nitro, ciano, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alquilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹², y (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre carboxi, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, y un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH;

cada R¹¹ se selecciona independientemente entre hidroxilo, carboxi, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH y cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

cada R¹² se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros y un grupo -NR³⁹R⁴⁰;

R¹³ es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; y

o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4.

(1-7) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-5) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, (carboxi)alquilo C₁-C₈, (morfolino)alquilo C₁-C₄, [HO-((CH₂)_oO)_p]alquilo C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, ((alcoxi C₁-

C₃)carbonil)alcoxi C₁-C₃, (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxí, (alcoxi C₁-C₃(alcoxi C₁-C₄))alcoxi C₁-C₄, (carboxi)alcoxi C₁-C₈, (heterocicloalquil de 3 a 6 miembros)alcoxi C₁-C₆ (el radical heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxí, (alcoxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₄ (el radical alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxí), alcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, (alquil C₁-C₄)tio, morfolino, (alquil C₁-C₃)sulfonilo y (di(alquil C₁-C₃)amino)carbonilo), alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-CH((CH₂)_{v1}COOR⁵⁷)-(CH₂)_{v2}-COOR⁵⁷, [N-(oxacicloalquil de 3 a 6 miembros)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N,N-di((hidroxí)alquil C₁-C₄)-amino]alcoxi C₁-C₄, [N-((alcoxi C₁-C₃)carbonil)alquil C₁-C₃-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄ (piridinil)alcoxi C₁-C₄(pirimidinil)alcoxi C₁-C₄, (1,2,4-triazolil)alcoxi C₁-C₄, [N-(hidroxí)alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N,N-di((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)amino]alcoxi C₁-C₆, [N,N-di(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₆, [N-[N-(alquil C₁-C₄)carbonil-N-(alquil C₁-C₃)amino]alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N-[N-(alquil C₁-C₄)carbonil-amino]alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, un grupo -(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴, un grupo -(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴², alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-(CH₂)_wSO₃H, alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-(CH₂)_{x1}-CH(COOH)-(CH₂)_{x2}-SO₃H, un grupo -(O(CH₂)_{s1})_{s2}-NR⁴⁵-C(O)R⁴⁶, un grupo -C(O)NR⁴⁷R⁴⁸, piridinilo, un grupo -NR⁴⁹R⁵⁰, un grupo -(O(CH₂)_{y1})_{y2}-O-CH₂-C(O)NR⁵¹R⁵², (carboxi)alquinilo C₂-C₆, (heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros)alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxí, [HO-((CH₂)_oO)_p]alquinilo C₂-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxí, (cicloalquil C₃-C₆)alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxí, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alquinilo C₂-C₆, (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, (morfolino)(alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, oxacicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros (el radical heterocicloalquilo que contiene nitrógeno está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre (alcoxi C₁-C₃)alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₃).

(1-8) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-7) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxí, ciano, alquilo C₁-C₆, (carboxi)alquilo C₁-C₈, (morfolino)alquilo C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxí, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, (morfolino)alcoxi C₁-C₆ (el radical morfolino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre oxo y alquilo C₁-C₃), (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxí, (alcoxi C₁-C₃(alcoxi C₁-C₄))alcoxi C₁-C₄, (carboxi)alcoxi C₁-C₈ (pirrolidinil)alcoxi C₁-C₄ (el radical pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con (alquil C₁-C₃)alcoxi C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-CH((CH₂)_{v1}COOR⁵⁷)-(CH₂)_{v2}-COOR⁵⁷, [N-(oxetanil)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N,N-di(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₆, un grupo -(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴, un grupo -(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴², alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-(CH₂)_wSO₃H, alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-(CH₂)_{x1}-CH(COOH)-(CH₂)_{x2}-SO₃H, (carboxi)alquinilo C₂-C₆, (morfolino)alquinilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxí, [HO-((CH₂)_oO)_p]alquinilo C₂-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquinilo C₂-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxí, o (alcoxi C₁-C₃)carbonilo.

(1-9) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-8) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxí, ciano, alquilo C₁-C₃, (carboxi)alquilo C₁-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxí, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, (morfolino)alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxí, (carboxi)alquinilo C₂-C₆, (morfolino)alquinilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxí, [HO-((CH₂)_oO)_p]alquinilo C₂-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquinilo C₂-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxí, y (alcoxi C₁-C₃)carbonilo.

(1-10) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-9) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R³ es metilo sustituido con Re.

(1-11) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-10) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R³ es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra en el anillo de benceno.

(1-12) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-11) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R³ es bencilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes Ra en el anillo de benceno.

(1-13) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-6) y (1-10) a (1-12) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes Ra;

los uno a tres sustituyentes Ra son un sustituyente seleccionado entre Ri, Rj y Rk, dos sustituyentes seleccionados entre combinaciones de Ri y Rj, Ri y Rk, y Rj y Rk, o tres sustituyentes Ri, Rj y Rk;
Ri es un átomo de halógeno o alcoxi C₁-C₃;
Rj es un átomo de halógeno, nitro o ciano; y
Rk es hidroxí, un átomo de halógeno, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros (el

grupo heterocicloalquiloxi está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄), alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁵, alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹², (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³, un grupo -(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴², un grupo -(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴, un grupo -(O(CH₂)_{s1})_{s2}-NR⁴⁵-C(O)R⁴⁶, un grupo -C(O)NR⁴⁷R⁴⁸, piridinilo, pirrolilo, un grupo -NR⁴⁹R⁵⁰, o un grupo -(O(CH₂)_{y1})_{y2}-O-CH₂-C(O)NR⁵¹R⁵².

(1-14) El compuesto de acuerdo con el apartado (1-13) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R_k es hidroxilo, un átomo de halógeno, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquiloxi de 3 a 6 miembros (el grupo heterocicloalquiloxi está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄), alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹², (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³, un grupo -(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴², un grupo -(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴, un grupo -(O(CH₂)_{s1})_{s2}-NR⁴⁵-C(O)R⁴⁶, un grupo -C(O)NR⁴⁷R⁴⁸, piridinilo, pirrolilo, un grupo -NR⁴⁹R⁵⁰, o un grupo -(O(CH₂)_{y1})_{y2}-O-CH₂-C(O)NR⁵¹R⁵²;

R¹⁰ es un carboxilo, hidroxilo, morfolinilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH;

R¹¹ es un hidroxilo, carboxilo, morfolinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o un grupo -NR³⁹R⁴⁰;

R¹² es un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₄)alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, o un grupo -NR³⁹R⁴⁰,

en donde el grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), (alcoxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₄ (en donde el radical alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), alcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, (alquil C₁-C₄)tio, morfolinilo, (alquil C₁-C₃)sulfonilo y -C(O)NR⁵³R⁵⁴;

R¹³ es morfolinilo; y

o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4.

(1-15) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-6) y (1-10) a (1-13) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal,

en donde R_e es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes R_a;

los uno a tres sustituyentes R_a son un sustituyente seleccionado entre R_i, R_j y R_k, dos sustituyentes seleccionados entre combinaciones de R_i y R_j, R_i y R_k, y R_j y R_k, o tres sustituyentes R_i, R_j y R_k;

R_i es un átomo de halógeno o alcoxi C₁-C₃;

R_j es un átomo de halógeno, nitró o ciano; y

R_k es hidroxilo, un átomo de halógeno, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquiloxi de 5 a 10 miembros, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁵, alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹² o (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³.

(1-16) El compuesto de acuerdo con los apartados (1-14) o (1-15) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal,

en donde R_k es hidroxilo, un átomo de halógeno, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquiloxi de 3 a 6 miembros, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹² o (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre hidroxilo, carboxilo, morfolinilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, y un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH;

cada R¹¹ se selecciona independientemente entre hidroxilo, carboxilo, morfolinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH y cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

cada R¹² se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, piridinilo, pirrolo y un grupo -NR³⁹R⁴⁰;

R¹³ es morfolinilo; y

o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4.

(1-17) El compuesto de acuerdo con los apartados (1-13) o (1-14) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R_k es un átomo de halógeno, hidroxi, alquilo C₁-C₆, (carboxi)alquilo C₁-C₈, (morfolino)alquilo C₁-C₄, [HO-((CH₂)_oO)_p]alquilo C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxi, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos hidroxi, ((alcoxi C₁-C₃)carbonil)alcoxi C₁-C₃, (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxi, (alcoxi C₁-C₃(alcoxi C₁-C₄))alcoxi C₁-C₄, (carboxi)alcoxi C₁-C₈, (heterocicloalquil de 3 a 6 miembros)alcoxi C₁-C₆ (el radical heterocicloalquilo contiene uno a tres heteroátomos seleccionados entre O o N, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ (en donde el radical alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxi), (alcoxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₄ (el radical alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxi), alcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, (alquil C₁-C₄)tio, morfolino, (alquil C₁-C₃)sulfonilo y (di(alquil C₁-C₃)amino)carbonilo), alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-CH((CH₂)_{v1}COOR⁵⁷)-(CH₂)_{v2}-COOR⁵⁷, [N-(oxacicloalquil de 3 a 6 miembros)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N,N-di((hidroxi)alquil C₁-C₄)-amino]alcoxi C₁-C₄, [N-((alcoxi C₁-C₃)carbonil)alquil C₁-C₃-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄ (piridinil)alcoxi C₁-C₄(pirimidinil)alcoxi C₁-C₄, (1,2,4-triazolil)alcoxi C₁-C₄, [N-(hidroxi)alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N,N-di(alcoxi C₁-C₃(alquil C₁-C₃))amino]alcoxi C₁-C₆, [N,N-di(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₆, [N-[N-(alquil C₁-C₄)carbonil-N-(alquil C₁-C₃)amino]alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N-[N-(alquil C₁-C₄)carbonil-amino]alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, un grupo -(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴, un grupo -(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴², alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-(CH₂)_w-SO₃H, alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-(CH₂)_{x1}-CH(COOH)-(CH₂)_{x2}-SO₃H, un grupo -(O(CH₂)_{s1})_{s2}-NR⁴⁵-C(O)R⁴⁶, un grupo -C(O)NR⁴⁷R⁴⁸, piridinilo, un grupo -NR⁴⁹R⁵⁰, un grupo -(O(CH₂)_{y1})_{y2}-O-CH₂-C(O)NR⁵¹R⁵², (carboxi) alquinilo C₂-C₈, (heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros)alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxi, [HO-((CH₂)_oO)_p]alquinilo C₂-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxi, (cicloalquil C₃-C₆)alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxi, (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, (morfolino)(alquil C₁-C₄)tio, oxacicloalquiloxi de 3 a 6 miembros o heterocicloalquiloxi que contiene nitrógeno de 3 a 6 miembros (el radical heterocicloalquilo que contiene nitrógeno está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre (alcoxi C₁-C₃)alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₃).

(1-18) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-13), (1-14) y (1-17) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R_k es hidroxi, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, (carboxi)alquilo C₁-C₈, (morfolino)alquilo C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxi, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, (morfolino)alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxi, (alcoxi C₁-C₃(alcoxi C₁-C₄))alcoxi C₁-C₄, (carboxi)alcoxi C₁-C₈ (pirrolidinil)alcoxi C₁-C₄ (el radical pirrolidinilo está sustituido con (alquil C₁-C₃)C)alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-CH((CH₂)_{v1}COOR⁵⁷)-(CH₂)_{v2}-COOR⁵⁷, [N-(oxetanil)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N,N-di(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₆, un grupo -(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴, un grupo -(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴², alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-(CH₂)_w-SO₃H, alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-(CH₂)_{x1}-CH(COOH)-(CH₂)_{x2}-SO₃H, (carboxi) alquinilo C₂-C₈, (morfolino)alquinilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxi, [HO-((CH₂)_oO)_p]alquinilo C₂-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquinilo C₂-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxi, o (alcoxi C₁-C₃)carbonilo.

(1-19) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-13) a (1-18) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R_k es hidroxi, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, (carboxi)alquilo C₁-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxi, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, (morfolino)alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxi, (carboxi) alquinilo C₂-C₈, (morfolino)alquinilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxi, [HO-((CH₂)_oO)_p]alquinilo C₂-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquinilo C₂-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxi, o (alcoxi C₁-C₃)carbonilo.

(1-20) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-19) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R¹, R⁴ y R⁵ se definen como en cualquiera de los siguientes apartados (1) a (3):

(1) R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o fenilo; y

R⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

(2) R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo carbocíclico saturado

C₃-C₆; y

R⁴ se define como antes; y

(3) R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal;

5 R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están anclados forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros.

(1-21) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-3), (1-10) a (1-12) y (1-20) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

10 R¹, R⁴ y R⁵ se definen como en los siguientes apartados (1) o (2):

(1) R¹ se selecciona entre alquilo C₁-C₆;

R⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o fenilo; y

15 R⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o

(2) R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo carbocíclico saturado C₃-C₆; y

20 R⁴ se define como antes;

R³ es alquilo C₁-C₄ sustituido con Re;

Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra;

25 cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹², heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros (el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄), un grupo -(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴², un grupo -(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴, un grupo -(O(CH₂)_{s1})_{s2}-NR⁴⁵-C(O)R⁴⁶, un grupo -C(O)NR⁴⁷R⁴⁸, piridinilo, pirrolilo, un grupo -NR⁴⁹R⁵⁰, y un grupo -(O(CH₂)_{y1})_{y2}-O-CH₂-C(O)NR⁵¹R⁵²;

30 R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, (alcoxi C₁-C₄)alcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros y un grupo -NR³⁹R⁴⁰, en donde el grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre oxo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ (en donde el grupo alquilo está

35 opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), (alcoxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₄ (en donde el radical alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), alcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, (alquil C₁-C₄)tio, morfolino, (alquil C₁-C₃)sulfonilo y -C(O)NR⁵³R⁵⁴;

40 Ar¹ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rb, Rc y Rd; Rb, Rc y Rd se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴ y heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴; y

45 cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, un grupo -SO₂NR³⁵R³⁶ (en donde R³⁵ y R³⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁-C₄) y (alquil C₁-C₄)tio.

50 (1-22) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-3), (1-5) a (1-7), (1-10) a (1-12), (1-20), y (1-21) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)alcoxi C₁-C₆ (el radical alcoxi C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), (alcoxi C₁-C₃(alcoxi C₁-C₄))alcoxi C₁-C₄, (carboxi)alcoxi C₁-C₆, (heterocicloalquil de 3 a 6 miembros)alcoxi C₁-C₆ (el radical heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre oxo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₄ (el radical alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), C₁₋₄alcoxi, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, (alquil C₁-C₄)tio, morfolino, (alquil C₁-C₃)sulfonilo y (di(alquil C₁-C₃)amino)carbonilo), alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-CH((CH₂)_{v1}COOR⁵⁷)-(CH₂)_{v2}-COOR⁵⁷, [N-(oxacicloalquil de 3 a 6 miembros)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N,N-di((hidroxil)alquil C₁-C₄)-amino]alcoxi C₁-C₄, [N-((alcoxi C₁-C₃)carbonil)alquil C₁-C₃-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, (1,2,4-triazolil)alcoxi C₁-C₄, [N-(hidroxil)alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N,N-di((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)amino]alcoxi C₁-C₆, [N,N-di(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₆, [N-[N-(alquil C₁-C₄)carbonil-N-(alquil C₁-C₃)amino]alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N-[N-(alquil C₁-C₄)carbonilamino]alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

un grupo $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$, un grupo $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$, alcoxi C_1-C_4 sustituido con un grupo $-NH-(CH_2)_w-SO_3H$, alcoxi C_1-C_4 sustituido con un grupo $-NH-(CH_2)_{x1}-CH(COOH)-(CH_2)_{x2}-SO_3H$, un grupo $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$, un grupo $-C(O)NR^{47}R^{48}$, piridinilo, un grupo $-NR^{49}R^{50}$, un grupo $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$, (heterocicloalquil de 3 a 6 miembros)alquinilo C_2-C_6 (el radical heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo), $[N-((alcoxi\ C_1-C_3)alquil\ C_1-C_4-N-(alquil\ C_1-C_3)amino)alquinilo\ C_2-C_6]$, alquinilo C_2-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, oxacicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros (el radical heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre (alcoxi C_1-C_3)alquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_3).

(1-23) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-3), (1-10) a (1-13), (1-20) y (1-21) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes Ra;

los uno a tres sustituyentes Ra son un sustituyente seleccionado entre Ri, Rj y Rk, dos sustituyentes seleccionados entre combinaciones de Ri y Rj, Ri y Rk, y Rj y Rk, o tres sustituyentes Ri, Rj y Rk;

Ri es un átomo de halógeno;

Rj es un átomo de halógeno; y

Rk es un átomo de halógeno, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros (el radical heterocicloalquilo comprende un heteroátomo seleccionado entre O y N y está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_4), alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con R¹¹, opcionalmente R¹²-alcoxi C_1-C_6 sustituido, un grupo $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$, un grupo $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$, un grupo $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$, un grupo $-C(O)NR^{47}R^{48}$, un grupo $-NR^{49}R^{50}$, o un grupo $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$.

(1-24) El compuesto de acuerdo con los apartados (1-21) o (1-23) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R¹¹ es morfolino;

R¹² se selecciona entre heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre O y N, (alcoxi C_1-C_4)alcoxi C_1-C_6 o un grupo $-NR^{39}R^{40}$.

(1-25) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-13), (1-14), (1-17) y (1-23) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal,

en donde Rk es $[N-((alcoxi\ C_1-C_3)alquil\ C_1-C_4)-N-(alquil\ C_1-C_3)amino]alcoxi\ C_1-C_4$, (alcoxi C_1-C_4)alcoxi C_1-C_6 (el radical alcoxi C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), (alcoxi C_1-C_3)alcoxi C_1-C_4 , (carboxi)alcoxi C_1-C_6 , (heterocicloalquil de 3 a 6 miembros)alcoxi C_1-C_6 (el radical heterocicloalquilo comprende uno a tres heteroátomos que se seleccionan de O o N y están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre oxo, un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_4 (en donde el radical alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4 (el radical alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), alcoxi C_1-C_4 , (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, (alquil C_1-C_4)tio, morfolino, (alquil C_1-C_3)sulfonilo y (di(alquil C_1-C_3)amino)carbonilo), alcoxi C_1-C_4 sustituido con un grupo $-NH-CH((CH_2)_{v1}COOR^{57})-(CH_2)_{v2}-COOR^{57}$, $[N-(oxacicloalquil\ de\ 3\ a\ 6\ miembros)-N-(alquil\ C_1-C_3)amino]alcoxi\ C_1-C_4$, $[N,N-di(hidroxil)alquil\ C_1-C_4-amino]alcoxi\ C_1-C_4$, $[N-((alcoxi\ C_1-C_3)carbonil)alquil\ C_1-C_3-N-(alquil\ C_1-C_3)amino]alcoxi\ C_1-C_4$, (1,2,4-triazolil)alcoxi C_1-C_4 , $[N-(hidroxil)alquil\ C_1-C_4-N-(alquil\ C_1-C_3)amino]alcoxi\ C_1-C_4$, $[N,N-di(alcoxi\ C_1-C_3(C_{1-4}\ alquil))amino]alcoxi\ C_1-C_6$, $[N,N-di(alquil\ C_1-C_3)amino]alcoxi\ C_1-C_6$, $[N-[N-(alquil\ C_1-C_4)carbonil-N-(alquil\ C_1-C_3)amino]alquil\ C_1-C_4-N-(C_{1-4}\ alquil)amino]alcoxi\ C_1-C_4$, $[N-[N-(alquil\ C_1-C_4)carbonil-amino]alquil\ C_1-C_4-N-(alquil\ C_1-C_3)amino]alcoxi\ C_1-C_4$, un grupo $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$, un grupo $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$, alcoxi C_1-C_4 sustituido con un grupo $-NH-(CH_2)_w-SO_3H$, alcoxi C_1-C_4 sustituido con un grupo $-NH-(CH_2)_{x1}-CH(COOH)-(CH_2)_{x2}-SO_3H$, un grupo $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$, un grupo $-C(O)NR^{47}R^{48}$, piridinilo, un grupo $-NR^{49}R^{50}$, un grupo $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$, (heterocicloalquil de 3 a 6 miembros)alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo (el radical heterocicloalquilo comprende uno a tres heteroátomos seleccionados entre O y N), $[N-((alcoxi\ C_1-C_3)alquil\ C_1-C_4-N-(alquil\ C_1-C_3)amino)alquinilo\ C_2-C_6]$, oxacicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros (el radical heterocicloalquilo que contiene nitrógeno está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre (alcoxi C_1-C_3)alquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_3).

(1-26) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-3), (1-5), (1-7), (1-8), (1-10) a (1-20), y (1-21) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R¹, R⁴ y R⁵ se definen como en los siguientes apartados (1) o (2):

(1) R¹ es alquilo C_1-C_6 ;

R⁴ es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o fenilo; y

R⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ; o

(2) R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo carbocíclico saturado

C₃-C₆; y

R⁴ se define como antes;

R³ es alquilo C₁-C₄ sustituido con Re;

Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra;

cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R¹¹, y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R¹²;

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros y

-NR³⁹R⁴⁰;

R³⁹ y R⁴⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆;

Ar¹ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rb, Rc y Rd;

Rb, Rc y Rd se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴ y heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴; y

cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, un grupo -SO₂NR³⁵R³⁶ (en donde R³⁵ y R³⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁-C₄) y (alquil C₁-C₄)tio.

(1-27) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-26) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Rb es un átomo de halógeno;

Rc es un átomo de halógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

Rd es un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴.

(1-28) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-12), (1-20), (1-21), (1-23), (1-26) y (1-27) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra;

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre morfolinilo y un grupo -NR³⁹R⁴⁰;

R⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o fenilo;

Ar¹ es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde los grupos fenilo, piridinilo y pirimidinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rb, Rc y Rd;

Rb es un átomo de halógeno;

Rc es un átomo de halógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

Rd es un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde los grupos fenilo, piridinilo y pirimidinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R¹⁴.

(1-29) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-4), (1-10) a (1-17), (1-20), (1-21), (1-23), y (1-26) a (1-28) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes Ra;

los uno a tres sustituyentes Ra son un sustituyente seleccionado entre Ri, Rj y Rk, dos sustituyentes seleccionados entre combinaciones de Ri y Rj, Ri y Rk, y Rj y Rk, o tres sustituyentes Ri, Rj y Rk;

Ri es un átomo de halógeno;

Rj es un átomo de halógeno; y

Rk es hidroxilo, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente R¹¹o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente R¹².

(1-30) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-26) a (1-29) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre morfolinilo, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino] y [N,N-di(alquil C₁-C₃)amino].

(1-31) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-26) a (1-30) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre morfolinilo y [N-((metoxi)etil)-N-(metil)amino].

(1-32) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-31) o una sal del mismo, o un

solvato del compuesto o la sal, en donde R^1 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo carbocíclico saturado C_3-C_6 y R^4 es alquilo C_1-C_4

(1-33) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-3), (1-5), (1-6), (1-10) a (1-12) y (1-20) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R^1 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo carbocíclico saturado C_3-C_6 ;

R^4 es alquilo C_1-C_4 ;

R^3 es alquilo C_1-C_4 sustituido con Re ;

Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra ;

cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno y alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{12} ;

cada R^{12} se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros y $-NR^{39}R^{40}$;

R^{39} y R^{40} se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_4 ;

Ar^1 es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rb , Rc y Rd ;

Rb , Rc y Rd se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{14} ; y

cada R^{14} se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y (alquil C_1-C_4)tio

(1-34) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-33) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Rb es un átomo de halógeno;

Rc es un átomo de halógeno o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

Rd es un átomo de halógeno o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{14} .

(1-35) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-34) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes Ra en el anillo de benceno.

(1-36) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-35) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde Ra se selecciona entre un átomo de halógeno, (morfolino)alcoxi C_1-C_4 , $[N-((alcoxi\ C_1-C_3)alquil\ C_1-C_4)-N-(alquil\ C_1-C_3)amino]alcoxi\ C_1-C_4$, $[N,N-di(alquil\ C_1-C_3)amino]alcoxi\ C_1-C_4$

(1-37) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-5), (1-10) a (1-16), (1-20) y (1-33) a (1-36) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes Ra ;

los uno a tres sustituyentes Ra son un sustituyente seleccionado entre Ri , Rj y Rk , dos sustituyentes seleccionados entre combinaciones de Ri y Rj , Ri y Rk , y Rj y Rk , o tres sustituyentes Ri , Rj y Rk ;

Ri y Rj son cada uno independientemente un átomo de halógeno; y

Rk es alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{12} .

(1-38) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-13) a (1-18), (1-20), (1-25), (1-29) y (1-37) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Rk es un átomo de halógeno, (morfolino)alcoxi C_1-C_4 , $[N-((alcoxi\ C_1-C_3)alquil\ C_1-C_4)-N-(alquil\ C_1-C_3)amino]alcoxi\ C_1-C_4$, $[N,N-di(alquil\ C_1-C_3)amino]alcoxi\ C_1-C_4$

(1-39) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-6), (1-10) a (1-16), (1-20) a (1-23), (1-26), (1-33) a (1-35), (1-37) y (1-38) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Ar^1 es fenilo o piridinilo;

Rd es piridinilo o pirimidinilo;

R^{12} se selecciona entre morfolinilo, $[N-(2-(metoxi)etil)-N-(metil)amino]$, $[N,N-dimetilamino]$.

(1-40) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-39) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Rb es un átomo de halógeno;

Rc es un átomo de halógeno, metilo o trifluorometilo;

Rd es un átomo de halógeno, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes R^{14} y heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes R^{14} , en donde

el heteroarilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N.

(1-41) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-40) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R^{14} se seleccionan cada uno de metilo, trifluorometilo, ciano, nitro, un átomo de halógeno, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metiltio, metoxicarbonilo y dimetilaminosulfonilo.

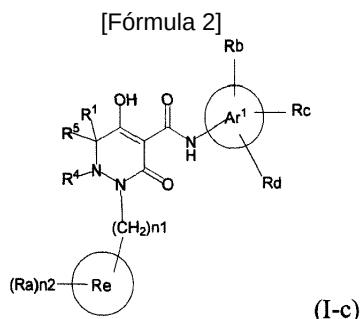
(1-42) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-41) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R^{14} se seleccionan cada uno de metilo, trifluorometilo, ciano, un átomo de cloro y metiltio.

(1-43) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-42) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Ar^1 es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en donde el fenilo y el heteroarilo están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rb, Rc y Rd.

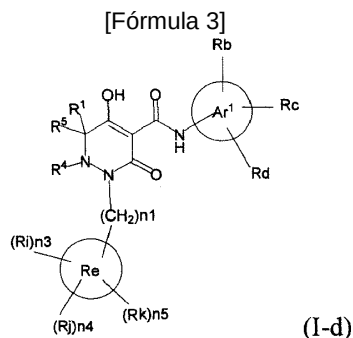
(1-44) El compuesto, de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-11), (1-20) a (1-22), (1-24), (1-26) a (1-28), (1-30) a (1-36) y (1-39) a (1-43) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde el compuesto está representado por la fórmula (Ic);



en donde, n_1 es un número entero seleccionado entre 1 y 4, n_2 es un número entero seleccionado entre 0 o más, R^1 , R^4 , R^5 , Ar^1 , Ra, Rb, Rc, Rd, Re se definen como en cualquiera de (1-1) a (1-11), (1-20) a (1-22), (1-24), (1-26) a (1-28), (1-30) a (1-36) y (1-39) a (1-43).

(1-45) El compuesto de acuerdo con el apartado (1-44) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde n_1 es 1 y n_2 es 3.

(1-46) El compuesto, de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-13) a (1-20), (1-23) a (1-25), (1-29) a (1-32) y (1-37) a (1-43) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde el compuesto está representado por la fórmula (Id);



en donde n_1 es un número entero seleccionado entre 1 y 4, n_3 , n_4 y n_5 es un número entero seleccionado independientemente de 0 o 1, siempre que al menos uno de n_3 , n_4 y n_5 sea 1, R^1 , R^4 , R^5 , Ar^1 , Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Ri, Rj y Rk se definen en cualquiera de (1-13) a (1-20), (1-23) a (1-25), (1-29) a (1-32) y (1-37) a (1-43).

(1-47) El compuesto de acuerdo con el apartado (1-46) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde n_1 es 1.

(1-48) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-47) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Ar^1 es 4-(trifluorometil)-2-(6-metiltiopiridin-3-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(4-trifluorometilpirimidin-5-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(6-trifluorometilpirimidin-4-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(6-ciano-5-metilpirimidin-4-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(2-cianopiridin-4-il)fenilo, 4-cloro-2-(6-

metiltiopiridin-3-il)fenilo, 4-cloro-2-(6-trifluorometilpiridin-3-ilo)fenilo, 4-cloro-2-(4-trifluorometilpirimidin-5-il)fenilo, 4-cloro-2-(6-ciano-5-metilpirimidin-4-il)fenilo, 4-cloro-2-(6-trifluorometilpirimidin-4-il)fenilo o 4-cloro-2-(2-cianopiridin-4-il)fenilo.

(1-49) Un compuesto seleccionado entre:

(4aR)-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 (4aR)-N-[2-(6-ciano-5-metilpirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 (4aR)-N-[2-(2-cianopiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 ácido 6-[4-[(4aR)-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-3-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoilo]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenil]hex-5-inoico;
 (4aR)-1-[[2,3-difluoro-4-(3-morfolin-4-ilprop-1-inil)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 (4aR)-1-[4-[3-[(2R)-2,3-dihidroxiopropoxi]propoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 (4aR)-1-[4-[4-[(2R)-2,3-dihidroxiopropoxi]butoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 (4aR)-1-[4-[6-[(2R)-2,3-dihidroxiopropoxi]hexoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[2-(trifluorometil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 (4aR)-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 (4aR)-1-[[2,3-difluoro-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 (4aR)-N-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-1-[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 (3S)-3-terc-butil-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-3H-piridazin-5-carboxamida;
 (3S)-3-terc-butil-N-[4-cloro-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-piridazin-5-carboxamida;
 (3S)-3-terc-butil-N-[4-cloro-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-piridazin-5-carboxamida;
 (3S)-3-terc-butil-N-[4-cloro-2-(6-metilsulfanilpiridin-3-il)fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-piridazin-5-carboxamida;
 (3S)-3-terc-butil-N-[2-(6-ciano-5-metilpirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-piridazin-5-carboxamida;
 6-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida;
 7-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida;
 6-[[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida;
 7-[[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida;
 ácido 4-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]butanoico;
 ácido 5-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]pentanoico;
 ácido 6-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]hexanoico;
 ácido 7-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]heptanoico;
 7-[[2,3-difluoro-4-[2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida;
 ácido (2S)-2-[2-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etilamino]butanodioico;
 ácido 3-[2-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etilamino]pentanodioico;
 6-(2,3-difluoro-4-(2-(metil(oxetan-3-il)amino)etoxi)encil)-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil)-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida;
 7-[[2,3-difluoro-4-[2-[metil(oxetan-3-il)amino]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida;

7-(2,3-difluoro-4-(2-(metil(oxetan-3-il)amino)etoxi)bencil)-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida;
 7-(4-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropoxi)-2,3-difluorobencil)-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida;
 6-[[2,3-difluoro-4-[1-(2-metoxietil)azetidín-3-il]oxifenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida;
 7-[[2,3-difluoro-4-[4-[metil-[(2S, 3R, 4R, 5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino]-4-oxobutoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida;
 7-[[2,3-difluoro-4-[2-[2-[metil-[(2S, 3R, 4R, 5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino]etoxi]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida;
 7-[[2,3-difluoro-4-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietil(metil)amino)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida;
 ácido 2-[2-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etilamino]etanosulfónico; y
 ácido 2-[2-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etilamino]etanosulfónico
 o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.

(1-50) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-49) o la sal del mismo, o el solvato del compuesto o la sal para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad seleccionada entre la hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal crónica.

(1-51) Un inhibidor de NaPi-IIb que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-49) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.

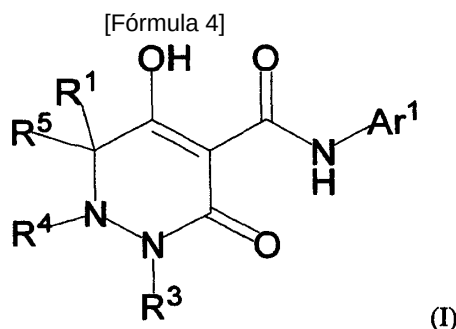
(1-52) Un inhibidor de PiT-1 que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-49) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.

(1-53) Un inhibidor de PiT-2 que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-49) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.

(1-54) Un agente preventivo y/o terapéutico para una enfermedad seleccionada entre hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal crónica, el agente comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1-1) a (1-49) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal como ingrediente activo.

En la presente memoria se describen también los siguientes compuestos (2-1) a (2-26):

(2-1) Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal:



en donde R¹, R⁴ y R⁵ se definen como en cualquiera de los siguientes apartados (1) a (3):

(1) R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀;

R⁴ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_f, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_g, (alquil C₁-C₆)carbonilo, (aril C₆-C₁₀)carbonilo, un grupo -C(O)NR³⁷R³⁸, cicloalquilo C₃-C₇, o heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros; y

R⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

(2) R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo carbocíclico saturado C₃-C₆; y

R⁴ se define como antes; y

(3) R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀ lineal;

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están anclados forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros, en donde el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R²;

R³ es alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Rh o alquilo C₁-C₄ sustituido con Re;

R³⁷ y R³⁸ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₃;

cada R² se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₅ y un átomo de halógeno; y/o

dos o más sustituyentes R² en el anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros juntos pueden formar alquileo C₁-C₅ que conecta los átomos del anillo a los que están anclados;

cada Rh se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, y un grupo -(O(CH₂)_a)_b-alcoxi C₁-C₄ (en donde a es un número entero seleccionado entre 2 a 4, y b es un número entero seleccionado entre 1 y 4);

Re es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra;

cada Rf se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, carboxi, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, alcoxi C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Rg;

cada Rg se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquínilo C₂-C₆ y alcoxi C₁-C₆, en donde los grupos alquilo, alquínilo y alcoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y ciano;

cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alquénilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁵, alquínilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹², y (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³;

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxi, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH (en donde o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4), cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y un grupo -NR³⁹R⁴⁰, en donde el grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₄ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo);

Ar¹ es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de los grupos arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rb, Rc y Rd;

Rb, Rc y Rd se seleccionan cada uno independientemente entre alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo -SF₅, ciano, hidroxilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴ y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴;

cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, oxo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, un grupo -NR²⁷R²⁸, un grupo -SO₂NR³⁵R³⁶, (alquil C₁-C₄)tio y heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;

R²⁷ y R²⁸ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con (alcoxi C₁-C₄)carbonilo;

R³⁵ y R³⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₄; y

R³⁹ y R⁴⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆.

(2-2) El compuesto de acuerdo con el apartado (2-1) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Rb es alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄ o un átomo de halógeno;

Rc es un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o un grupo -SF₅; y

Rd es ciano, hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴.

(2-3) El compuesto de acuerdo con los apartados (2-1) o (2-2) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, nitro, ciano, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹², y (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre carboxi, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, y un grupo -(O(CH₂)_p)_p-OH;

cada R¹¹ se selecciona independientemente entre hidroxilo, carboxi, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo -(O(CH₂)_p)_p-OH y cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

cada R¹² se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros y un grupo -NR³⁹R⁴⁰;

R¹³ es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; y

o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4.

(2-4) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-1) a (2-3) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, (carboxi)alquilo C₁-C₈, (morfolino)alquilo C₁-C₄, (oxetanil)alquilo C₁-C₄, [HO-((CH₂)_pO)]_palquilo C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de halógeno, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, ((alcoxi C₁-C₃)carbonil)alcoxi C₁-C₃, (morfolino)alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, (oxacicloalquilo de 3 a 6 miembros)alcoxi C₁-C₄ (piridinil)alcoxi C₁-C₄(pirimidinil)alcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (carboxi)alquinilo C₂-C₆, (morfolino)alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, (oxacicloalquilo de 3 a 6 miembros)alquinilo C₂-C₆, (pirrolidin)alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, [HO-((CH₂)_pO)]_palquinilo C₂-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (cicloalquil C₃-C₆)alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, (morfolino)(alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, y oxacicloalquilo de 3 a 6 miembros.

(2-5) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-1) a (2-4) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, (carboxi)alquilo C₁-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, (morfolino)alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (carboxi)alquinilo C₂-C₆, (morfolino)alquinilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, [HO-((CH₂)_pO)]_palquinilo C₂-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquinilo C₂-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, y (alcoxi C₁-C₃)carbonilo.

(2-6) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-1) a (2-5) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R³ es metilo sustituido con Re.

(2-7) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-1) a (2-6) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R³ es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra en el anillo de benceno.

(2-8) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-1) a (2-7) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R³ es bencilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes Ra en el anillo de benceno.

(2-9) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-1), (2-4) y (2-6) a (2-8) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes Ra;

los uno a tres sustituyentes Ra son un sustituyente seleccionado entre Ri, Rj y Rk, dos sustituyentes seleccionados entre combinaciones de Ri y Rj, Ri y Rk, y Rj y Rk, o tres sustituyentes Ri, Rj y Rk;

Ri es un átomo de halógeno o alcoxi C₁-C₃;

Rj es un átomo de halógeno, nitro o ciano; y

Rk es hidroxilo, un átomo de halógeno, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alquenilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁵, alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹²o (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³.

(2-10) El compuesto de acuerdo con el apartado (2-9) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R_k es hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, (carboxi)alquilo C₁-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, (morfolino)alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (carboxi) alquinilo C₂-C₈, (morfolino)alquinilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, [HO-((CH₂)₆O)_p]alquinilo C₂-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquinilo C₂-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o (alcoxi C₁-C₃)carbonilo.

(2-11) El compuesto de acuerdo con el apartado (2-1) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R¹, R⁴ y R⁵ se definen como en los siguientes apartados (1) o (2):

(1) R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁴ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^f, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^g, (alquil C₁-C₆)carbonilo, (aril C₆-C₁₀)carbonilo, -C(O)NR³⁷R³⁸, cicloalquilo C₃-C₇, o heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros; y R⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o

(2) R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo carbocíclico saturado C₃-C₆; y

R⁴ se define como antes;

R³ es alquilo C₁-C₄ sustituido con R^e;

R^e es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^a;

cada R^a se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹²;

R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes y un grupo -NR³⁹R⁴⁰, en donde los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente entre oxo, un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₄ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo);

Ar¹ es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de los grupos arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^b, R^c y R^d;

R^b, R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴ y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴; y

cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, un grupo -SO₂NR³⁵R³⁶, y (alquil C₁-C₄)tio.

(2-12) El compuesto de acuerdo con el apartado (2-11) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

(2-13) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-1) y (2-11) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R¹, R⁴ y R⁵ se definen como en los siguientes apartados (1) o (2):

(1) R¹ es alquilo C₁-C₆;

R⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o fenilo; y

R⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o

(2) R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo carbocíclico saturado C₃-C₆; y

R⁴ se define como antes;

R³ es alquilo C₁-C₄ sustituido con Re;

Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra;

cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R¹¹, y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R¹²;

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros y -NR³⁹R⁴⁰;

Ar¹ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rb, Rc y Rd;

Rb, Rc y Rd se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴ y heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴; y

cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, un grupo -SO₂NR³⁵R³⁶ (en donde R³⁵ y R³⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁-C₄) y (alquil C₁-C₄)tio.

(2-14) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-11) a (2-13) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Rb es un átomo de halógeno;

Rc es un átomo de halógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

Rd es un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴.

(2-15) El compuesto de acuerdo con el apartado (2-13) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra;

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre morfolinilo y un grupo -NR³⁹R⁴⁰;

R⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o fenilo;

Ar¹ es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde los grupos fenilo, piridinilo y pirimidinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rb, Rc y Rd;

Rb es un átomo de halógeno;

Rc es un átomo de halógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

Rd es un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde los grupos fenilo, piridinilo y pirimidinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R¹⁴.

(2-16) El compuesto de acuerdo con el apartado (2-15) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre morfolinilo y [N-((metoxi)etil)-N-(metil)amino].

(2-17) El compuesto de acuerdo con el apartado (2-11) o (2-12) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre morfolinilo, tiomorfolinilo, azetidino, pirrolidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonanilo, piperazinilo, piperidilo y [N-((metoxi)etil)-N-(metil)amino].

(2-18) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-1) a (2-17) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R¹, R⁴ y R⁵ se definen como en cualquiera de los siguientes apartados (1) a (3):

(1) R¹ es un átomo de hidrógeno y R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁-C₆;

(2) R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo carbocíclico saturado C₃-C₅ y R⁴ es alquilo C₁-C₆; y

(3) R¹ es alquilo C₁-C₆ lineal y

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo de pirrolidina;

R³ es bencilo sustituido con uno o más sustituyentes Ra en el anillo de benceno;

cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, (morfolino)alcoxi C₂-C₆, (morfolino)alquilo C₁-C₆, (carboxi)alquinilo C₂-C₆, (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, y [N-((metoxi)etil)-N-(metil)amino]etoxi;

Ar¹ es fenilo o pirimidilo, en donde cada uno de estos grupos está sustituido con uno a tres grupos, cada uno seleccionado independientemente entre un átomo de halógeno, trifluorometilo, piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴ y pirimidilo sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴; y cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre metilo, ciano, trifluorometilo y metiltio.

(2-19) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-1) a (2-18) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde Ar¹ es 4-(trifluorometil)-2-(6-metiltiopiridin-3-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(4-trifluorometilpirimidin-5-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(6-trifluorometilpirimidin-4-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(6-ciano-5-metilpirimidin-4-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(2-cianopiridin-4-il)fenilo, 4-cloro-2-(6-metiltiopiridin-3-il)fenilo, 4-cloro-2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)fenilo, 4-cloro-2-(4-trifluorometilpirimidin-5-il)fenilo, 4-cloro-2-(6-ciano-5-metilpirimidin-4-il)fenilo, 4-cloro-2-(6-trifluorometilpirimidin-4-il)fenilo o 4-cloro-2-(2-cianopiridin-4-il)fenilo.

(2-20) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-1) a (2-19) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo carbocíclico saturado C₃-C₆;

R⁴ es alquilo C₁-C₄;

R³ es alquilo C₁-C₄ sustituido con Re;

Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra;

cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno y alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹²;

cada R¹² se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros y un grupo

-NR³⁹R⁴⁰;

R³⁹ y R⁴⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄;

Ar¹ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rb, Rc y Rd;

Rb, Rc y Rd se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴; y

cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y (alquil C₁-C₄)tio.

(2-21) El compuesto de acuerdo con el apartado (2-20) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Rb es un átomo de halógeno;

Rc es un átomo de halógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

Rd se selecciona entre un átomo de halógeno y un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴.

(2-22) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-1), (2-20) y (2-21) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes Ra;

los uno a tres sustituyentes Ra son un sustituyente seleccionado entre Ri, Rj y Rk, dos sustituyentes seleccionados entre combinaciones de Ri y Rj, Ri y Rk, y Rj y Rk, o tres sustituyentes Ri, Rj y Rk;

Ri y Rj son cada uno independientemente un átomo de halógeno; y

Rk es alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹².

(2-23) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-20) a (2-22) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R³ es bencilo, en donde el grupo bencilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes Ra.

(2-24) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-20) a (2-23) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

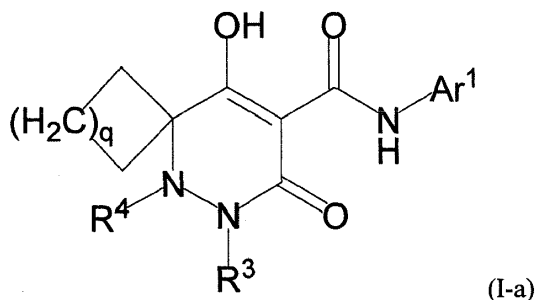
Ar¹ es fenilo o piridinilo;

Rd es piridinilo o pirimidinilo; y

R¹² es morfolinilo o [N-((metoxi)etil)-N-(metil)amino].

(2-25) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-1) a (2-24) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde el compuesto está representado por la fórmula I-a:

[Fórmula 5]



5 en donde q es un número entero seleccionado entre 0 y 3, y R³, R⁴ y Ar¹ se definen como antes en cualquiera de los apartados (2-1) a (2-24).

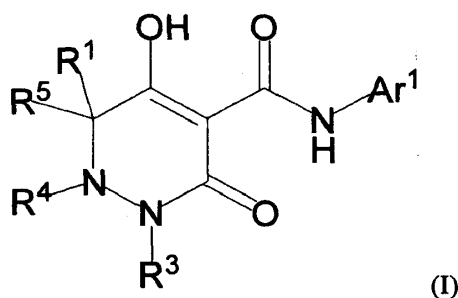
(2-26) Un compuesto seleccionado entre:

- 10 (4aR)-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 (4aR)-N-[2-(6-ciano-5-metilpirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 (4aR)-N-[2-(2-cianopiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 15 ácido 6-[4-[[[(4aR)-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-3-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoilo]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenil]hex-5-inoico;
 (4aR)-1-[[2,3-difluoro-4-(3-morfolin-4-ilprop-1-inil)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 (4aR)-1-[[4-[3-[(2R)-2,3-dihidroxiopropoxi]propoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 20 (4aR)-1-[[4-[4-[(2R)-2,3-dihidroxiopropoxi]butoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 (4aR)-1-[[4-[6-[(2R)-2,3-dihidroxiopropoxi]hexoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[2-(trifluorometil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 25 (4aR)-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 (4aR)-1-[[2,3-difluoro-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 30 (4aR)-N-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-1-[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida;
 (3S)-3-terc-butil-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-3H-piridazin-5-carboxamida;
 (3S)-3-terc-butil-N-[4-cloro-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-piridazin-5-carboxamida;
 35 (3S)-3-terc-butil-N-[4-cloro-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-piridazin-5-carboxamida;
 (3S)-3-terc-butil-N-[4-cloro-2-(6-metilsulfanilpiridin-3-il)fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-piridazin-5-carboxamida;
 40 (3S)-3-terc-butil-N-[2-(6-ciano-5-metilpirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-piridazin-5-carboxamida;
 6-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida;
 7-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida;
 45 6-[[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida; y
 7-[[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida
 50 o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.

En la presente memoria se describen también los siguientes compuestos (3-1) a (3-13):

(3-1) Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo o un solvato del compuesto o la sal:

[Fórmula 6]



5

en donde

10

R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀;

R⁴ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_f, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_g, (alquil C₁-C₆)carbonilo, (aril C₆-C₁₀)carbonilo, -C(O)NR³⁷R³⁸, cicloalquilo C₃-C₇, o heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros;

R⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o

R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados pueden formar un anillo carbocíclico saturado C₃-C₆; o

15

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están anclados pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros, en donde el anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R²;

R³ es alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_h o alquilo C₁-C₄ sustituido con R_e;

20

R³⁷ y R³⁸ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₃;

cada R² se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₅ y un átomo de halógeno; y/o

dos o más sustituyentes R² en el anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros juntos pueden formar alquileo C₁-C₅ que conecta los átomos del anillo a los que están anclados;

25

cada R_h se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, y -(O(CH₂)_a)_b-alcoxi C₁-C₄ (en donde a es un número entero seleccionado entre 2 a 4, y b es un número entero seleccionado entre 1 y 4);

R_e es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_a o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_a;

30

cada R_f se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, alcoxi C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_g;

cada R_g se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alcoxi C₁-C₆, en donde los grupos alquilo, alquinilo y alcoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y ciano;

35

cada R_a se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁵, alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹², y (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³;

40

los sustituyentes R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH (en donde o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4), cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, un halógeno átomo y alquilo C₁-C₄ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo);

45

Ar¹ es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de los grupos arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R_b, R_c y R_d;

50

R_b, R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente entre alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo -SF₅, ciano, hidroxilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴ y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

R¹⁴;

cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, oxo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, -NR²⁷R²⁸, -SO₂NR³⁵R³⁶, (alquil C₁-C₄)tio y heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;

R²⁷ y R²⁸ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con (alcoxi C₁-C₄)carbonilo; y

R³⁵ y R³⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₄.

(3-2) El compuesto de acuerdo con el apartado (3-1) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R¹ es alquilo C₁-C₁₀

(3-3) El compuesto de acuerdo con los apartados (3-1) o (3-2) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Rb es alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄ o un átomo de halógeno;

Rc es un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o un grupo -SF₅; y

Rd se selecciona entre ciano, hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴.

(3-4) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (3-1) a (3-3) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, nitro, ciano, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alquilino C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹², y (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre carboxi, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, y un grupo -(O(CH₂)_p)_p-OH;

cada R¹¹ se selecciona independientemente entre hidroxilo, carboxi, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo -(O(CH₂)_p)_p-OH y cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

cada R¹² se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

cada R¹³ se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; y o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4.

(3-5) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (3-1) a (3-4) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R¹ se selecciona entre alquilo C₁-C₄;

R³ se selecciona entre alquilo C₁-C₄ sustituido con Re;

Re se selecciona entre arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra;

cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R¹²;

R⁴ se selecciona entre alquilo C₁-C₄;

R⁵ se selecciona entre alquilo C₁-C₄; o

de R¹, R⁴ y R⁵, R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo carbocíclico saturado C₃-C₆, o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros;

Ar¹ es arilo C₆-C₁₀, en donde el grupo arilo está sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre Rc y Rd;

Rc es un átomo de halógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

Rd es heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₄ y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴;

R¹² es heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros; y

R¹⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

(3-6) El compuesto de acuerdo con los apartados (3-1) o (3-2) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R³ es alquilo C₁-C₄ sustituido con Re;

Re es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra;

cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alquilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹²;

R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en donde los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente entre oxo, un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₄ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo);

R⁴ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^f, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^g, (alquil C₁-C₆)carbonilo, (aril C₆-C₁₀)carbonilo, -C(O)NR³⁷R³⁸, cicloalquilo C₃-C₇, o heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros;

R⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o

R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados pueden formar un anillo carbocíclico saturado C₃-C₆;

Ar¹ es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de los grupos arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^b, R^c y R^d;

R^b, R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴ y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴; y

cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, -SO₂NR³⁵R³⁶, y (alquil C₁-C₄)tio.

(3-7) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (3-1), (3-2) y (3-6) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R¹ es alquilo C₁-C₆;

R³ es alquilo C₁-C₄ sustituido con Re;

Re es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra;

cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R¹¹, y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R¹²;

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;

R⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o arilo C₆-C₁₀;

R⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o

R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados pueden formar un anillo carbocíclico saturado C₃-C₆;

Ar¹ es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de los grupos arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^b, R^c y R^d;

R^b, R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴ y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴; y

cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, -SO₂NR³⁵R³⁶ (en donde R³⁵ y R³⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁-C₄) y (alquil C₁-C₄)tio.

(3-8) El compuesto de acuerdo con el apartado (3-7) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R^b es un átomo de halógeno;

R^c es un átomo de halógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

R^d es un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴.

(3-9) El compuesto de acuerdo con (3-7) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra;

R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente morfolinilo;

R⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o fenilo;

Ar¹ es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde los grupos fenilo, piridinilo y pirimidinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rb, Rc y Rd;

Rb es un átomo de halógeno;

Rc es un átomo de halógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

Rd es un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde los grupos fenilo, piridinilo y pirimidinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R¹⁴.

(3-10) El compuesto de acuerdo con los apartados (3-6) o (3-7) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre morfolinilo, tiomorfolinilo, azetidino, pirrolidinilo, 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo [3,3,1] nonanilo, piperazinilo y piperidilo.

(3-11) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (3-1) a (3-10) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R³ es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra en el anillo de benceno.

(3-12) El compuesto de acuerdo con el apartado (3-1) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R¹ es alquilo C₁-C₆ y R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo de pirrolidina; o

R¹ es un átomo de hidrógeno y R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁-C₆; o

R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo carbocíclico saturado C₃-C₅ y R⁴ es alquilo C₁-C₆;

R³ es bencilo sustituido con uno o más sustituyentes Ra en el anillo de benceno;

cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, (morfolino)alcoxi C₂-C₆, (morfolino)alquilo C₁-C₆, (carboxi)alquinilo C₂-C₆ y (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

Ar¹ es fenilo o pirimidilo, en donde cada uno de estos grupos está sustituido con uno a tres grupos, cada uno seleccionado independientemente entre un átomo de halógeno, trifluorometilo, piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴ y pirimidilo sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴; y cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre metilo, ciano, trifluorometilo y metilitio.

(3-13) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (3-1) a (3-11) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde Ar¹ es 4-(trifluorometil)-2-(6-metiltiopiridin-3-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(4-trifluorometilpirimidin-5-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(6-trifluorometilpirimidin-4-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(6-ciano-5-metilpirimidin-4-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(2-cianopiridin-4-il)fenilo, 4-cloro-2-(6-metiltiopiridin-3-il)fenilo, 4-cloro-2-(6-trifluorometilpiridin-3-ilo)fenilo, 4-cloro-2-(4-trifluorometilpirimidin-5-il)fenilo, 4-cloro-2-(6-ciano-5-metilpirimidin-4-il)fenilo, 4-cloro-2-(6-trifluorometilpirimidin-4-il)fenilo o 4-cloro-2-(2-cianopiridin-4-il)fenilo.

Un aspecto alternativo de la presente invención proporciona un fármaco que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-1) a (2-26) y (3-1) a (3-13) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.

Un aspecto alternativo adicional de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-1) a (2-26) y (3-1) a (3-13) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.

Un aspecto alternativo adicional de la presente invención proporciona el compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-1) a (2-26) y (3-1) a (3-13) o la sal del mismo, o el solvato del compuesto o la sal para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad seleccionada entre hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal crónica.

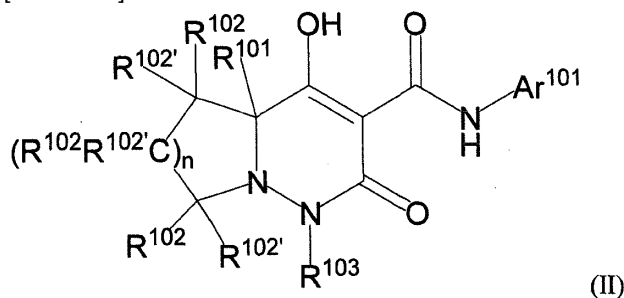
Un aspecto alternativo adicional de la presente invención proporciona un inhibidor de NaPi-IIb que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-1) a (2-26) y (3-1) a (3-13) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.

Un aspecto alternativo adicional de la presente invención proporciona un agente preventivo y/o terapéutico para una enfermedad seleccionada entre hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal crónica, comprendiendo el agente un compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (2-1) a (2-26) y (3-1) a (3-13) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal como ingrediente activo.

En la presente memoria se describe adicionalmente un compuesto representado por la fórmula (I) en donde R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están anclados forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros, se proporciona el siguiente compuesto (4-1):

(4-1) Un compuesto representado por la fórmula (II) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal:

[Fórmula 7]



en donde R^{101} se selecciona entre un átomo de hidrógeno y alquilo C_1 - C_{10} lineal;
 los R^{102} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, alquilo C_1 - C_5 y un átomo de halógeno; o
 dos radicales R^{102} unidos a diferentes átomos de carbono juntos pueden formar alqueno C_1 - C_5 que conecta los átomos de carbono;
 los $R^{102'}$ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, alquilo C_1 - C_5 y un átomo de halógeno;
 n es un número entero seleccionado entre 1 y 4;
 R^{103} es alquilo C_1 - C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_w o alquilo C_1 - C_4 sustituido con uno o más sustituyentes R_x ;
 cada R_w se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, (alcoxi C_1 - C_4)carbonilo, y un grupo $-(O(CH_2)_a)_b$ -alcoxi C_1 - C_4 (en donde a es un número entero seleccionado entre 2 a 4, y b es un número entero seleccionado entre 1 y 4);
 cada R_x se selecciona independientemente entre arilo C_6 - C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_y y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_y ;
 cada R_y se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, (alcoxi C_1 - C_4)carbonilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, alquilo C_1 - C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{110} , alqueno C_2 - C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{115} , alquilo C_2 - C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{111} , alcoxi C_1 - C_8 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{112} , y (alquil C_1 - C_4)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{113} ;
 R^{110} , R^{111} , R^{112} , R^{113} y R^{115} se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxi, alcoxi C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C_1 - C_4)carbonilo, un grupo $-(O(CH_2)_o)_p$ -OH (en donde o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4), cicloalquilo C_3 - C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo y heteroarilo de 5 a 10 miembros;
 Ar^{101} es arilo C_6 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el arilo C_6 - C_{10} y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rz^1 , Rz^2 y Rz^3 ;
 Rz^1 , Rz^2 y Rz^3 se seleccionan cada uno independientemente entre alcoxi C_1 - C_5 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1 - C_4 , un átomo de halógeno, alquilo C_1 - C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo $-SF_5$, ciano, hidroxilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{114} , arilo C_6 - C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{114} y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{114} ; y
 cada R^{114} se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, (alcoxi C_1 - C_6)carbonilo, un grupo $-NR^{127}R^{128}$ (en donde R^{127} y R^{128} se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con (alcoxi C_1 - C_4)carbonilo, un grupo $-SO_2NR^{135}R^{136}$ (en donde R^{135} y R^{136} se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C_1 - C_4), (alquil C_1 - C_4)tio y heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros.

En la presente memoria se describen los siguientes compuestos (4-2) a (4-12) representados por la fórmula (II).

(4-2) El compuesto de acuerdo con el apartado (4-1) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la

sal, en donde

Rz¹ es alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄ o un átomo de halógeno;

Rz² es un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y un grupo -SF₅; y

Rz³ es ciano, hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹⁴, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹⁴, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹⁴.

(4-3) El compuesto de acuerdo con los apartados (4-1) o (4-2) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde Rz³ es ciano, hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes R¹¹⁴.

(4-4) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-3) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R¹⁰¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal;

R¹⁰² puede ser igual o diferente y se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₃ y un átomo de halógeno;

R¹⁰² puede ser igual o diferente y se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₃ y un átomo de halógeno;

n es un número entero seleccionado entre 1 y 3;

Rx se selecciona independientemente entre arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ry y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ry;

Ry se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹⁰, alquilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹², y (alquil C₁-C₃)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹³;

R¹¹⁰ se selecciona independientemente entre carboxilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, y un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH (en donde o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4);

R¹¹¹ se selecciona independientemente entre hidroxilo, carboxilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH (en donde o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4), y cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

R¹¹² se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

R¹¹³ se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;

Rz¹ se selecciona entre forma opcional C₁₋₃ C sustituido con alcoxi₁₋₄ alcoxi y un átomo de halógeno; y

R¹¹⁴ se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, un grupo -NR¹²⁷R¹²⁸ (en donde R¹²⁷ y R¹²⁸ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, un grupo -SO₂NR¹³⁵R¹³⁶ (en donde R¹³⁵ y R¹³⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₃), (alquil C₁-C₃)tio y heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros.

(4-5) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-4) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde Rx es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ry.

(4-6) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-5) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Ar¹⁰¹ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con Rz¹, Rz² y/o Rz³;

Rz¹ es un átomo de halógeno u alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₃;

Rz² es un átomo de halógeno o alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

Rz³ es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹⁴,

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{114} , o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{114} .

(4-7) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-6) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Ar^{101} es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde cada uno de los grupos arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rz^1 , Rz^2 y Rz^3 ;

Rz^1 es un átomo de halógeno;

Rz^2 se selecciona entre un átomo de halógeno, alquilo C_1 - C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y un grupo $-SF_5$; y

Rz^3 es ciano, hidroxilo o un átomo de halógeno.

(4-8) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-7) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde Rz^3 es fenilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo o quinolinilo, en donde cada uno de estos grupos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{114} .

(4-9) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-8) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde cada R^{114} se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, (alcoxi C_1 - C_6)carbonilo, un grupo $-NR^{127}R^{128}$ (cada R^{127} y R^{128} se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno, y alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con (alcoxi C_1 - C_4)carbonilo), un grupo $-SO_2NR^{135}R^{136}$ (cada R^{135} y R^{136} se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno, y alquilo C_1 - C_4) y (alquil C_1 - C_4)tio

(4-10) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-9) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R^{101} es alquilo C_1 - C_6 lineal

(4-11) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-10) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R^{102} y $R^{102'}$ son un átomo de hidrógeno

(4-12) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-11) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R^{101} es alquilo C_1 - C_6 lineal;

R^{102} y $R^{102'}$ son un átomo de hidrógeno;

R^{103} es alquilo C_1 - C_{10} opcionalmente sustituido con Rx ;

Rx es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ry ;

cada Ry se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno y alcoxi C_1 - C_8 opcionalmente sustituido con R^{112} ;

R^{112} es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros;

Ar^{101} es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rz^1Rz^2 y Rz^3 ;

Rz^1 es alcoxi C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1 - C_3 o un átomo de halógeno;

Rz^2 es un átomo de halógeno o alquilo C_1 - C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

Rz^3 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{114} ; y cada R^{114} se selecciona independientemente entre alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

(4-13) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-12) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde Rz^3 está sustituido con uno o dos sustituyentes R^{114} .

(4-14) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-13) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R^{110} , R^{111} , R^{112} , R^{113} y R^{115} se seleccionan cada uno independientemente entre tetrahidrofurano, pirrolidinilo, morfolinilo, ciclopentilo y piridinilo.

(4-15) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-14) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R^{103} es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ry en el anillo de benceno.

(4-16) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-15) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R^{103} es bencilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes Ry en el anillo de benceno.

(4-17) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-16) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde los uno a tres sustituyentes Ry son un sustituyente seleccionado entre Ri' , Rj' y Rk' , dos sustituyentes seleccionados entre las combinaciones de Ri' y Rj' , Ri' y Rk' , y Rj' y Rk' , o tres sustituyentes Ri' , Rj' y Rk' ;

Ri' es un átomo de halógeno o alcoxi C_1 - C_3 ;

Rj' es un átomo de halógeno, nitro o ciano; y

Rk' es hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C_1 - C_6 , (carboxi)alquilo C_1 - C_8 , (morfolino)alquilo C_1 - C_4 , (alcoxi C_1 - C_6)alquilo C_1 - C_8 (el alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), (heterocicloalquilo de 5 a 6

miembros)alcoxi C₁-C₆, [HO-((CH₂)_pO)_p]alquilo C₁-C₆, (carboxi)alquinilo C₂-C₆, (heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros)alquinilo C₂-C₆ (el radical heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con oxo), alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, ((alcoxi C₁-C₃)carbonil)alcoxi C₁-C₃ (piridinil)alcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₈ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), C opcionalmente sustituido con hidroxil₂₋₈ alquinilo, (cicloalquil C₃-C₆)alquinilo C₂-C₆ (el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo), [HO-((CH₂)_oO)_p]alquinilo C₂-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquinilo C₂-C₈ (el alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), (morfolino)(alquil C₁-C₄)tio, oxacicloalquilo de 3 a 6 miembros, o (alcoxi C₁-C₃)carbonilo.

10 En la presente memoria se describen los siguientes compuestos (5-1) a (5-12) representados por la fórmula (I):

(5-1) El compuesto de acuerdo con los apartados (1-1), (2-1) o (3-1) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

15 R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀ lineal; y
R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están anclados forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros, en donde el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R².

20 (5-2) El compuesto de acuerdo con el apartado (5-1) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Rb es alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄ o un átomo de halógeno; y/o
Rc es un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
25 o un grupo -SF₅; y/o
Rd es ciano, hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴.

30 (5-3) El compuesto de acuerdo con los apartados (5-1) o (5-2) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal;
35 R² puede ser igual o diferente y se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁-C₃ y un átomo de halógeno;
Re es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra;
cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹², y (alquil C₁-C₃)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³;
40 cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre carboxilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, y un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH (en donde o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4);
cada R¹¹ se selecciona independientemente entre hidroxilo, carboxi, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH (en donde o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4), y cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo;
45 cada R¹² se selecciona entre un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros;
50 cada R¹³ se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;
Rb es alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₃ o un átomo de halógeno; y
cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, un grupo -NR²⁷R²⁸ (en donde R²⁷ y R²⁸ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, un grupo -SO₂NR³⁵R³⁶ (en donde R³⁵ y R³⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₃), (alquil C₁-C₃)tio y heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros.

(5-4) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (5-1) a (5-3) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde Re se selecciona entre arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra.

(5-5) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (5-1) a (5-4) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Ar¹ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con Rb, Rc y/o Rd;

Rb es un átomo de halógeno u alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₃; y/o

Rc es un átomo de halógeno o alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y/o

Rd es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴.

(5-6) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (5-1) a (5-5) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Ar¹ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rb, Rc y Rd;

Rb es un átomo de halógeno;

Rc es un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o un grupo -SF₅; y

Rd es ciano, hidroxilo o un átomo de halógeno.

(5-7) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (5-1) a (5-6) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde Rd es fenilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo o quinolinilo, en donde cada uno de estos grupos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴.

(5-8) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (5-1) a (5-7) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R¹ es alquilo C₁-C₆ lineal.

(5-9) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (5-1) a (5-8) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R² es un átomo de hidrógeno.

(5-10) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (5-1) a (5-9) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R¹ es alquilo C₁-C₆ lineal;

R² es un átomo de hidrógeno;

R³ es alquilo C₁-C₄ sustituido con Re;

Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra;

cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno y alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con R¹²;

cada R¹² se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros;

Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rb, Rc y Rd;

Rb es alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₃ y un átomo de halógeno; y/o

Rc es un átomo de halógeno o alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y/o

Rd es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴; y

cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

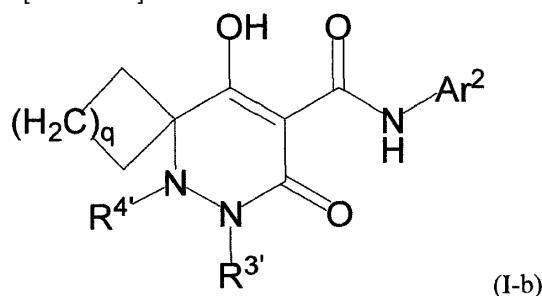
(5-11) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (5-1) a (5-10) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre tetrahidrofurano, pirrolidinilo, morfolinilo, ciclopentilo y piridinilo.

(5-12) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (5-1) a (5-11) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R³ es bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra en el anillo de benceno.

Una realización alternativa de la presente invención proporciona los siguientes compuestos (6-1) a (6-10) representados por la fórmula (I):

(6-1) Un compuesto representado por la fórmula I-b o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal:

[Fórmula 8]



en donde

- 5 $R^{4'}$ se selecciona entre alquilo C_1-C_4 ;
 q es un número entero seleccionado entre 0 y 3;
 $R^{3'}$ se selecciona entre alquilo C_1-C_4 sustituido con Re' ;
 Re' es arilo C_6-C_{10} , en donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes
10 seleccionados cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, alcoxi C_1-C_4 opcionalmente
sustituido con uno o más sustituyentes $R^{12'}$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros (el grupo
heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con alcoxi
 C_1-C_4), un grupo $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41'}R^{42'}$ (en donde $q1$ es un número entero seleccionado entre 1 y 4, y $q2$
es un número entero seleccionado entre 2 a 6), un grupo $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43'}R^{44'}$ (en donde $r1$ es un
número entero seleccionado entre 1 y 4, y $r2$ es un número entero seleccionado entre 1 y 4), un grupo
15 $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45'}-C(O)R^{46'}$ (en donde $s1$ y $s2$ son cada uno independientemente un número entero
seleccionado entre 2 a 4), un grupo $-C(O)NR^{47'}R^{48'}$, piridinilo, pirrolilo, un grupo $-NR^{49'}R^{50'}$, y un grupo
 $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51'}R^{52'}$ (en donde $r1$ es un número entero seleccionado entre 1 y 4, y $r2$ es un
número entero seleccionado entre 1 y 4);
cada $R^{12'}$ se selecciona independientemente entre (alcoxi C_1-C_4)alcoxi C_1-C_6 , heterocicloalquilo de 5 o 6
20 miembros y un grupo $-NR^{39'}R^{40'}$, en donde el grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros está
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, un átomo de halógeno,
alquilo C_1-C_4 (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo),
(alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_4 (en donde el radical alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos
25 hidroxilo), alcoxi C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 carbonilo, (alquil C_1-C_4)tio, morfolino, (alquil C_1-C_3)sulfonilo y
 $-C(O)NR^{13'}R^{14'}$;
 $R^{39'}$ se selecciona entre un hidrógeno y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_6 ;
 $R^{40'}$ se selecciona independientemente entre un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente
sustituido con alcoxi C_1-C_6 , ((alcoxi C_1-C_4)carbonil)alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con hidroxilo, un
30 grupo $-(CH_2)_u-NR^{55'}R^{56'}$ (en donde u es un número entero seleccionado entre 1 y 4), un grupo
 $-CH((CH_2)_{v1}COOR^{57'})-(CH_2)_{v2}-COOR^{57'}$ (en donde $v1$ es un número entero seleccionado entre 0 y 2, y $v2$
es un número entero seleccionado entre 1 y 3), un grupo $-(CH_2)_w-SO_3H$ (en donde w es un número entero
seleccionado entre 1 y 4), un grupo $-(CH_2)_{x1}-CH(COOH)-(CH_2)_{x2}-SO_3H$ (en donde $x1$ es un número entero
seleccionado entre 0 y 2, y $x2$ es un número entero seleccionado entre 1 y 3), oxacicloalquilo de 3 a 6
35 miembros y un grupo $-(CH_2)_{t1}-O-(CH_2)_{t2}-C(O)NR^{58'}R^{59'}$ (en donde $t1$ y $t2$ son cada uno
independientemente un número entero seleccionado entre 1 y 3);
 $R^{41'}$ es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;
 $R^{42'}$ es alquilo C_1-C_8 sustituido con uno o más grupos hidroxilo o (alcoxi C_1-C_3)alquilo C_1-C_4 ;
 $R^{43'}$ es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;
 $R^{44'}$ es alquilo C_1-C_8 sustituido con uno o más grupos hidroxilo, en el que
40 $R^{43'}$ y $R^{44'}$ junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados pueden formar morfolino;
 $R^{45'}$ es un átomo de hidrógeno y alquilo C_1-C_3 ;
 $R^{46'}$ es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más grupos hidroxilo;
 $R^{47'}$ es alquilo C_1-C_3 ;
 $R^{48'}$ es (alcoxi C_1-C_3)alquilo C_1-C_4 ;
45 $R^{49'}$ es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;
 $R^{50'}$ es $-(CH_2)_z-NR^{60'}R^{61'}$ (z es un número entero seleccionado entre 1 y 4, $R^{60'}$ es un átomo de hidrógeno y
alquilo C_1-C_4 y $R^{61'}$ es (alcoxi C_1-C_3)alquilo C_1-C_4 o $R^{60'}$ y $R^{61'}$ junto con el átomo de nitrógeno al que están
anclados pueden formar morfolino);
 $R^{51'}$ es un átomo de hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ;
50 $R^{52'}$ es alquilo C_1-C_8 sustituido con uno o más grupos hidroxilo;
 $R^{53'}$ y $R^{54'}$ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ;
 $R^{55'}$ es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;
 $R^{56'}$ es (alquil C_1-C_4)carbonilo;
 $R^{57'}$ es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^{58'} es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R^{59'} es alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

Ar² es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde cada uno de los grupos arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rb', Rc' y Rd';

Rb', Rc' y Rd' se seleccionan cada uno independientemente entre alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{14'}; y cada R^{14'} se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y (alquil C₁-C₄)tio.

(6-2) El compuesto de acuerdo con el apartado (6-1) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R^{4'} es alquilo C₁-C₄;

q es un número entero seleccionado entre 0 y 3;

R^{3'} es alquilo C₁-C₄ sustituido con Re';

Re' es arilo C₆-C₁₀, en donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno y alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{12'};

cada R^{12'} se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros y un grupo

-NR^{39'}R^{40'};

R^{39'} y R^{40'} se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄;

Ar² es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rb', Rc' y Rd';

Rb', Rc' y Rd' se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{14'}; y

cada R^{14'} se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y (alquil C₁-C₄)tio.

(6-3) El compuesto de acuerdo con los apartados (6-1) o (6-2) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Rb' es un átomo de halógeno;

Rc' es un átomo de halógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

Rd' es un átomo de halógeno o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴.

(6-4) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (6-1) a (6-3) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R^{3'} es bencilo, en donde el fenilo en el grupo bencilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno y alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{12'}.

(6-5) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (6-1) a (6-4) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde Re' es fenilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno sustituyente seleccionado entre Ri', Rj' y Rk', dos sustituyentes seleccionados entre combinaciones de Ri' y Rj', Ri' y Rk', y Rj' y Rk', o tres sustituyentes Ri', Rj' y Rk';

Ri' y Rj' son cada uno independientemente un átomo de halógeno; y

Rk' es alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{12'}.

(6-6) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (6-1) a (6-5) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Ar² es fenilo o piridinilo;

Rd' es piridinilo o pirimidinilo; y

R^{12'} es morfolinilo o -NR^{39'}R^{40'}.

(6-7) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (6-1) a (6-6) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R^{12'} se selecciona entre morfolinilo, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino] y [N,N-di(alquil C₁-C₃)amino].

(6-8) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (6-1) a (6-3) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde Ra se selecciona entre un átomo de halógeno, (morfolino)alcoxi C₁-C₄, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄ y [N,N-di(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄.

(6-9) El compuesto de acuerdo con (6-5) o (6-6) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R_k se selecciona entre (morfolino)alcoxi C₁-C₄, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄ y [N,N-di(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄

(6-10) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (6-1) a (6-6) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R^{12'} es un grupo -NR³⁹R⁴⁰.

5 Un aspecto alternativo de la presente invención proporciona un fármaco que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-12), (5-1) a (5-12) y (6-1) a (6-10) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.

10 Un aspecto alternativo adicional de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-12), (5-1) a (5-12) y (6-1) a (6-10) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.

15 Un aspecto alternativo adicional de la presente invención proporciona el compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-12), (5-1) a (5-12) y (6-1) a (6-10) o la sal del mismo, o el solvato del compuesto o la sal para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal crónica.

20 Un aspecto alternativo adicional de la presente invención proporciona un inhibidor de NaPi-IIb que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-12), (5-1) a (5-12) y (6-1) a (6-10) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.

25 Un aspecto alternativo adicional de la presente invención proporciona un agente preventivo y/o terapéutico para una enfermedad seleccionada entre hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal crónica, comprendiendo el agente un compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (4-1) a (4-12), (5-1) a (5-12) y (6-1) a (6-10) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal como ingrediente activo.

Efectos ventajosos de la invención

30 El compuesto, la sal del mismo o el solvato del compuesto o la sal tiene un excelente efecto inhibidor de NaPi-IIb, efecto inhibidor de PiT-1 o efecto inhibidor de PiT-2, y es útil como agente de prevención y/o tratamiento para la hiperfosfatemia. Adicionalmente, el compuesto, la sal del mismo o el solvato del compuesto o la sal son útiles como agente de prevención y/o tratamiento para el hiperparatiroidismo secundario o la insuficiencia renal crónica.

35 Descripción de las realizaciones

A continuación, se describirá un compuesto de la presente invención o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, un método para producir el mismo, y un fármaco que contiene este compuesto.

40 Definición

45 En la presente invención, un "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares. En la presente invención, los ejemplos preferidos del átomo de halógeno utilizado como sustituyente para arilo, heteroarilo, etc. incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo. En la presente invención, los ejemplos preferidos del átomo de halógeno utilizado como sustituyente para alquilo o un grupo que contiene parcialmente alquilo (alcoxi, alquenilo, alquiltio, etc.) incluyen un átomo de flúor. Los ejemplos específicos de grupos que tienen el átomo de halógeno como sustituyente incluyen trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometoxi, pentafluoroetoxi, trifluorometiltio y pentafluoroetiltio.

50 En la presente invención, "alquilo C₁-C₃" se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo alifático saturado lineal y ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono por la pérdida de un átomo de hidrógeno arbitrario. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

55 En la presente invención, "alquilo C₁-C₄" se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo alifático saturado lineal y ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono por la pérdida de un átomo de hidrógeno arbitrario. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo y 1-metilpropilo.

60 En la presente invención, "alquilo C₁-C₅" se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo alifático saturado lineal y ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono por la pérdida de un átomo de hidrógeno arbitrario. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, 1-metilpropilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo y 1-etilpropilo.

En la presente invención, "alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo alifático

saturado lineal y ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono por la pérdida de un átomo de hidrógeno arbitrario. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, 1-metilpropilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 4-metilpentilo y 2-etilbutilo.

En la presente invención, "alquilo C₁-C₈" se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo alifático saturado lineal y ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono por la pérdida de un átomo de hidrógeno arbitrario. Los ejemplos específicos del mismo incluyen los grupos enumerados anteriormente en la definición de "alquilo C₁-C₆" así como n-heptilo, 5-metilhexilo, 1-propilbutilo, 2-etil-2-metilbutilo, n-octilo, 5-metilheptilo, 2,3-dimetilhexilo, 1-metil-1-propilbutilo y 2, 2-dietilbutilo.

En la presente invención, "alquilo C₁-C₁₀" se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo alifático saturado lineal y ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono por la pérdida de un átomo de hidrógeno arbitrario. Los ejemplos específicos del mismo incluyen los grupos enumerados anteriormente en la definición de "alquilo C₁-C₈" así como 7-metiloctilo, 5-etilheptilo, n-decilo, 8-metilnonilo, 5,5-dimetiloctilo y 4-etil-6-metilheptilo.

En la presente invención, "alquilo C₁-C₆ lineal" se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo alifático saturado lineal que tiene de 1 a 6 átomos de carbono por la pérdida de un átomo de hidrógeno arbitrario. "Alquilo C₁-C₆ lineal" significa específicamente metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

En la presente invención, "alquilo C₁-C₁₀ lineal" se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo alifático saturado lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono por la pérdida de un átomo de hidrógeno arbitrario. "Alquilo C₁-C₁₀ lineal" significa específicamente metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

En la presente invención, "morfolino" significa morfolin-4-ilo.

En la presente invención, "(morfolino)alquilo C₁-C₆" significa un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con morfolino. "alquilo C₁-C₆" se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen morfolinometilo, morfolinoetilo, morfolino-n-propilo, morfolinopropilo, morfolino-n-butilo, morfolinoisobutilo, morfolino-sec-butilo, morfolino-t-butilo, morfolino-1-metilpropilo, morfolino-n-pentilo, morfolinopentilo, morfolino-2-metilbutilo, morfolino-1,1-dimetilpropilo, morfolino-1-etilpropilo, morfolinohexilo, morfolino-4-metilpentilo y morfolino-2-etilbutilo. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen morfolinometilo.

En la presente invención, "(morfolino)alquilo C₁-C₄" significa un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido con morfolino. "alquilo C₁-C₄" se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen morfolinometilo, morfolinoetilo, morfolino-n-propilo, morfolinopropilo, morfolino-n-butilo, morfolinoisobutilo, morfolino-sec-butilo, morfolino-t-butilo y morfolino-1-metilpropilo. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen morfolinometilo.

En la presente invención, "(oxetanil)alquilo C₁-C₄" significa un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido con oxetanilo. "alquilo C₁-C₄" se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen oxetanilmetilo, oxetaniletilo, oxetanil-n-propilo, oxetanilisopropilo, oxetanil-n-butilo, oxetanilisobutilo, oxetanil-sec-butilo, oxetanil-t-butilo y oxetanil-1-metilpropilo. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen oxetanilmetilo.

En la presente invención, "(heterocicloalquil de 4 a 6 miembros)alquilo C₁-C₄" significa alquilo C₁-C₄ sustituido con heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros. "Alquilo C₁-C₄" se define como antes. "Heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado compuesto de 4 a 6 átomos que constituyen el anillo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N. "(Heterocicloalquil de 4 a 6 miembros)alquilo C₁-C₄" incluye "(morfolino)alquilo C₁-C₄" y "(oxetanil)alquilo C₁-C₄".

En la presente invención, "(carboxi)alquilo C₁-C₈" significa alquilo C₁-C₈ sustituido con carboxi. "Alquilo C₁-C₈" se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen carboxi-n-hexilo, carboxi-n-heptilo, carboxi-5-metilhexilo, carboxi-1-propilbutilo, carboxi-2-etil-2-metilbutilo, carboxi-n-octilo, carboxi-5-metilheptilo, carboxi-2,3-dimetilhexilo, carboxi-1-metil-1-propilbutilo y carboxi-2,2-dietilbutilo. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen carboxi-n-hexilo, carboxi-n-heptilo, y carboxi-n-octilo.

En la presente invención, "(alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₈" significa alquilo C₁-C₈ sustituido con alcoxi C₁-C₆. "Alcoxi C₁-C₆" y "alquilo C₁-C₈" se definen como antes y a continuación. Los ejemplos específicos del mismo incluyen etoxi-n-propilo, n-propoxi-n-propilo, n-butoxi-n-propilo, n-heptoxipropilo, n-propoxi-n-hexilo, n-butoxi -n-hexilo, n-propoxi-n-heptilo y n-butoxi-n-heptilo. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen n-propoxi-n-propilo y n-butoxi-n-heptilo.

En la presente invención, "(alcoxi C₁-C₃)alquilo C₁-C₄" significa alquilo C₁-C₄ sustituido con alcoxi C₁-C₃. "Alcoxi C₁-C₃" y "alquilo C₁-C₄" se definen como antes y a continuación. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, metoxi-n-propilo, etoxi-n-propilo, metoxi-n-butilo y etoxi-n-butilo.

En la presente invención, "(alcoxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₄" significa alquilo C₁-C₄ sustituido con alcoxi C₁-C₄. "Alcoxi C₁-C₄" y "alquilo C₁-C₄" se definen como antes y a continuación. Los ejemplos específicos del mismo incluyen los grupos enumerados anteriormente en la definición de "(alcoxi C₁-C₃)alquilo C₁-C₄" así como n-butoximetilo, n-butoxietilo, n-butoxi-n-propilo y n-butoxi-n-butilo.

En la presente invención, "(alcoxi C₁-C₃)alquilo C₁-C₆" significa alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₃. "Alcoxi C₁-C₃" y "alquilo C₁-C₆" se definen como antes y a continuación. Los ejemplos específicos del mismo incluyen los grupos enumerados anteriormente en las definiciones de "(alcoxi C₁-C₃)alquilo C₁-C₄" y "(alcoxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₄". Los ejemplos preferidos del mismo incluyen metoxi-n-propilo.

En la presente invención, "[HO-((CH₂)_oO)_p]alquilo C₁-C₆" se refiere a alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH. Alquilo C₁-C₆ se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen [HO-((CH₂)₂O)₃]propilo

En la presente invención, "alquileo C₁-C₅" se refiere a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo alifático saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono por la pérdida de dos átomos de hidrógeno arbitrarios. "Alquileo C₁-C₅" incluye "alquileo C₁-C₃". Los ejemplos específicos del mismo incluyen -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -C(CH₂CH₃)₂- y -CH(CH₂CH₂CH₃)-. Se prefiere -CH₂-.

En la presente invención, dos o más sustituyentes R² en un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros juntos pueden formar alquileo C₁-C₅ que conecta los átomos del anillo a los que están anclados. En este caso, el anillo heterocíclico saturado forma un anillo biciclo o un anillo triciclo y así sucesivamente.

En la presente invención, "alquinilo C₂-C₁₀" se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace (dos átomos de carbono SP adyacentes) por la pérdida de un átomo de hidrógeno arbitrario. Los ejemplos específicos del mismo incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-hexinilo, heptinilo, heptadiinilo, octinilo y octadiinilo.

En la presente invención, "alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido" significa alquinilo C₂-C₁₀ no sustituido descrito anteriormente o alquinilo C₂-C₁₀ en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por uno o varios sustituyentes predeterminados. Dos o más sustituyentes en este grupo pueden ser iguales o diferentes entre sí. Un átomo de carbono puede estar sustituido con una pluralidad de sustituyentes.

En la presente invención, "alquinilo C₂-C₆" se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace (dos átomos de carbono SP adyacentes) por la pérdida de un átomo de hidrógeno arbitrario. Los ejemplos específicos del mismo incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo y 1-hexinilo.

En la presente invención, "alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido" significa alquinilo C₂-C₁₀ no sustituido descrito anteriormente o alquinilo C₂-C₆ en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con sustituyentes predeterminados. Dos o más sustituyentes en este grupo pueden ser iguales o diferentes entre sí. Un átomo de carbono puede estar sustituido con una pluralidad de sustituyentes.

En la presente invención, "(carboxi)alquinilo C₂-C₆" significa alquinilo C₂-C₆ sustituido con carboxi. Alquinilo C₂-C₆ se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen carboxietinilo, carboxi-1-propinilo, carboxi-2-propinilo, carboxi-1-butinilo, carboxi-2-butinilo, carboxi-3-butinilo, carboxi-1-metil-2-propinilo, carboxi-1-pentinilo, carboxi-2-pentinilo, carboxi-3-pentinilo, carboxi-4-pentinilo, carboxi-1-metil-2-butinilo, carboxi-1-metil-3-butinilo, carboxi-2-metil-3-butinilo, carboxi-3-metil-1-butinilo, carboxi-1,1-dimetil-2-propinilo y carboxi-1-hexinilo. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen carboxi-1-pentinilo y carboxi-1-hexinilo.

En la presente invención, "(alcoxi C₁-C₆)alquinilo C₂-C₈" significa alquinilo C₂-C₈ sustituido con alcoxi C₁-C₆. Alcoxi C₁-C₆ y alquinilo C₂-C₈ se definen como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen etoxi-1-propinilo, propoxi-1-propinilo, butoxi-1-propinilo, propoxi-1-butinilo, propoxi-1-hexinilo, butoxi-1-hexinilo, propoxi-1-heptinilo y butoxi-1-heptinilo. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen etoxi-1-propinilo, propoxi-1-propinilo, butoxi-1-propinilo, propoxi-1-butinilo, propoxi-1-hexinilo y butoxi-1-heptinilo.

En la presente invención, "(morfolino)alquinilo C₂-C₆" significa alquinilo C₂-C₆ sustituido con morfolino. alquinilo C₂-C₆ se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen morfolinoetinilo, morfolino-1-propinilo, morfolino-2-propinilo, morfolino-1-butinilo, morfolino-2-butinilo, morfolino-3-butinilo, morfolino-1-pentinilo, morfolino-2-pentinilo,

morfolino- 3-pentinilo, morfolino-4-pentinilo y morfolino-1-hexinilo. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen morfolino-1-propinilo, morfolino-1-butinilo y morfolino-1-heptinilo.

En la presente invención, los ejemplos de "(morfolino)alquinilo C₂-C₆ sustituido con uno o varios grupos oxo" incluyen (morfolino)alquinilo C₂-C₆ sustituido con uno o dos grupos oxo. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen 3-(3-oxomorfolin-4-il)-1-propinilo y (1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-propinilo.

En la presente invención, "(oxacicloalquil de 3 a 6 miembros)alquinilo C₂-C₆" significa alquinilo C₂-C₆ sustituido con oxacicloalquilo de 3 a 6 miembros. Oxacicloalquilo de 3 a 6 miembros y alquinilo C₂-C₆ se definen como en la memoria descriptiva.

En la presente invención, "(oxetanil)alquinilo C₂-C₆" significa alquinilo C₂-C₆ sustituido con oxetanilo. alquinilo C₂-C₆ se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen oxetaniletinilo, oxetanil-1-propinilo, oxetanil-2-propinilo, oxetanil-1-butinilo, oxetanil-2-butinilo, oxetanil-3-butinilo, oxetanil-1-pentinilo, oxetanil-2-pentinilo, oxetanil-3-pentinilo, oxetanil-4-pentinilo y oxetanil-1-hexinilo. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen oxetanil-1-propinilo, oxetanil-1-butinilo y oxetanil-1-pentinilo.

En la presente invención, "(pirrolidin)alquinilo C₂-C₆" significa alquinilo C₂-C₆ sustituido con pirrolidino. Alquinilo C₂-C₆ se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen pirrolidinoetinilo, pirrolidino-1-propinilo, pirrolidino-2-propinilo, pirrolidino-1-butinilo, pirrolidino-2-butinilo, pirrolidino-3-butinilo, pirrolidino-1-pentinilo, pirrolidino-2-pentinilo, 3-pentinilo, pirrolidino-4-pentinilo y pirrolidino-1-hexinilo. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen pirrolidino-1-propinilo.

En la presente invención, "(cicloalquil C₃-C₆)alquinilo C₂-C₆" significa alquinilo C₂-C₆ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆. Cicoalquilo C₃-C₆ y alquinilo C₂-C₆ se definen como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen ciclopropiletinilo, ciclobutiletinilo, ciclopentiletinilo, ciclohexiletinilo, ciclopropil-1-propinilo, ciclobutil-1-propinilo, ciclopentil-1-propinilo, ciclohexil-1-propinilo, ciclopropil-1-butinilo, ciclobutil-1-butinilo, ciclopentil-1-butinilo, y ciclohexil-1-butinilo. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen ciclopropiletinilo, ciclobutiletinilo, ciclopentiletinilo, ciclopropil-1-propinilo, ciclobutil-1-propinilo y ciclopentil-1-propinilo.

En la presente invención, "[HO-((CH₂)_oO)_p]alquinilo C₂-C₈" significa alquinilo C₂-C₈ sustituido con un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH. Alquinilo C₂-C₈ se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen [HO-((CH₂)₂O)₃]propinilo y [HO-((CH₂)₂O)₂]propinilo.

En la presente invención, "[N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alquinilo C₂-C₆" significa alquinilo C₂-C₆ sustituido con N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino. En este contexto, "[N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]" y "alquinilo C₂-C₆" se definen como en esta memoria descriptiva. Los ejemplos específicos incluyen [N-(2-metoxietil)-N-(metil)amino]etinilo, [N-(2-metoxi-1,1-dimetiletel)-N-(metil)amino]etinilo y [N-(2-metoxi-2-metil-1-propil)-N-(metil)amino]etinilo.

En la presente invención, "alcoxi C₁-C₃" significa un grupo (alquil C₁-C₃)-O-. En este contexto, alquilo C₁-C₃ se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metoxi, etoxi, 1-propoxi y 2-propoxi.

En la presente invención, "alcoxi C₁-C₄" significa un grupo (alquil C₁-C₄)-O-. En este contexto, alquilo C₁-C₄ se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi.

En la presente invención, "alcoxi C₁-C₅" significa un grupo (alquil C₁-C₅)-O-. En este contexto, alquilo C₁-C₅ se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi y 1-pentiloxi.

En la presente invención, "alcoxi C₁-C₆" significa un grupo (alquil C₁-C₆)-O-. En este contexto, alquilo C₁-C₆ se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, 1-pentiloxi y 1-hexiloxi.

En la presente invención, "alcoxi C₁-C₈" significa un grupo (alquil C₁-C₈)-O-. Los ejemplos específicos del mismo incluyen los grupos enumerados anteriormente en la definición de "alcoxi C₁-C₆", así como 1-heptiloxi y 1-octiloxi.

En la presente invención, "(carboxi)alcoxi C₁-C₈" significa alcoxi C₁-C₈ sustituido con un grupo carboxi. "alcoxi C₁-C₈" se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen carboxi-n-propoxi, carboxi-n-butoxi, carboxi-n-pentoxi y carboxi-n-hexoxi.

En la presente invención, "(morfolino)alcoxi C₁-C₆" significa alcoxi C₁-C₆ sustituido con morfolino. "Alcoxi C₁-C₆" se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen morfolinometoxi, morfolinoetoxi, morfolino-1-

propoxi, morfolino-2-propoxi, morfolino-n-butoxi, morfolino-i-butoxi, morfolino-sec-butoxi, morfolino-t-butoxi, morfolino-1-pentiloxi y morfolino-1-hexiloxi. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen morfolinoetoxi.

En la presente invención, "(oxacicloalquil de 3 a 6 miembros)alcoxi C₁-C₄" significa alcoxi C₁-C₄ sustituido con oxacicloalquilo de 3 a 6 miembros. "Alcoxi C₁-C₄" se define como antes. Oxacicloalquilo de 3 a 6 miembros significa un grupo heterocíclico saturado compuesto de 3 a 6 átomos que constituyen el anillo que contiene uno o dos, (preferiblemente uno) átomos de oxígeno". (Oxacicloalquilo de 3 a 6 miembros)alcoxi C₁-C₄" incluye (oxiranil)alcoxi C₁-C₄, (oxetanil)alcoxi C₁-C₄ y (oxolanil)alcoxi C₁-C₄. Los ejemplos específicos del mismo incluyen oxiranilmetoxi, oxiraniletoxi, oxiranil-1-propoxi, oxiranil-n-butoxi, oxetanilmetoxi, oxetaniletoxi, oxetanil-1-propoxi, oxetanil-n-butoxi, oxolanilmetoxi, oxolaniletoxi, oxolanil-1-propoxi, y oxolanil-n-butoxi. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen oxolanilmetoxi, oxiranilmetoxi y oxetanilmetoxi.

En la presente invención, "oxacicloalquiloxi de 3 a 6 miembros" significa oxacicloalquil-O- de 3 a 6 miembros. "Oxacicloalquilo de 3 a 6 miembros" se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen oxiraniloxi, oxetaniloxi, oxolaniloxi y oxaniloxi. Se prefieren oxetaniloxi, oxolaniloxi u oxaniloxi.

En la presente invención, "heterocicloalquiloxi que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros" significa heterocicloalquil-O- que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros. "Heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado compuesto de 4 a 6 átomos constituyentes de anillo que contienen uno o dos átomos de nitrógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen pirrolidiniloxi y azetidililoxi.

En la presente invención, "(piridinil)alcoxi C₁-C₄" significa alcoxi C₁-C₄ sustituido con piridinilo. "Alcoxi C₁-C₄" se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen piridinilmetoxi, piridiniletoxi, piridinil-1-propoxi y piridinil-n-butoxi. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen piridinilmetoxi.

En la presente invención, "(pirimidinil)alcoxi C₁-C₄" significa alcoxi C₁-C₄ sustituido con pirimidinilo. "Alcoxi C₁-C₄" se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen pirimidinilmetoxi, pirimidiniletoxi, pirimidinil-1-propoxi y pirimidinil-n-butoxi. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen pirimidinilmetoxi.

En la presente invención, "(1,2,4-triazolil)alcoxi C₁-C₄" significa alcoxi C₁-C₄ sustituido con 1,2,4-triazolilo. "alcoxi C₁-C₄" se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen 1,2,4-triazolilmetoxi, 1,2,4-triazoliletoxi, 1,2,4-triazolil-1-propoxi y 1,2,4-triazolil-n-butoxi. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen 1,2,4-triazoliletoxi.

En la presente invención, "(heterocicloalquil de 3 a 6 miembros)alcoxi C₁-C₆" significa alcoxi C₁-C₆ sustituido con heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros. Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros significa un grupo heterocíclico saturado compuesto de 3 a 6 átomos que constituyen el anillo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Alcoxi C₁-C₆ se define como antes. "(Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros)alcoxi C₁-C₆" incluye (morfolino)alcoxi C₁-C₆, (oxacicloalquil de 3 a 6 miembros)alcoxi C₁-C₄, (pirrolidinil)alcoxi C₁-C₄, (azetidilil)alcoxi C₁-C₄ y (piperidinil)alcoxi C₁-C₄. Entre los ejemplos específicos del mismo se incluyen morfolinometoxi, morfolinoetoxi, morfolino-1,1-dimetil-etoxi(morfolino-t-butoxi), morfolino-1-metil-etoxi(morfolino-2-propoxi), tetrahidrofuranilmetoxi, pirrolidinilmetoxi, pirrolidiniletoxi, azetidililmetoxi, azetidiniletoxi, piperidinilmetoxi, piperidiniletoxi, piperazinilmetoxi, piperaziniletoxi.

En la presente invención, "(heteroarilo de 5 o 6 miembros)alcoxi C₁-C₄" significa alcoxi C₁-C₄ sustituido con heteroarilo de 5 o 6 miembros. Heteroarilo de 5 o 6 miembros y alcoxi C₁-C₄ se definen como en la presente memoria. Los ejemplos específicos del mismo incluyen 1,2,4-triazoliletoxi.

En la presente invención, "(alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₆" significa alcoxi C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆. "Alcoxi C₁-C₆" se define como antes. "(Alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₆" incluye "(alcoxi C₁-C₄)alcoxi C₁-C₆", "(alcoxi C₁-C₃(alcoxi C₁-C₄))" y similares. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metoximetoxi, metoxietoxi, etoximetoxi, etoxietoxi, metoxipropoxi, etoxipropoxi, propoximetoxi, propoxietoxi, propoxipropoxi, metoxibutoxi, etoxibutoxi, propoxibutoxi, butoximetoxi, butoxietoxi, butoxipropoxi, butoxibutoxi, metoxipentoxi, etoxipentoxi, propoxipentoxi, butoxipentoxi, pentoximetoxi, pentoxietoxi, pentoxipropoxi, pentoxibutoxi, pentoxipentoxi, metoxihexoxi, etoxihexoxi, propoxihexoxi, butoxihexoxi, pentoxihexoxi, hexoximetoxi, hexoxietoxi, hexoxipropoxi, hexoxibutoxi, hexoxipentoxi, y hexoxihexoxi. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen propoxibutoxi, propoxipentoxi, y propoxihexoxi.

En la presente invención, "(alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₈" significa alcoxi C₁-C₈ sustituido con alcoxi C₁-C₆. "Alcoxi C₁-C₆" y "alcoxi C₁-C₈" se definen como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen los grupos enumerados anteriormente en la definición de "(alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₆", así como hexoxiheptiloxi y hexoxioctiloxi.

En la presente invención, "(alcoxi C₁-C₃(alcoxi C₁-C₄))alcoxi C₁-C₄" significa alcoxi C₁-C₄ sustituido con alcoxi C₁-C₃(alcoxi C₁-C₄). "Alcoxi C₁-C₃(alcoxi C₁-C₄)" significa alcoxi C₁-C₄ sustituido con alcoxi C₁-C₃. "Alcoxi C₁-C₄" y "alcoxi C₁-C₃" se definen como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metoxietoxietoxi, etoxietoxietoxi y metoxietoximetoxi.

En la presente invención, "[N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄" significa alcoxi C₁-C₄ sustituido con N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino. En este contexto, "[N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]" significa amino sustituido con (alcoxi C₁-C₃)alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₃. (Alcoxi C₁-C₃)alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₃ se definen como antes. Los ejemplos específicos de "[N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄" incluyen [N-metoxietil]-N-(metil)amino]etoxi, [N-(metoxi-1,1-dimetiletíl)-N-(metil)amino]etoxi y [N-(metoxi-2-metil-1-propil)-N-(metil)amino]etoxi.

En la presente invención, "[N-(heterocicloalquil de 3 a 6 miembros)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄" significa alcoxi C₁-C₄ sustituido con N-(heterocicloalquil de 3 a 6 miembros)-N-(alquil C₁-C₃)amino. En este contexto, "[N-(heterocicloalquil de 3 a 6 miembros)-N-(alquil C₁-C₃)amino]" significa amino sustituido con heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros y alquilo C₁-C₃. El heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos específicos del mismo incluyen [N-tetrahidrofuranil-N-(metil)amino]etoxi, [N-tetrahidropiranyl-N-(metil)amino]etoxi y [N-oxetanyl-N-(metil)amino]etoxi.

En la presente invención, [N,N-di((hidroxi)alquil C₁-C₄)-amino]alcoxi C₁-C₄ significa alcoxi C₁-C₄ sustituido con N,N-di((hidroxi)alquil C₁-C₄)-amino. "[N,N-di((hidroxi)alquil C₁-C₄)-amino]" significa amino sustituido con dos grupos (hidroxi)alquilo C₁-C₄. (Hidroxi)alquilo C₁-C₄ significa alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo hidroxi. Los ejemplos específicos del mismo incluyen [N,N-di(2-hidroxietil)amino]etoxi.

En la presente invención, "[N-((alcoxi C₁-C₃)carbonil)alquil C₁-C₃-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄" significa alcoxi C₁-C₄ sustituido con N-((alcoxi C₁-C₃)carbonil)alquil C₁-C₃-N-(alquil C₁-C₃)amino. [N-((alcoxi C₁-C₃)carbonil)alquil C₁-C₃-N-(alquil C₁-C₃)amino] significa amino sustituido con ((alcoxi C₁-C₃)carbonil)alquilo C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃. "((Alcoxi C₁-C₃)carbonil)alquilo C₁-C₃" significa alquilo C₁-C₃ sustituido con (alcoxi C₁-C₃)carbonilo. Los ejemplos específicos del mismo incluyen [N-((metoxi)carbonil)metil-N-metilamino]etoxi.

En la presente invención, "[N-(hidroxi)alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄" significa alcoxi C₁-C₄ sustituido con N-(hidroxi)alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino. "N-(hidroxi)alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino" significa amino sustituido con (hidroxi)alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₃. "(Hidroxi)alquilo C₁-C₄" significa alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo hidroxi. Los ejemplos específicos del mismo incluyen [N-(2-hidroxietil)-N-metilamino]etoxi.

En la presente invención, "[N,N-di((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)amino]alcoxi C₁-C₆" significa alcoxi C₁-C₆ sustituido con N,N-di((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)amino. "N,N-di((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)amino" significa amino sustituido con dos grupos (alcoxi C₁-C₃) alquilo C₁-C₄. "(Alcoxi C₁-C₃)alquilo C₁-C₄" se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen [N,N-di((metoxi)etoxi)amino]etoxi.

En la presente invención, "[N,N-di(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₆" significa alcoxi C₁-C₆ sustituido con N,N-di(alquil C₁-C₃)amino. "N,N-di(alquil C₁-C₃)amino" significa amino sustituido con dos grupos alquilo C₁-C₃. "Alcoxi C₁-C₆" y "alquilo C₁-C₃" se definen como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen 3-[N,N-di(metil)amino]-2,2-dimetilpropoxi.

En la presente invención, "[N-[N-(alquil C₁-C₄)carbonil-N-(alquil C₁-C₃)amino]alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄" significa alcoxi C₁-C₄ sustituido con N-[N-(alquil C₁-C₄)carbonil-N-(alquil C₁-C₃)amino]alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino. Alcoxi C₁-C₄ se define como antes. "N-[N-(alquil C₁-C₄)carbonil-N-(alquil C₁-C₃)amino]alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino" significa amino sustituido con [N-(alquil C₁-C₄)carbonil-N-(alquil C₁-C₃)amino]alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₃. Alquilo C₁-C₃ se define como antes. "[N-(alquil C₁-C₄)carbonil-N-(alquil C₁-C₃)amino]alquilo C₁-C₄" significa alquilo C₁-C₄ sustituido con N-(alquil C₁-C₄)carbonil-N-(alquil C₁-C₃)amino. "N-(alquil C₁-C₄)carbonil-N-(alquil C₁-C₃)amino" significa amino sustituido con (alquil C₁-C₄)carbonilo y alquilo C₁-C₃. Los ejemplos específicos del mismo incluyen 2-[N-[2-(N-acetil-N-(metil)amino)etil]-N-(metil)amino]etoxi.

En la presente invención, "[N-[N-(alquil C₁-C₄)carbonil-amino]alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄" significa alcoxi C₁-C₄ sustituido con N-[N-(alquil C₁-C₄)carbonil-amino]alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino. Alcoxi C₁-C₄ se define como antes. "N-[N-(alquil C₁-C₄)carbonil-amino]alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino" significa amino sustituido con [N-(alquil C₁-C₄)carbonil-amino] alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₃. Alquilo C₁-C₃ se define como antes. "[N-(alquil C₁-C₄)carbonil-amino]alquilo C₁-C₄" significa alquilo C₁-C₄ sustituido con un N-(alquil C₁-C₄)carbonil-amino. "N-(alquil C₁-C₄)carbonil-amino" significa amino sustituido con un (alquil C₁-C₄)carbonilo. Los ejemplos específicos del mismo incluyen 2-[N-[2-(acetilamino)etil]-N-(metil)amino]etoxi.

En la presente invención, "(alquil C₁-C₃)tio" significa un grupo (alquil C₁-C₃)-S-. En este contexto, alquilo C₁-C₃ se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio e i-propiltio.

En la presente invención, "(alquil C₁-C₄)tio" significa un grupo (alquil C₁-C₄)-S-. En este contexto, alquilo C₁-C₄ se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, i-butiltio y t-butiltio.

En la presente invención, "(morfolino)(alquil C₁-C₄)tio" significa (alquil C₁-C₄)tio sustituido con morfolino. (alquil C₁-C₄)tio se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen morfolinometiltio, morfolinoetiltio, morfolino-n-propiltio, morfolino-i-propiltio, morfolino-n-butiltio, morfolino-i-butiltio y morfolino-t-butiltio. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen morfolinoetiltio.

En la presente invención, "(heterocicloalquil de 5 o 6 miembros)(alquil C₁-C₄)tio" significa (alquil C₁-C₄)tio sustituido con heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros. Heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros y (alquil C₁-C₄)tio se definen como en la presente memoria. "(Heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros)(alquil C₁-C₄)tio" incluye "(morfolino)(alquil C₁-C₄)tio". Los ejemplos preferidos del mismo incluyen 2-morfolinoetiltio.

En la presente invención, "(alquil C₁-C₆)carbonilo" significa un grupo (alquil C₁-C₆)-C(O)-. En este contexto, alquilo C₁-C₆ se define como antes. "(Alquil C₁-C₆)carbonilo" incluye "(alquil C₁-C₄)carbonilo". Los ejemplos específicos del mismo incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, i-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, i-butilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, t-butilcarbonilo, 1-metilpropilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo, 2-metilbutilcarbonilo, 1,1-dimetilpropilcarbonilo, 1-etilpropilcarbonilo, hexilcarbonilo, 4-metilpentilcarbonilo y 2-etilbutilcarbonilo.

En la presente invención, "di(alquil C₁-C₃)amino)carbonilo" significa carbonilo sustituido con di(alquil C₁-C₃)amino. "Di(alquil C₁-C₃)amino" significa amino sustituido con dos grupos alquilo C₁-C₃. Los ejemplos específicos del mismo incluyen dimetilaminocarbonilo y dietilaminocarbonilo.

En la presente invención, "(alquil C₁-C₃)sulfonilo" significa un grupo (alquil C₁-C₃)-SO₂-. En este contexto, alquilo C₁-C₃ se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y n-propilsulfonilo. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen metilsulfonilo.

En la presente invención, "(alcoxi C₁-C₆)carbonilo" significa un grupo (alquil C₁-C₆)-O-C(O)-. En este contexto, alquilo C₁-C₆ se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen grupos enumerados más adelante en la definición de "(alcoxi C₁-C₄)carbonilo", así como n-pentiloxicarbonilo, isopentiloxicarbonilo, 2-metilbutoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, 1-etilpropoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, 4-metilpentiloxicarbonilo y 2-etilbutoxicarbonilo.

En la presente invención, "(alcoxi C₁-C₄)carbonilo" significa un grupo (alquil C₁-C₄)-O-C(O)-. En este contexto, alquilo C₁-C₄ se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, i-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, i-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo y 1-metilpropoxicarbonilo.

En la presente invención, "(alcoxi C₁-C₃)carbonilo" significa un grupo (alquil C₁-C₃)-O-C(O)-. En este contexto, alquilo C₁-C₃ se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo e i-propoxicarbonilo.

En la presente invención, "((alcoxi C₁-C₄)carbonil)alquilo C₁-C₆" significa alquilo C₁-C₆ sustituido con (alcoxi C₁-C₄)carbonilo. En este contexto, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo y alquilo C₁-C₆ se definen como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, n-propoxicarbonilmetilo e i-propoxicarbonilmetilo. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen metoxicarbonilmetilo y metoxicarboniletilo.

En la presente invención, "((alcoxi C₁-C₃)carbonil)alcoxi C₁-C₃" significa alcoxi C₁-C₃ sustituido con un grupo (alcoxi C₁-C₃)carbonilo. En este contexto, (alcoxi C₁-C₃)carbonilo y alquilo C₁-C₃ se definen como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metoxicarbonilmetoxi, metoxicarboniletoxi, etoxicarbonilmetoxi, etoxicarboniletoxi, n-propoxicarbonilmetoxi e i-propoxicarbonilmetoxi. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen metoxicarbonilmetoxi y metoxicarboniletoxi.

En la presente invención, "arilo C₆-C₁₀" significa un grupo de anillo hidrocarbonado aromático monovalente. Los ejemplos de arilo C₆-C₁₀ incluyen fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

En la presente invención, "(aril C₆-C₁₀)carbonilo" significa un grupo (aril C₆-C₁₀)-C(O)-. En este contexto, arilo C₆-C₁₀ se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen fenilcarbonilo, 1-naftilcarbonilo y 2-naftilcarbonilo.

En la presente invención, "heteroarilo de 5 a 10 miembros" significa un grupo anular aromático compuesto de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo que contiene uno o varios (p. ej., de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3) heteroátomos. El anillo puede ser un anillo monocíclico o bicíclico. Los ejemplos de "heteroarilo de 5 a 10 miembros" incluyen "heteroarilo de 5 o 6 miembros". Entre los ejemplos específicos de "heteroarilo de 5 a 10 miembros" se incluyen tienilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, imidazolilo, furilo, tioxazolilo,

pirrolilo, tetrazolilo, oxopirimidinilo, naftilo, benzodioxinilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, indazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzopirranilo y triazolilo.

En la presente invención, "heteroarilo de 5 o 6 miembros" significa un grupo anular aromático compuesto de 5 o 6 átomos que constituyen el anillo que contienen uno o varios (por ejemplo, 1 a 4, preferiblemente 1 a 3, más preferiblemente 1 o 2) heteroátomos. Los ejemplos específicos del mismo incluyen tienilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tioazolilo y triazolilo.

En la presente invención, un "anillo carbocíclico saturado C₃-C₆" se refiere a un anillo de cicloalcano que tiene 3 a 6 átomos de carbono constituyentes del anillo e incluye, por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano. En la fórmula (I), R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados pueden formar un anillo carbocíclico saturado C₃-C₆. En este caso, el anillo carbocíclico saturado C₃-C₆ forma un anillo espiro. En la fórmula (I), el anillo carbocíclico saturado C₃-C₆ formado por R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados es preferiblemente ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano, particularmente preferiblemente ciclobutano o ciclopentano.

En la presente invención, un "anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado compuesto de 5 a 8 átomos constituyentes del anillo que contiene un N como heteroátomo. Los ejemplos específicos del mismo incluyen pirrolidina, piperidina, azepano y azocano y particularmente incluyen pirrolidina y piperidina.

En la presente invención, n es preferiblemente un número entero seleccionado entre 1 y 3, particularmente preferiblemente 1 o 2.

Cuando Re (o Rx) es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra (o Ry) o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra (o Ry), el arilo C₆-C₁₀ es preferiblemente fenilo, y el heteroarilo de 5 a 10 miembros es preferiblemente indolilo. Particularmente, cuando R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están anclados no forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros, Re es preferiblemente fenilo.

En la presente invención, Ar¹ (o Ar¹⁰¹) Es preferiblemente fenilo, naftilo, furilo, tienilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, o indolilo. Estos grupos están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rb (o Rz¹), Rc (o Rz²) y Rd (o Rz³). Cuando R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros o, en el caso del compuesto representado por la fórmula (II), Ar¹ (o Ar¹⁰¹) es más preferiblemente fenilo, furilo, piridinilo o pirimidinilo.

Cuando R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están anclados no forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros, Ar¹ es preferiblemente fenilo, piridinilo o pirimidinilo.

En la presente invención, Rd (o Rz³) Es preferiblemente fenilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, furilo, tiadiazolilo, tioazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, oxopirimidinilo, naftilo, benzodioxinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, indolilo, indazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzopirranilo, piperazinilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, dioxopirrolidinilo, dioxopiperidinilo, dioxotetrahidropirimidinilo, oxoimidazolidinilo, o dioxoimidazolidinilo. Estos grupos están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R¹⁴. Cuando R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están anclados forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros o, en el caso del compuesto representado por la fórmula (II), Rd (o Rz³) es preferiblemente fenilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazinilo, más preferiblemente fenilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo o piperidinilo. Cuando R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están anclados no forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros, Rd (o Rz³) es preferiblemente fenilo, piridinilo, pirimidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo o piperazinilo, más preferiblemente fenilo, piridinilo o pirimidinilo.

En la presente invención, "cicloalquilo C₃-C₆" significa un grupo hidrocarbonado alifático saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En la presente invención, "cicloalquilo C₃-C₇" significa un grupo hidrocarbonado alifático saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

En la presente invención, "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado

compuesto de 3 a 10 átomos constituyentes del anillo que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N. El heterocicloalquilo puede ser monocíclico, bicíclico, o heterocicloalquilo espirocíclico. Los ejemplos específicos de "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros" incluyen los grupos enumerados más adelante en la definición de "heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros", así como oxiranilo.

En la presente invención, "heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado compuesto de 4 a 10 átomos que constituyen el anillo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N. El heterocicloalquilo puede ser heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico o espirocíclico. Los ejemplos de "heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros" incluyen "heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros", "heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros", "heterocicloalquilo de 6 a 8 miembros" y "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros". Los ejemplos específicos de "heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros" incluyen grupos enumerados más adelante en la definición de "heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros", así como oxetanilo, azetidino y 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonanilo.

En la presente invención, "heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado compuesto de 5 a 10 átomos constituyentes del anillo que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N. El heterocicloalquilo puede ser heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico, o espirocíclico. Los ejemplos de "heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros" incluyen "heterocicloalquilo de 6 a 8 miembros" y "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros". Los ejemplos específicos de "heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros" incluyen piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurano, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptilo, 2-azaespiro[3,3]heptilo, 2,6-diazaespiro[3,3]heptilo, y 2-tia-6-azaespiro[3,3]heptilo.

En la presente invención, "heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado compuesto de 4 a 8 átomos constituyentes del anillo que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N. El heterocicloalquilo puede ser heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico, o espirocíclico. Los ejemplos específicos de "heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros" incluyen los descritos como ejemplos específicos de "heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros".

En la presente invención, "heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado compuesto de 5 a 8 átomos constituyentes del anillo que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N. El heterocicloalquilo puede ser heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico, o espirocíclico. Los ejemplos de "heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros" incluyen "heterocicloalquilo de 6 a 8 miembros" y "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros". Los ejemplos específicos de "heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros" incluyen los descritos como ejemplos específicos de "heterocicloalquilo de 6 a 8 miembros".

En la presente invención, "heterocicloalquilo de 6 a 8 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado compuesto de 6 a 8 átomos constituyentes del anillo que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N. El heterocicloalquilo puede ser heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico, o espirocíclico. Los ejemplos específicos del mismo incluyen piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofurano, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptilo, 2-azaespiro[3,3]heptilo, 2,6-diazaespiro[3,3]heptilo y 2-tia-6-azaespiro[3,3]heptilo y particularmente incluyen 2-oxo-6-azaespiro[3,3]heptilo, 2-azaespiro[3,3]heptilo, 2,6-diazaespiro[3,3]heptilo y 2-tia-6-azaespiro[3,3]heptilo.

En la presente invención, "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado compuesto de 3 a 6 átomos que constituyen el anillo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Los ejemplos específicos del mismo incluyen los grupos enumerados más adelante en la definición de "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros", así como oxetanilo.

En la presente invención, "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado compuesto de 4 a 6 átomos constituyentes de anillo que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Los ejemplos específicos del mismo incluyen los grupos enumerados más adelante en la definición de "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros".

En la presente invención, "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado compuesto de 5 o 6 átomos que constituyen el anillo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Los ejemplos específicos del heterocicloalquilo incluyen piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrofurano.

En la presente invención, "oxacicloalquilo de 3 a 6 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado compuesto de 3 a 6 átomos que constituyen el anillo que contiene uno o dos átomos de oxígeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen oxetanilo, tetrahidrofurano y tetrahidropiranilo.

En la presente invención, "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros" significa un grupo heterocicloalquil-O- de 3 a 10 miembros. En este contexto, el heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros se define como antes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofurano y tetrahidropiranilo. Se prefiere el tetrahidropiranilo.

En la presente invención, "heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros" significa un grupo heterocicloalquil-O- de 5 a 10 miembros. En este contexto, el heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros se define como antes. "Heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros" es preferiblemente tetrahidropiranioloxi o tetrahidrofuraniloxi, particularmente preferiblemente tetrahidropiranioloxi.

En la presente invención, "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" significa un grupo heterocicloalquil-O- de 4 a 6 miembros. En este contexto, el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros se define como antes.

En la presente invención, "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros" significa un grupo heterocicloalquil-O- de 5 o 6 miembros. En este contexto, el heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros se define como antes.

En la presente invención, "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros" significa un grupo heterocicloalquil-O- de 3 a 6 miembros. En este contexto, el heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros se define como antes.

En la presente invención, "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros", "heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros", "heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros", "heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros", "heterocicloalquilo de 6 a 8 miembros", "heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros", "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros", "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros", "heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros", "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros", "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros", o "heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 4 a 6" pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes predeterminados. En este caso, los sustituyentes se añaden a cada uno de estos grupos a través de un átomo de carbono o un heteroátomo que constituye el anillo del heterocicloalquilo o del heterocicloalquilo.

Cuando Re (o Rx) es un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ra (o Ry), este grupo contiene, por ejemplo, de uno a tres átomos de nitrógeno como grupos que constituyen el anillo.

Cuando Ra (o Ry) es heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, este grupo contiene, por ejemplo, de uno a tres átomos de oxígeno o un átomo de nitrógeno como grupos que constituyen el anillo. Los ejemplos del grupo heterocicloalquilo incluyen tetrahidropiranioloxi, oxetaniloxi, pirrolidiniloxi, azetidililoxi y piperidinililoxi.

Cuando R¹⁰ (o R¹¹⁰) es heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, este grupo contiene, por ejemplo, de uno a tres heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, preferiblemente un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, como grupos que constituyen el anillo. Cuando R¹⁰ (o R¹¹⁰) es heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, este grupo es preferiblemente morfolinilo, homomorfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, azetidililo, tetrahidropiraniol o tetrahidrofuranilo, más preferiblemente morfolinilo. Estos grupos están cada uno opcionalmente sustituidos con los sustituyentes descritos como sustituyentes para el grupo heterocicloalquilo correspondiente.

Cuando R¹¹ (o R¹¹¹) es heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, este grupo contiene, por ejemplo, de uno a tres heteroátomos seleccionados entre un nitrógeno átomo y un átomo de oxígeno como grupos que constituyen el anillo.

Cuando R¹¹ (o R¹¹¹) es cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, este grupo es preferiblemente ciclopentilo, morfolinilo, pirrolidinilo, homomorfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, tetrahidropiraniol o tetrahidrofuranilo, más preferiblemente ciclopentilo, morfolinilo o pirrolidinilo. Estos grupos están cada uno opcionalmente sustituidos con los sustituyentes descritos como sustituyentes para el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo correspondiente.

Cuando R¹² (o R¹¹²) es heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, este grupo contiene, por ejemplo, de uno a tres heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, preferiblemente un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como grupos que constituyen el anillo.

Cuando R¹² (o R¹¹²) es un heteroarilo de 5 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, este grupo contiene, por ejemplo, de uno a tres heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, preferiblemente un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como grupos que constituyen el

anillo. Más preferiblemente, este grupo contiene un átomo de nitrógeno como heteroátomo.

Cuando R^{12} (o R^{112}) es heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, este grupo es preferiblemente morfolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidino, tiomorfolinilo, oxetano, piridinilo o 1,2,4-triazolilo, más preferiblemente morfolinilo, tetrahidrofurano, piridinilo, o 1,2,4-triazolilo. Cada uno de estos grupos está opcionalmente sustituido con el sustituyente o los sustituyentes descritos como sustituyentes para el grupo heterocicloalquilo o heteroarilo correspondiente.

Cuando R^{13} (o R^{113}) es heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, este grupo contiene, por ejemplo, de uno a tres heteroátomos seleccionados entre un nitrógeno átomo, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, preferiblemente un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como grupos que constituyen el anillo.

Cuando R^{13} (o R^{113}) es heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, este grupo es preferiblemente morfolinilo, homomorfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, azetidino o tetrahidropirano más preferiblemente morfolinilo. Estos grupos están cada uno opcionalmente sustituidos con el sustituyente o los sustituyentes descritos como sustituyentes para el grupo heterocicloalquilo correspondiente.

Cuando R^{10} (o R^{110}), R^{11} (o R^{111}), R^{12} (o R^{112}), R^{13} (o R^{113}) o R^{15} (o R^{115}) es cicloalquilo C_3 - C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros (cada uno de estos grupos heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre los sustituyentes descritos como sustituyentes para el grupo heterocicloalquilo correspondiente, tales como oxo, un átomo de halógeno, alquilo C_1 - C_4 (en donde el grupo alquilo C_1 - C_4 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo)), o heteroarilo de 5 a 10 miembros, este grupo cicloalquilo es preferiblemente ciclopentilo, ciclohexilo o ciclobutilo (cada uno de estos grupos está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo); este grupo heterocicloalquilo es preferiblemente tetrahidrofurano, pirrolidinilo, morfolinilo, homomorfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino o tetrahidropirano (cada uno de estos grupos está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes descritos anteriormente); y este grupo heteroarilo es preferiblemente piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,4-triazolilo. El grupo cicloalquilo es más preferiblemente ciclopentilo (este grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo); el grupo heterocicloalquilo es más preferiblemente tetrahidrofurano, pirrolidinilo o morfolinilo (cada uno de estos grupos está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes descritos anteriormente); y el grupo heteroarilo es más preferiblemente piridinilo.

Cuando Ar^1 (o Ar^{101}) es un heteroarilo de 5 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, este grupo contiene, por ejemplo, de uno a tres heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como grupos que forman el anillo. Ar^1 (o Ar^{101}) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^b (o Rz^1 ; lo mismo se verifica para la descripción siguiente), R^c (o Rz^2 ; lo mismo se verifica para la descripción siguiente) y R^d (o Rz^3 ; lo mismo se verifica para la descripción siguiente), es decir, opcionalmente sustituido con R^b , R^c o R^d , con R^b y R^c , R^c y R^d , o R^b y R^d , o con R^b , R^c y R^d .

Cuando R^d (o Rz^3) es un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{14} (o R^{114}), este grupo contiene, por ejemplo, de uno a tres heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, como grupos que constituyen el anillo.

Cuando R^d (o Rz^3) es heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{14} (o R^{114}), este grupo contiene, por ejemplo, de uno a tres heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre como grupos que constituyen el anillo.

Cuando R^{14} (o R^{114} ; lo mismo se verifica para la descripción siguiente) es un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, este grupo contiene, por ejemplo, de uno a tres heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como grupos que constituyen el anillo. Cuando R^{14} es heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, este grupo es preferiblemente 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptilo, 2-azaespiro[3,3]heptilo, 2,6-diazaespiro[3,3]heptilo o 2-tia-6-azaespiro[3,3]heptilo, particularmente preferiblemente 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptilo.

Cuando R^e (o R^x) es arilo C_6 - C_{10} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^a (o R^y) o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^a (o R^y), este grupo está sustituido, por ejemplo, con 1 a 4 sustituyentes R^a (o R^y), preferiblemente 1 a 3 sustituyentes R^a (o R^y).

Cuando R^{10} (o R^{110} ; lo mismo se verifica para la descripción siguiente), R^{11} (o R^{111} ; lo mismo se verifica para la descripción siguiente), R^{12} (o R^{112} ; lo mismo se verifica para la descripción siguiente), R^{13} (o R^{113} ; lo mismo se verifica para la descripción siguiente), o R^{15} (o R^{115} ; lo mismo se verifica para la descripción siguiente) es alcoxi C_1 -

C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, este grupo está sustituido, por ejemplo, con 1 a 5 grupos hidroxilo, preferiblemente 1 a 4 grupos hidroxilo.

5 Cuando R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ o R¹⁵ es un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, este grupo está sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 grupos oxo, preferiblemente 1 o 2 grupos oxo.

Cuando R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ o R¹⁵ es cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, este grupo está sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 grupos hidroxilo, preferiblemente 1 o 2 grupos hidroxilo.

10 Cuando R^b, R^c o R^d es heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, este grupo está sustituido, por ejemplo, con 1 a 4 sustituyentes R¹⁴, preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes R¹⁴.

15 Cuando R⁴ es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_g, este grupo arilo C₆-C₁₀ es preferiblemente fenilo.

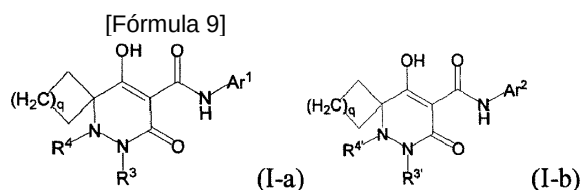
En el grupo -NR³⁹R⁴⁰, R³⁹ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₃, más preferiblemente metilo. R⁴⁰ es preferiblemente alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₄ sustituido con alcoxi C₁-C₃, un grupo
 20 -CH((CH₂)_{v1}COOR⁵⁷)-(CH₂)_{v2}-COOR⁵⁷, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, un grupo -(CH₂)_w-SO₃H, o un grupo -(CH₂)_{x1}-CH(COOH)-(CH₂)_{x2}-SO₃H, más preferiblemente metoxietilo, 2-metoxi-1,1-dimetiletilo, 2-metoxi-2-metil-1-propilo, un grupo -C₂H₃-(COOH)₂, un grupo -C₃H₅-(COOH)₂, oxetanilo, metilo, un grupo -C₂H₄-SO₃H, o un grupo -CH(COOH)-CH₂-SO₃H. Los ejemplos del grupo -NR³⁹R⁴⁰ incluyen N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino. En este contexto, "[N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]" se define como antes. El grupo
 25 -NR³⁹R⁴⁰ es preferiblemente N-(2-metoxietil)-N-(metil)amino, [N-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-N-(metil)amino]etoxi, [N-(2-metoxi-2,2-dimetiletil)-N-(metil)amino]etoxi, un grupo -NH-CH(COOH)-CH₂(COOH), un grupo -NH-CH(CH₂COOH)-CH₂COOH, N-oxetanil-N-metilamino, dimetilamino, un grupo -NH-C₂H₄-SO₃H, o un grupo -NH-CH(COOH)-CH₂-SO₃H.

30 En el grupo -(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴², q₁ es preferiblemente 2, y q₂ es preferiblemente un número entero seleccionado entre 2 a 5. R⁴¹ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o metilo, y R⁴² es preferiblemente alquilo C₁-C₆ (preferiblemente n-hexilo) sustituido con 1 a 5 grupos hidroxilo (preferiblemente 5 grupos hidroxilo) o metoxietilo.

35 En el grupo -(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴, r₁ es preferiblemente 2 o 3, y r₂ es preferiblemente 1. R⁴³ es preferiblemente metilo. R⁴⁴ es preferiblemente alquilo C₁-C₆ (preferiblemente n-hexilo) sustituido con 1 a 5 grupos hidroxilo (preferiblemente 5 grupos hidroxilo).

El compuesto de la fórmula (I) en donde R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo carbocíclico saturado C₃-C₆ se puede representar mediante la siguiente fórmula (I-a) o (I-b):

40



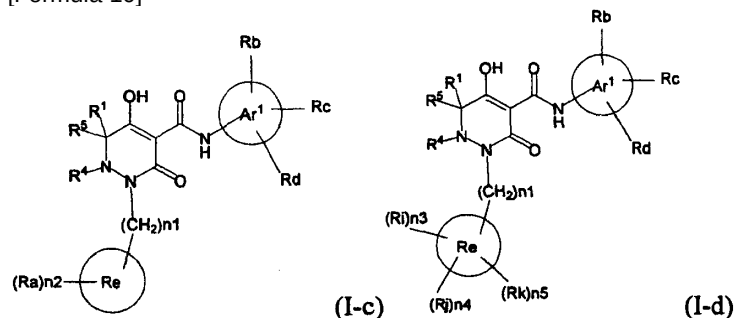
El grupo -(CH₂)_q- en donde q es 0 significa un enlace sencillo.

45

En la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) en donde R³ es alquilo C₁-C₄ sustituido con Re, que se puede representar mediante la fórmula (I-c) que se muestra a continuación. En la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) en donde R³ es alquilo C₁-C₄ sustituido con Re, Re está sustituido con uno a tres sustituyentes Ra, y el uno a tres sustituyentes Ra son un sustituyente seleccionado entre Ri, Rj y Rk, dos sustituyentes seleccionados entre combinaciones de Ri y Rj, Ri y Rk, y Rj y Rk, o tres sustituyentes Ri, Rj y Rk se puede representar mediante la fórmula (I-d) que se muestra a continuación.

50

[Fórmula 10]



En la fórmula (I-c), n1 es un número entero seleccionado entre 1 y 4; n2 es un número entero seleccionado entre 0 o más; y R¹, R⁴, R⁵, Ar¹, Ra, Rb, Rc, Rd y Re se definen en cualquiera de los apartados (1-1) a (1-48), (2-1) a (2-25), (3-1) a (3-12), (4-1) a (4-12), (5-1) a (5-12) y (6-1) a (6-10). En la fórmula (I-d), n3, n4 y n5 son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 0 y 1, siempre que al menos uno de n3, n4 y n5 sea 1; n1 se define como antes; R¹, R⁴, R⁵, Ar¹, Rb, Rc, Rd y Re se definen en cualquiera de los apartados (1-1) a (1-48), (2-1) a (2-25), (3-1) a (3-12), (4-1) a (4-12), (5-1) a (5-12) y (6-1) a (6-10).

En la presente invención, n2 es preferiblemente un número entero seleccionado entre 1 y 4, más preferiblemente un número entero seleccionado entre 1 y 3.

En la presente invención, la frase "opcionalmente sustituido con" o "sustituido con" significa "opcionalmente sustituido con un sustituyente" o "sustituido con un sustituyente" respectivamente, a menos que se especifique el número de sustituyentes (por ejemplo, "uno o más", "de uno a tres", "uno o dos", "dos" o "uno"). Por ejemplo, "B opcionalmente sustituido con A" y "B sustituido con A" significa "B opcionalmente sustituido con un A" y "B sustituido con un A" respectivamente.

En la presente descripción, los ejemplos de la sal del compuesto representado por la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de bases. Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen: hidrocioruro, hidrobromuro, yoduro, fosfato, fosfonato y sulfato; sulfonatos tales como metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato; y carboxilatos tales como acetato, citrato, malato, tartrato, succinato, salicilato, maleato, fumarato, benzoato, malonato, glicolato, oxalato, glucuronato, adipato, glutarato, cetoglutarato e hipurato. Los ejemplos de las sales de adición de bases incluyen: sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de magnesio y sal de calcio; sales de amonio tales como sal de amonio, sal de alquilamonio, sal de dialquilamonio, sal de trialquilamonio y sal de tetraalquilamonio; y sales de aminoácidos tales como sal de lisina, sal de arginina, sal de glicina, sal de valina, sal de treonina, sal de serina, sal de prolina y sal de alanina. Cada una de estas sales se produce por el contacto del compuesto con un ácido o una base disponible en la producción farmacéutica.

En la presente descripción, el compuesto representado por la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) o la sal del mismo puede ser un anhidrato o puede formar un solvato tal como un hidrato. En este contexto, el "solvato" se refiere a un sólido formado por un complejo de la molécula de compuesto y una molécula de disolvente y se refiere, por ejemplo, a un hidrato formado a partir de agua como disolvente. El solvato que no sea el hidrato incluye un sólido que contiene un alcohol (p. ej., metanol, etanol y n-propanol), dimetilformamida o similares.

El compuesto representado por la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) y la sal del mismo se pueden encontrar en forma de algunos tautómeros, por ejemplo, formas ceto y enol, formas imina y enamina, y sus mezclas. Tales tautómeros están presentes en forma de una mezcla tautomérica en una solución. En forma sólida, suele ser predominante uno de los tautómeros. Aunque uno de los tautómeros puede describirse en la presente memoria, todos los tautómeros del compuesto de la presente invención están incluidos en la presente invención.

La presente invención incluye adicionalmente todos los estereoisómeros (p. ej., enantiómeros y diastereómeros (incluidos los isómeros geométricos cis y trans)) del compuesto representado por la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), o (Id), racematos de los isómeros, y otras mezclas. El compuesto de la presente invención puede tener, por ejemplo, uno o más átomos asimétricos. El compuesto de la presente invención incluye mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y enantiómeros de tal compuesto.

El compuesto representado por la fórmula (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c) o (I-d) se puede obtener en forma libre. En este caso, el compuesto libre puede convertirse mediante un método de rutina en la sal que puede formar el compuesto o en el hidrato o el solvato del compuesto o la sal.

Alternativamente, el compuesto representado por la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) se puede obtener en forma de la sal, hidrato o solvato del compuesto. En este caso, esta forma se puede convertir a la forma libre del compuesto de acuerdo con un método de rutina.

5 Cada elemento que constituye el compuesto representado por la fórmula (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c) o (I-d) puede ser cualquier isótopo. La presente invención abarca un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c) o (I-d) que contiene dicho isótopo. El isótopo en el compuesto se refiere a una variante del elemento en el que al menos un átomo se reemplaza por un átomo con el mismo número atómico (el mismo número de protones) y un número másico diferente (número total de protones y neutrones). Los ejemplos del isótopo contenido en el fármaco de la presente invención incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de fósforo, un átomo de azufre, un átomo de flúor y un átomo de cloro que incluyen ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl . En particular, un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , que experimenta desintegración radiactiva, es útil, por ejemplo, en las pruebas de distribución histológica *in vivo* del fármaco o el compuesto. Los isótopos estables rara vez varían en abundancia sin descomposición y también están libres de radiactividad. Por lo tanto, estos isótopos estables se pueden usar con seguridad. El isótopo en el compuesto que sirve como ingrediente activo en el fármaco de la presente invención se puede convertir de acuerdo con un método de rutina mediante la sustitución de un reactivo utilizado en síntesis con un reactivo que contiene el isótopo correspondiente.

20 El compuesto representado por la fórmula (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c) o (I-d) se puede administrar en forma de un profármaco. La presente invención también incluye dicho profármaco del compuesto representado por la fórmula (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c) o (I-d). En este contexto, el "profármaco" de la presente invención significa un derivado del compuesto de fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) que se convierte después de la administración en el compuesto de fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante degradación enzimática o no enzimática bajo condiciones fisiológicas. El profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un paciente. El profármaco se convierte *in vivo* en el compuesto activo de la fórmula (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c) o (I-d).

30 El profármaco se convierte, por ejemplo, en una formulación farmacéutica deseada a un pH concreto o mediante la acción de una enzima. El profármaco es típicamente un compuesto que forma un ácido libre *in vivo* y un compuesto que tiene un grupo éster hidrolizable. Tal grupo éster hidrolizable es, por ejemplo, pero no está limitado a, un grupo representado por la fórmula $-\text{COOR}_x$, en donde R_x se selecciona entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, (alcanoil $\text{C}_2\text{-C}_7$)oximetilo, 1-(alcanoil($\text{C}_4\text{-C}_9$)oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoil($\text{C}_5\text{-C}_{10}$)oxi)-etilo, (alcoxi $\text{C}_3\text{-C}_6$)carboniloximetilo, 1-[(alcoxi $\text{C}_4\text{-C}_7$)carboniloxi]etilo, 1-metil-1-[(alcoxi $\text{C}_5\text{-C}_8$)carboniloxi]etilo, N-[(alcoxi $\text{C}_3\text{-C}_9$)carbonil]aminometilo, 1-(N-[(alcoxi $\text{C}_4\text{-C}_{10}$)carbonil]amino)etilo, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, γ -butirolacton-4-ilo, [N,N-di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_2$)amino]alquilo $\text{C}_2\text{-C}_3$ (p. ej., N,N-dimetilaminoetilo), (carbamoil)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, [N,N-di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_2$)carbamoil]alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, (piperidin)alquilo $\text{C}_2\text{-C}_3$, (pirrolidin)alquilo $\text{C}_2\text{-C}_3$ y (morfolino)alquilo $\text{C}_2\text{-C}_3$.

Fármaco de la presente invención.

40 Un aspecto de la presente descripción proporciona un fármaco y una composición farmacéutica que contienen el compuesto representado por la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) o la sal del mismo, o el solvato del compuesto o la sal.

45 El fármaco de la presente descripción contiene el compuesto representado por la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) como ingrediente activo y adicionalmente contiene un portador farmacéuticamente aceptable. El término "portador farmacéuticamente aceptable" utilizado en la presente memoria significa uno o más excipientes sólidos o líquidos o materiales encapsulantes compatibles que son adecuados para la administración a mamíferos. El término "farmacéuticamente aceptable" utilizado en la presente memoria significa farmacéuticamente disponible desde el punto de vista de eficacia, seguridad, etc. El portador farmacéuticamente aceptable utilizado es adecuado para la administración a un animal, preferiblemente un mamífero, que debe ser tratado, desde el punto de vista de la seguridad y tiene suficientemente alta pureza.

55 Los ejemplos de un material que se puede utilizar como el portador farmacéuticamente aceptable incluyen: azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y metilcelulosa; goma de tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales tales en forma de aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de cacao; alcoholes polihidroxilados tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido algínico; emulsionantes tales como TWEEN; agentes humectantes tales como lecitina; colorantes; aromas; agentes para formación de comprimidos; estabilizadores; antioxidantes; antisépticos; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; y soluciones tampón de fosfato.

El compuesto de la presente invención se puede utilizar como un inhibidor de NaPi-IIb o un agente preventivo y/o

terapéutico para la hiperfosfatemia, el hiperparatiroidismo secundario o la insuficiencia renal crónica. En este caso, los ejemplos de un método de administración del mismo incluyen las vías oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical y local (goteo, polvo, pomada, gel o crema) e inhalación (en la cavidad bucal o utilizando aerosoles nasales). Los ejemplos de la forma de dosificación del mismo incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, píldoras, soluciones y suspensiones orales acuosas y no acuosas, y soluciones parenterales cargadas en recipientes adaptados para la división en dosis individuales. Alternativamente, la forma de dosificación se puede adaptar a diversos métodos de administración que abarcan formulaciones de liberación controlada como en la implantación subcutánea.

Estas preparaciones se producen mediante un método bien conocido que utiliza aditivos como excipientes, lubricantes (agentes de recubrimiento), aglutinantes, disgregantes, estabilizadores, correctores y diluyentes.

Los ejemplos de los excipientes pueden incluir almidones tales como almidón, almidón de patata y almidón de maíz, lactosa, celulosa cristalina e hidrogenofosfato de calcio.

Los ejemplos de los agentes de recubrimiento pueden incluir etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca, talco, cera de carnauba y parafina.

Los ejemplos de los aglutinantes pueden incluir polivinilpirrolidona, Macrogol y los mismos compuestos que los enumerados como excipientes.

Los ejemplos de los disgregantes pueden incluir los mismos compuestos que los enumerados como excipientes y almidones y celulosas modificados químicamente tales como croscarmelosa de sodio, carboximetil almidón de sodio y polivinilpirrolidona entrecruzada.

Los ejemplos de los estabilizadores pueden incluir: ésteres p-hidroxibenzoato tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico.

Los ejemplos de los correctores pueden incluir edulcorantes, acidulantes y aromas utilizados habitualmente.

Las preparaciones líquidas se pueden producir utilizando un disolvente tal como etanol, fenol, clorocresol, agua purificada o agua destilada.

Los ejemplos de los tensioactivos o emulsionantes pueden incluir estearato de polioxilo 40 y Lauromacrogol.

Cuando el compuesto de la presente invención se utiliza como un inhibidor de NaPi-IIb, un inhibidor de PiT-1, un inhibidor de PiT-2 o un agente preventivo y/o terapéutico para la hiperfosfatemia, el hiperparatiroidismo secundario o la insuficiencia renal crónica, la cantidad del fármaco de la presente invención utilizada difiere según los síntomas, la edad, el peso corporal, las condiciones de salud relativas, la presencia de otros medicamentos, métodos de administración, etc. En el caso de los agentes orales, una cantidad eficaz general, por ejemplo, para un paciente (animal de sangre caliente, particularmente un ser humano) es preferiblemente de 1 a 20 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 1 a 10 mg/kg de peso corporal, por día en términos de la cantidad del ingrediente activo (el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I)). La dosis diaria en un paciente adulto que tiene un peso corporal normal está en el intervalo de preferiblemente 60 a 1200 mg.

A continuación, se mostrarán métodos generales para producir el compuesto de la presente invención y ejemplos.

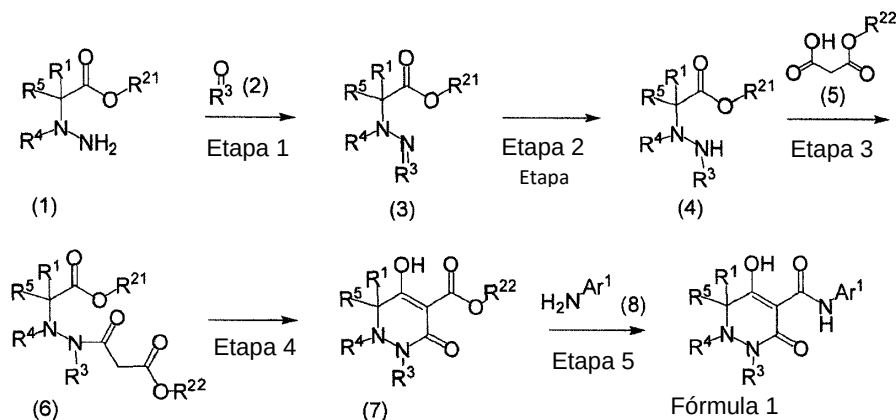
Método de síntesis general

El compuesto de la presente invención se puede sintetizar por diversos métodos. Algunos de los métodos se describirán con referencia a los esquemas que se muestran a continuación. Estos esquemas se proporcionan con fines ilustrativos, y la presente invención no está limitada por las reacciones químicas y las condiciones descritas en la presente memoria. Aunque algunos sustituyentes están excluidos de los esquemas que se muestran a continuación, para facilitar la comprensión, no se pretende que tal exclusión limite la descripción de los esquemas. Los compuestos típicos de la presente invención se pueden sintetizar utilizando intermedios apropiados, compuestos conocidos en la técnica y reactivos. En las fórmulas de los métodos de síntesis generales descritos a continuación, los grupos de variables representados por R^1 , R^2 , etc. y las variables representadas por n , etc. tienen los mismos significados que los de los grupos de variables representados por R^1 , R^2 , etc. y las variables representadas por n , etc. en los compuestos representados por fórmulas generales definidas en la presente memoria.

El compuesto de la presente invención se puede sintetizar mediante los métodos de producción que se muestran a continuación.

Esquema 1 (Método A)

[Fórmula 11]



en donde R^{21} representa alquilo C_1-C_3 ; R^{22} representa alquilo C_1-C_5 ; y $R^3=O$ (2) representa aldehído o cetona formada por la conversión de un átomo de carbono en la posición de enlace del alquilo representado por R^3 a carbonilo.

La Etapa 1 implica hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1) con aldehído o cetona (2) en un disolvente apropiado tal como metanol o diclorometano para sintetizar un compuesto (3). La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, 0°C a temperatura ambiente durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 24 horas. El derivado de hidrazona obtenido (3) se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía.

Se ha informado sobre una gran cantidad de métodos aplicables en cuanto al método de síntesis para la hidrazina (1) que se muestra en el Esquema 1 (esta reacción se puede realizar con referencia a, por ejemplo, Synthetic communications, 40, 654-660; 2010, Journal of Heterocyclic Chemistry, 24 (3), 725-731; 1987 y Síntesis, (6), 423-424; 1979).

La Etapa 2 implica reducir la hidrazona (3) en presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o borano-piridina en un disolvente apropiado tal como metanol o ácido acético para obtener la hidrazina (4). La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, 0°C a 50°C durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 60 horas. La hidrazina obtenida (4) se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía.

La Etapa 3 implica hacer reaccionar la hidrazina (4) con el semiéster (5) utilizando un agente de condensación tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), n-hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBrop) o anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) en un disolvente apropiado tal como diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano o acetato de etilo. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, 0°C a 50°C durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 24 horas. La forma de éster obtenida (6) se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía.

El semiéster (5) que se muestra en el Esquema 1 se puede sintetizar a partir del ácido de Meldrum y un alcohol (esta reacción se puede realizar con referencia, por ejemplo, a Organic Letters, 7 (3), 463-465; 2005).

La Etapa 4 implica la ciclación de la forma del éster (6) utilizando una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, metóxido de sodio o hidruro de sodio en un disolvente apropiado tal como metanol, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, éter dietílico o tetrahidrofurano. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, 0°C a 110°C durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 24 horas. La forma ciclada obtenida (7) se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía.

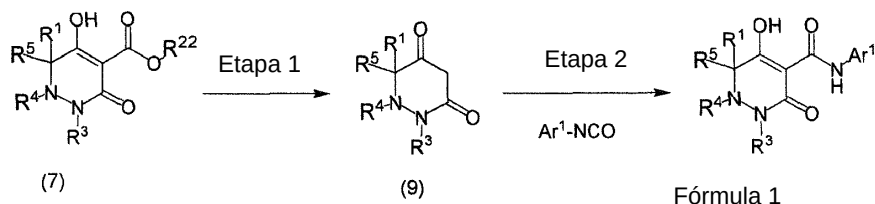
La Etapa 5 implica hacer reaccionar la forma ciclada (7) con diversas aminas (8) en un disolvente apropiado tal como benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, 50°C a 120°C durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 5 horas. La forma de amida obtenida (fórmula I) se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía.

R^{21} es preferiblemente metilo y R^{22} es preferiblemente metilo o i-butilo.

El compuesto de la fórmula I también se puede sintetizar a través de la reacción entre una forma ceto (9) y el isocianato como se muestra en el Esquema 2 (Método B).

Esquema 2 (Método B)

[Fórmula 12]



en donde R^{22} se ha definido en el Esquema 1.

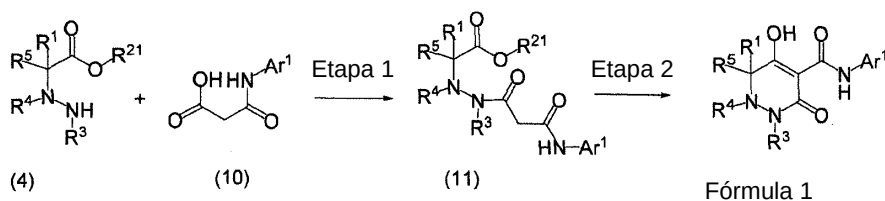
La forma ceto (9) como producto en la Etapa 1 se puede sintetizar mediante la descarboxilación de una forma de éster (7) (esta reacción se puede realizar con referencia a, por ejemplo, Synthesis, (15), 2487-2491; 2009).

La Etapa 2 implica hacer reaccionar la forma ceto (9) con isocianato en presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente apropiado como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o tetrahidrofurano. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, 0°C a 50°C durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 5 horas. La forma de amida obtenida (fórmula I) se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía.

El compuesto de la fórmula I también se puede sintetizar mediante la ciclación de una forma de amida como se muestra en el Esquema 3 (Método C).

Esquema 3 (Método C)

[Fórmula 13]



en donde R^{21} se ha definido en el Esquema 1.

La Etapa 1 implica hacer reaccionar la hidrazina (4) con la semiamida (10) en presencia de un agente de condensación como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), n-hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBrop), o anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) en un disolvente apropiado tal como diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano o acetato de etilo. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, 0°C a 50°C durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 24 horas. La forma de amida obtenida (11) se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía.

La semiamida (10) mostrada en el Esquema 3 se puede sintetizar a partir del ácido y la amina de Meldrum (esta reacción se puede realizar con referencia, por ejemplo, a Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19 (13), 3632-3636; 2009).

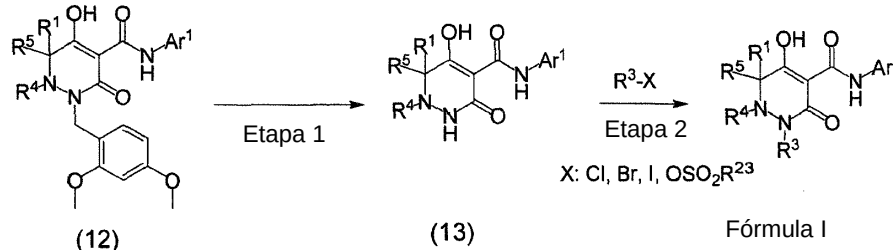
La Etapa 2 implica la ciclación de la forma de amida (11) utilizando una base tal como metóxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidruro de sodio en un disolvente apropiado como metanol, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o tetrahidrofurano. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, 0°C a 110°C durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 24 horas. El compuesto obtenido de la fórmula I se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía.

El compuesto de la fórmula I también se puede sintetizar por alquilación como se muestra en el Esquema 4 (Método

D).

Esquema 4 (Método D)

[Fórmula 4]



A continuación se mostrarán tres métodos ilustrativos de la Etapa 1.

- El método 1 implica desbencilar un compuesto (12) utilizando un catalizador de paladio tal como paladio (0)-carbono o hidróxido de paladio(II)-carbono o un catalizador de platino tal como óxido de platino (PtO₂) en un disolvente apropiado tal como metanol, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente durante un tiempo de, por ejemplo, 1 hora a 24 horas. El método 2 implica hacer reaccionar el compuesto (12) en presencia de un agente oxidante tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona o hexanitratocerato de amonio (IV) en un disolvente apropiado tal como diclorometano o acetonitrilo. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente durante un tiempo de, por ejemplo, 1 hora a 60 horas. El método 3 implica hacer reaccionar el compuesto (12) en presencia de un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico en un disolvente apropiado tal como diclorometano o metanol. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 5 horas. La forma NH obtenida (13) se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía.

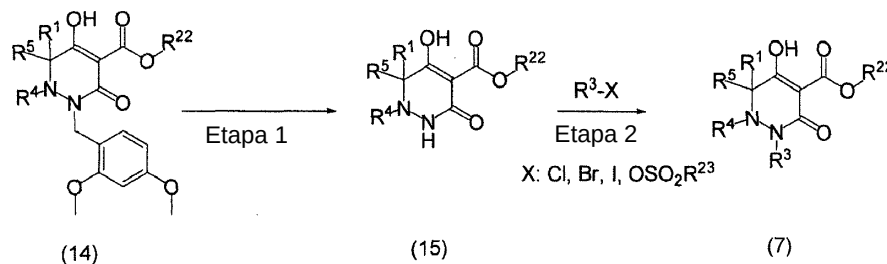
La Etapa 2 implica hacer reaccionar la forma NH (13) con un agente alquilante tal como haluro de alquilo o sulfonato de alquilo en presencia de una base apropiada tal como hidruro de sodio, t-butoxido de potasio o pentóxido de potasio en un disolvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano o dimetilsulfóxido. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 24 horas. El compuesto obtenido de la fórmula I se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía.

En -OSO₂R²³ mostrado en este esquema, R²³ es alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o arilo, en donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo. Los ejemplos específicos de R²³ incluyen metilo, trifluorometilo, fenilo y 4-metilfenilo.

El compuesto de la fórmula I también se puede sintetizar por alquilación como se muestra en el Esquema 5 (Método E).

Esquema 5 (Método E)

[Fórmula 15]



en donde R²² se ha definido en el Esquema 1.

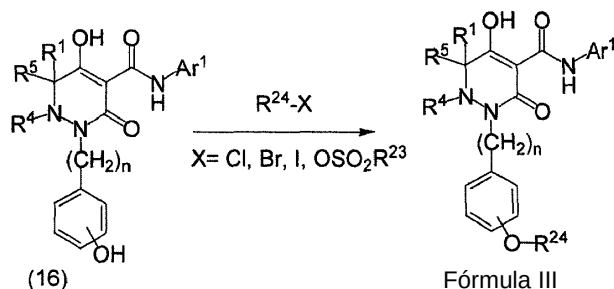
La reacción de la Etapa 1 del Esquema 5 (Método E) se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa 1 del Esquema 4 (Método D).

La reacción de la Etapa 2 del Esquema 5 (Método E) se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa 2 del Esquema 4 (Método D). El compuesto de la fórmula I se puede obtener de la misma forma que en la Etapa 5 del Esquema 1 a partir de la forma de éster obtenida (7).

Método de introducción de la cadena lateral.

Esquema 6 (Método F)

[Fórmula 6]

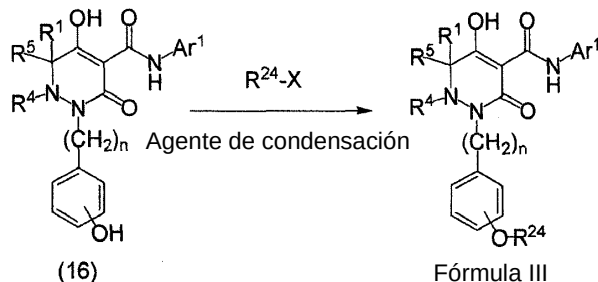


en donde n es un número entero seleccionado entre 1 y 10, y R^{24} es alcoxi C_1 - C_8 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{12} .

El método del Esquema 6 (Método F) implica hacer reaccionar un derivado de fenol (16) con un agente alquilante tal como haluro de alquilo o sulfonato de alquilo en presencia de una base apropiada tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, t-butoxido de potasio o pentóxido de potasio en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-acetamida, dimetilsulfóxido o acetona. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 12 horas. El compuesto obtenido representado por la fórmula III se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía. El compuesto obtenido en el Esquema 6 se puede someter, si fuera necesario, a la reacción de desprotección de varios grupos protectores y otros procedimientos para sintetizar un derivado.

Esquema 7 (Método G)

[Fórmula 17]

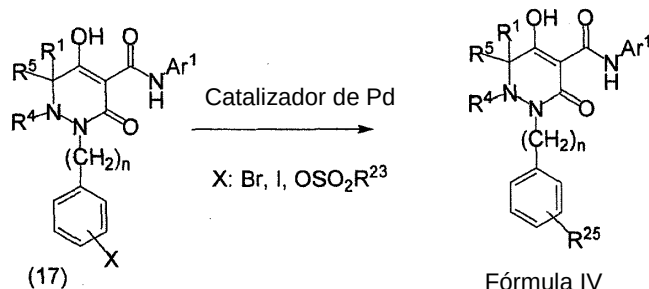


en donde n y R^{24} se definen como en el Esquema 6.

El método del Esquema 7 (Método G) implica hacer reaccionar un derivado de fenol (16) con diversos alcoholes utilizando un reactivo de Mitsunobu apropiado, tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), N,N,N',N'-tetraisopropilazodicarboxamida (TIPA), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP), o N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (TMAD) en presencia de un reactivo de fósforo orgánico trivalente apropiado tal como trifenilfosfina o tributilfosfina en un disolvente apropiado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno o benceno. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 24 horas. El compuesto obtenido representado por la fórmula III se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía. El compuesto obtenido en el Esquema 7 se puede someter, si fuera necesario, a la reacción de desprotección de varios grupos protectores y otros procedimientos para sintetizar un derivado.

Esquema 8 (Método H)

[Fórmula 18]

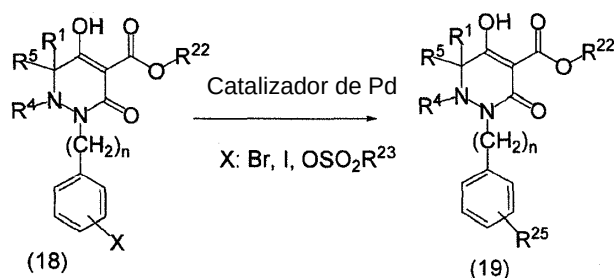


en donde n es un número entero seleccionado entre 1 y 10, y R^{25} es (alcoxi C_1 - C_4)carbonilo, alquilo C_1 - C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10} , alquínilo C_2 - C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{11} o (alquil C_1 - C_4)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13} .

El método del Esquema 8 (Método H) implica hacer reaccionar un derivado de bromobenceno o yodobenceno (17) utilizando un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) ($Pd(Ph_3P)_4$), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) ($Pd_2(dba)_3$), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-dicloruro paladio(II)-diclorometano ($PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$), acetato de paladio(II) ($Pd(OAc)_2$) o diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) ($PdCl_2(Ph_3PAGS)_2$) complementado, si fuera necesario, con un ligando de fosfina tal como trifenilfosfina (Ph_3P), tri-*t*-butilfosfina (tBu_3P) o tri-*o*-tolilfosfina ($(o-tol)_3P$), un catalizador de cobre tal como yoduro de cobre(I) y una base apropiada tal como carbonato de sodio, trietilamina o carbonato de potasio en un disolvente apropiado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, tolueno, benceno, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, etanol o acetonitrilo para introducir en el mismo, por ejemplo, azufre, alcano, alquino o alcocarbonilo. Cuando R^{25} es (alcoxi C_1 - C_4)carbonilo, por ejemplo, se puede utilizar monóxido de carbono y alcohol C_1 - C_4 como reactivo en la reacción. Cuando R^{25} es alquilo C_1 - C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{10} o alquínilo C_2 - C_{10} , por ejemplo, se pueden utilizar acetileno o (alquil C_1 - C_8)- $C \equiv CH$ como reactivo en la reacción. Cuando R^{25} es (alquil C_1 - C_4)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13} , por ejemplo, se puede utilizar alquilmercaptano C_1 - C_4 como reactivo en la reacción. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, $0^\circ C$ hasta el punto de ebullición del disolvente durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 60 horas. El compuesto obtenido representado por la fórmula IV se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía. El compuesto obtenido en el Esquema 8 se puede someter, si fuera necesario, a la reacción de hidrogenación de un doble enlace y un triple enlace, la reacción de oxidación o alquilación de un átomo de azufre, la reacción de desprotección de varios grupos protectores y otros procedimientos para sintetizar un derivado.

Esquema 9 (Método I)

[Fórmula 19]

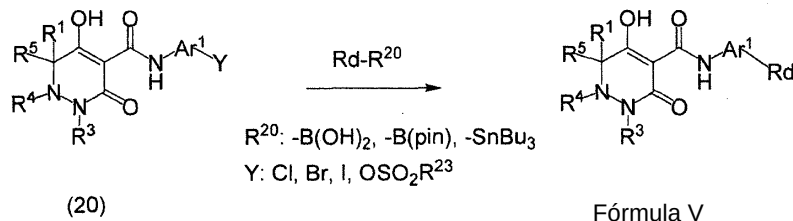


en donde R^{22} , R^{23} y R^{25} se definen como en los Esquemas 1 y 8.

La reacción del Esquema 9 (Método I) se puede llevar a cabo de la misma manera que en el Esquema 8 con un compuesto (18) como sustancia de partida. El compuesto de la fórmula IV se puede obtener de la misma forma que en la Etapa 5 del Esquema 1 a partir de la forma de éster obtenida (19).

Esquema 10 (Método J)

[Fórmula 20]



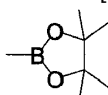
en donde

10 Ar^1 es arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde este grupo está opcionalmente sustituido con Rb y/o Rc; y

15 Rd se selecciona entre heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{14} , arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{14} y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{14} .

Los ejemplos de $-\text{B}(\text{pin})$ en la fórmula anterior incluyen la siguiente estructura:

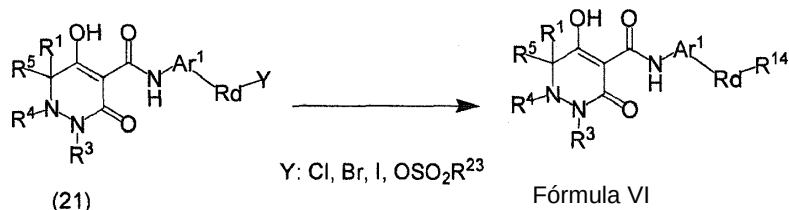
[Fórmula 21]



El método del Esquema 10 (Método J) implica hacer reaccionar un derivado de haluro de arilo (20) con ácido aril borónico, ácido heteroaril borónico, ácido heterocicloalquil borónico, éster de ácido aril borónico, éster de ácido heteroaril borónico, éster de ácido heterocicloalquil borónico, ariltrialquilestaño, heteroariltrialquilestaño, heterocicloalquiltrialquilestaño, o similar, utilizando un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) ($\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$) o acetato de paladio(II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) complementado, si fuera necesario, con un ligando de fosfina tal como trifenilfosfina (Ph_3P), tri-*t*-butilfosfina (tBu_3P) o tri-*o*-tolilfosfina ($(\text{o-tol})_3\text{P}$) y una base apropiada tal como carbonato de sodio, trietilamina o carbonato de potasio en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,2-dimetoxietano (DME), o 1,4-dioxano en una atmósfera de nitrógeno para introducir un grupo arilo en el mismo. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 12 horas. La forma bisarílica obtenida (fórmula V) se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía.

Esquema 11 (Método K)

[Fórmula 22]



en donde

45 R^{23} se define como antes;

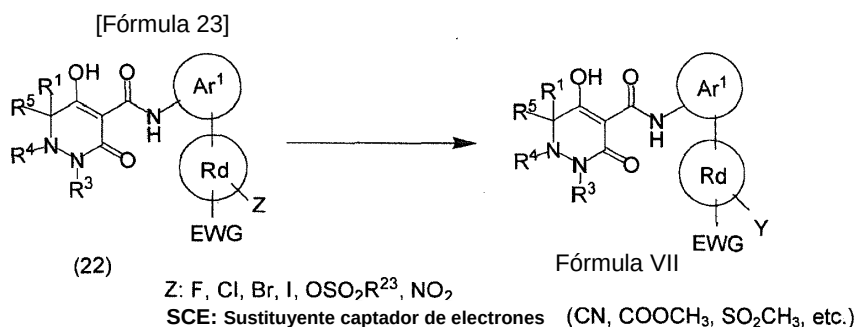
Ar^1 y Rd se definen como en el Esquema 10; y

R^{14} se selecciona entre ciano, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ (R^{27} y R^{28} se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente

sustituido con (alcoxi C₁-C₃)carbonilo.

El método del Esquema 11 (Método K) implica hacer reaccionar haluro de heteroarilo o éster heteroarílico de ácido sulfónico (21) con un nucleófilo tal como amina, nitrilo o alcohol, si fuera necesario en presencia de una base tal como hidruro de sodio, alcóxido de sodio, potasio carbonato, carbonato de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina o diazabicycloundeceno (DBU) en un disolvente apropiado como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano o dimetilsulfóxido. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 24 horas. La forma bisarílica obtenida (fórmula VI) se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía.

Esquema 12 (Método L)



en donde

R²³ se ha definido en el Esquema 11;

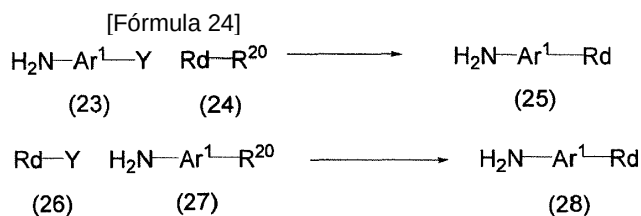
Rd es heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

Y se selecciona entre ciano, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y -NR²⁷R²⁸ (R²⁷ y R²⁸ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con (alcoxi C₁-C₄)carbonilo.

El método del Esquema 12 (Método L) implica hacer reaccionar haluro de heteroarilo, éster heteroarílico de ácido sulfónico o nitroheteroarilo (22) que tiene un sustituyente captador de electrones (SCE) con un nucleófilo tal como amina, nitrilo o alcohol, si fuera necesario en presencia de una base tal como hidruro de sodio, alcóxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina o diazabicycloundeceno (DBU) en un disolvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido o un disolvente alcohólico. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 24 horas. La forma bisarílica obtenida (la fórmula VII) se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía.

Síntesis de la sustancia de partida

Esquema 13 (Método M)



R²⁰: B(OH)₂, B(pin), SnBu₃

Y: Cl, Br, I, OSO₂R⁷

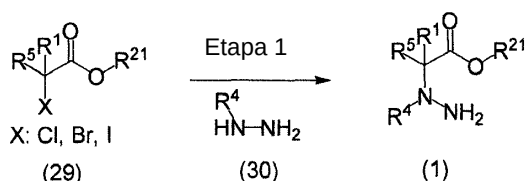
en donde Ar¹ y Rd se definen como en el Esquema 10.

De acuerdo con el Esquema 13 (Método M), se sintetiza la arilamina (8) (en donde Rd es heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes R^{14}) para su uso en la reacción de la Etapa 5 del Esquema 1. Este método implica hacer reaccionar el haluro de arilo (23) o (26) con ácido arilborónico, éster de ácido arilborónico, ariltrialquilestaño o similares en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) complementado, si fuera necesario, con una base tal como trietilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidróxido de sodio en un disolvente apropiado como agua, tolueno, etanol, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o tetrahydrofurano. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 24 horas. La forma bisarílica obtenida (25) o (28) se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía.

Esquema 14 (Método N)

[Fórmula 25]

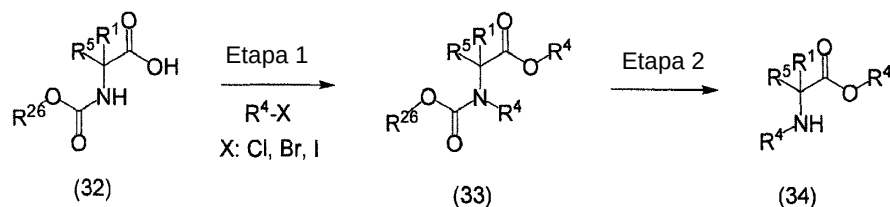


en donde R^1 , R^4 , R^5 y R^{21} se definen como antes.

De acuerdo con el Esquema 14 (Método N), se sintetiza la hidrazina para su uso en la reacción de la Etapa 1 del Esquema 1. El compuesto (1) se puede sintetizar con referencia a, por ejemplo, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 2413-2418.

Esquema 15 (Método O)

[Fórmula 26]



en donde R^{26} es bencilo, metilo o t-butilo, y R^1 , R^4 y R^5 se definen como antes.

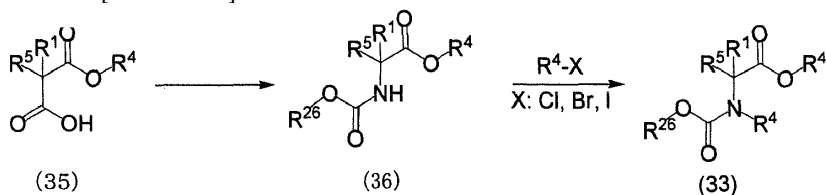
De acuerdo con el Esquema 15 (Método O), la amina (34) se sintetiza para la síntesis de la hidrazina (1) para su uso en la reacción de la Etapa 1 del Esquema 1.

La Etapa 1 implica la N-alkilación de un aminoácido protegido con carbamato utilizando un reactivo alcalino apropiado tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio o una sal de plata tal como óxido de plata(I) en presencia de haluro de alquilo en un disolvente apropiado como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, tetrahydrofurano o dimetilsulfóxido. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, 0°C a 80°C durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 5 horas. La forma N-alkilada (33) obtenida se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía.

La Etapa 2 implica la desprotección del carbamato (33), por ejemplo, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético o mediante reducción catalítica con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio. La reacción se realiza a una temperatura de, por ejemplo, 0°C a 50°C durante un tiempo de, por ejemplo, 0,5 horas a 24 horas. El disolvente de reacción utilizado es, por ejemplo, un disolvente apropiado tal como diclorometano o acetonitrilo para las condiciones ácidas o, por ejemplo, un disolvente tal como acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o metanol. Para la reducción catalítica con hidrógeno. La forma N-alkilada (34) obtenida se aísla mediante una técnica general y se puede purificar, si fuera necesario, mediante cristalización o cromatografía. La hidrazina (1) mostrada en el Esquema 1 se puede sintetizar a partir de la amina (34) con referencia, por ejemplo, a Synthetic communications, 40, 654-660; 2010, Journal of Heterocyclic Chemistry, 24 (3), 725-731; 1987 y Síntesis, (6), 423-424; 1979.

Esquema 16 (Método P)

[Fórmula 17]



5

en donde R^1 , R^4 , R^5 y R^{26} se definen como antes.

10

De acuerdo con el Esquema 16 (Método P), se sintetiza el aminoácido protegido con carbamato (36) para la síntesis del compuesto (33) para su uso en la reacción de la Etapa 1 del Esquema 15. El compuesto (36) se puede sintetizar utilizando el reordenamiento de Curtius para el ácido carboxílico (35) (esta reacción se puede realizar con referencia a, por ejemplo, J. Org. Chem., 1994, 59 (26), 8215-8219). El compuesto (33) se puede sintetizar de la misma manera que en la Etapa 1 del Esquema 15.

15

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada por estos ejemplos.

Ejemplos

20

El contenido de la presente invención se describirá adicionalmente con referencia a los Ejemplos y Ejemplos de Referencia a continuación. Sin embargo, la presente invención no está limitada por el contenido de estos ejemplos. Todas las sustancias de partida y reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales o se sintetizaron utilizando métodos conocidos en la técnica. Cada compuesto se purifica mediante HPLC utilizando AutoPurification HPLC/MS System (fabricado por Waters Corp.). Los espectros de RMN ^1H o RMN ^{13}C se midieron utilizando Me_4Si como patrón interno y Agilent 400-MR (fabricado por Agilent Technologies, Inc.) o AVANCE3 Cryo-TCI (Bruker Corp.) (s = singlete, brs = singlete ancho, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, dd = doble doblete, ddd = doble doblete de dobletes, dt = doble triplete, td = triple doblete y m = multiplete). La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrómetro de masas SQD (fabricado por Waters Corp.), 2020 (fabricado por Shimadzu Corp.) o 2010EV (fabricado por Shimadzu Corp.). La medición del tiempo de retención y la espectrometría de masas en LCMS se realizaron utilizando los siguientes aparatos y condiciones de análisis:

30

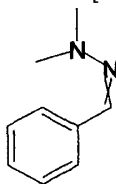
[Tabla 1]

Condiciones de análisis LCMS Núm.	Aparato	Columna	Fase móvil y gradiente
SMD-TFA05	nexera/2020	Kinetex D.I. 2,1 x 50 mm	TFA al 0,05%/MeCN con TFA al 0,005% = 95/5 → 0/100 (1,5 min) → 0/100 (0,5 min), 1 mL/min
SMD-TFA50	nexera/2020	Kinetex D.I. 2,1 x 50 mm	TFA al 0,05%/MeCN con TFA al 0,005% = 50/50 → 0/100 (1 min) → 0/100 (1 min), 1 mL/min
SMD-FA05	nexera/2020	Ascentis Express C_{18} D.I. 2,1 x 50 mm	H_2O (FA al 0,1%)/MeCN (FA al 0,1%) 95/5 → 0/100 (1,5 min) → 100 (0,6 min), 1 mL/min
SQD-AA05	UPLC/SQD	Ascentis Express C_{18} D.I. 2,1 x 50 mm	AcONH_4 10mM/MeOH = 95/5 → 0/100 (1 min) → 100 (0,4 min), 1 mL/min
SQD-AA50	UPLC/SQD	Ascentis Express C_{18} D.I. 2,1 x 50 mm	AcONH_4 10mM/MeOH = 50/50 → 0/100 (0,7 min) → 100 (0,7 min), 1 mL/min
SQD-FA05	UPLC/SQD	Ascentis Express C_{18} D.I. 2,1 x 50 mm	H_2O (FA al 0,1%)/MeCN (FA al 0,1%) = 95/5 → 0/100 (1 min) → 100 (0,4min), 1 mL/min
SQD-FA50	UPLC/SQD	Ascentis Express C_{18} D.I. 2,1 x 50 mm	H_2O (FA al 0,1%)/MeCN (FA al 0,1%) = 50/50 → 0/100 (0,7 min) → 100 (0,7 min), 1 mL/min
SMD-AA05	nexera/2020	Ascentis Express C_{18} D.I. 2,1 x 50 mm	AcONH_4 10 mM/MeOH = 95/5 → 0/100 (1,5 min) → 100 (0,7 min), 1 mL/min
QC-SMD-TFA05	nexera/2020	Acquity D.I. 2,1 x 50 mm,	TFA al 0,05%/MeCN con TFA al 0,005% = 95/5 → 0/100 (1,5 min) → 0/100 (0,5 min), 1 mL/min

Condiciones de análisis LCMS Núm.	Aparato	Columna	Fase móvil y gradiente
Ph-SMD- TF A05	UFLC-MS 2010EV	shim-pack XR-ODS D.I. 3,0 mm x 50 mm	TFA al 0,05%/MeCN con TFA al 0,005% = 95/5 → 0/100 (2 min) → 0/100 (1,1 min), 1 mL/min
ZQ-01	2525BGM/29 96PDA/ZQ20 00	Chromolith Flash RP-18e D.I. 4,6 mm x 25 mm	AcONH ₄ 10 mM/MeOH = 95/5 → 0/100 (3 min) → 100 (2 min), 2 mL/min
SQD-TFA05	UPLC/SQD	Ascentis Express C ₁₈ D.I. 2,1 x 50 mm	H ₂ O con TFA al 0,1%/MeCN (TFA al 0,1%) = 95/5 → 0/100 (1 min) → 100 (0,4 min), 1 mL/min

Un compuesto que tiene un enlace C=N en una fórmula estructural de hidrazona representada por la siguiente fórmula

[Fórmula 28]



se utilizó en la siguiente reacción sin confirmación particular de si el compuesto estaba en forma cis o en forma trans o una mezcla de las mismas.

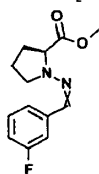
<Ejemplo 1> (referencia)

(4aS)-1-[(3-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-4a,5,6,7-tetrahidropirrololo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

Primera Etapa

Éster metílico de ácido (S)-1-[(3-fluoro-benciliden)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico

[Fórmula 29]



Se suspendió hidrocloreto de éster metílico de L-prolina (5,00 g, 30,2 mmoles) en diclorometano (60,4 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (6,03 g, 31,7 mmoles) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de que la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió tolueno, para la eliminación azeotrópica de agua suspendida en diclorometano (60,4 mL), se añadió nitrito de sodio (2,19 g, 31,7 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de filtrar la mezcla de reacción, el producto resultante se concentró a presión reducida para obtener el éster metílico de ácido (S)-1-nitroso-pirrolidin-2-carboxílico como producto bruto. El producto bruto obtenido se disolvió en ácido acético (30,2 mL) y agua (30,2 mL), a continuación, se añadió zinc (19,7 g, 302 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se añadió bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción a 0°C, se añadieron metanol (60,4 mL) y 3-fluoro-benzaldehído (3,20 mL, 30,2 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de filtrar la mezcla de reacción, el producto resultante se concentró a presión reducida y a continuación, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,68 g, 75%).

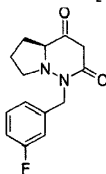
LCMS: m/z 251 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,97 minutos (condiciones de análisis SQD-AA05)

Segunda Etapa

(4aS)-1-[(3-fluorofenil)metil]-4a,5,6,7-tetrahidropirrololo[1,2-b]piridazin-2,4-diona

[Fórmula 30]



El éster metílico de ácido (S)-1-[(3-fluoro-benciliden)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (5,68 g, 22,7 mmoles) se disolvió en ácido acético (22,7 mL) y metanol (22,7 mL), se añadió cianoborohidruro de sodio (5,70 g, 90,8 mmoles) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, a continuación, la mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener éster metílico de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carboxílico como producto bruto. El producto bruto obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (22,7 mL), se añadieron fosfato tripotásico (9,64 g, 45,4 mmoles) y éster metílico de ácido clorocarbonilacético (2,67 mL, 45,4 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener éster metílico de ácido (S)-1-[(3-fluoro-bencil)-(2-metoxycarbonil-acetil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico como producto bruto. El producto bruto obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (22,7 mL), se añadió carbonato de cesio (22,2 g, 68,1 mmoles) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 9 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener éster metílico de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahidropirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico como producto bruto. El producto bruto obtenido se disolvió en acetonitrilo (227 mL), se añadió agua (0,41 mL, 22,7 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,01 g, 67%).

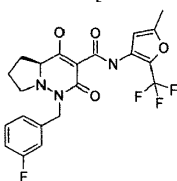
LCMS: m/z 263 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,81 minutos (condiciones de análisis SQD-AA05)

Tercera Etapa

(4aS)-1-[(3-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-4a,5,6,7-tetrahidropirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 31]



Se disolvió (4aS)-1-[(3-fluorofenil)metil]-4a,5,6,7-tetrahidropirrol[1,2-b]piridazin-2,4-diona (1,50 g, 5,72 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4,00 mL), y a continuación, se añadieron 3-isocianato-5-metil-2-trifluorometil-furano (1,20 g, 6,29 mmoles) e hidruro de sodio (dispersión al 50% en peso en aceite mineral, 0,33 g, 6,86 mmoles) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,62 g, 63%).

LCMS: m/z 454 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,10 minutos (condiciones de análisis SQD-AA05)

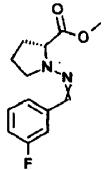
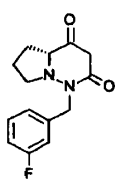
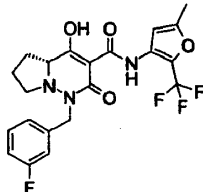
<Ejemplo 2> (referencia)

(4aR)-1-[(3-fluorouhenil)metil]-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-4a,5,6,7-tetrahidropirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

De una manera similar a las etapas Primera a Tercera del Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos descritos en la siguiente Tabla a partir de hidrocloreuro de éster metílico de D-prolina y 3-fluoro-benzaldehído.

5

[Tabla 2]

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	Éster metílico de ácido (R)-1-[(3-fluorobenciliden)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico	SQD-AA05	0,97	251
	(4aR)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-4a,5,6,7-tetrahidropirrollo[1,2-b]piridazin-2,4-diona	SQD-AA05	0,81	263
	(4aR)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-4a,5,6,7-tetrahidropirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	SQD-AA05	1,10	454

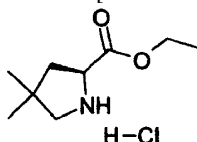
<Ejemplo 3> (referencia)

- 10 **(4aS)-1-[(3-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-6,6-dimetil-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-5,7-dihidro-4aH-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**

Primera Etapa

- 15 **Hidrocloreuro de éster etílico de ácido (S)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico**

[Fórmula 32]



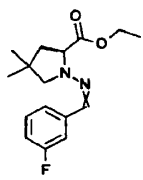
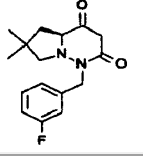
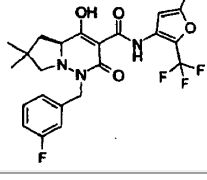
- 20 Se añadió una solución en 1,4-dioxano (4 M, 5,00 mL) de cloruro de hidrógeno a éster 1-terc-butílico-éster 2-etílico de ácido (S)-4,4-dimetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (500 mg, 1,84 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió tolueno para la eliminación azeotrópica para obtener el compuesto del título en forma de un producto bruto.

Segunda Etapa

De una manera similar a las Etapas Primera a Tercera del Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos descritos en la siguiente Tabla a partir del hidrocloreuro de éster etílico de ácido (S)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico obtenido y 3-fluoro-benzaldehído.

30

[Tabla 3]

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	Éster etílico de ácido (S)-1-[(3-fluorobenciliden)-amino]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico	SQD-AA05	1,09	293
	(4aS)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-6,6-dimetil-5,7-dihidro-4aH-pirrol[1,2-b]piridazin-2,4-diona	SQD-AA05	0,94	291
	(4aS)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-6,6-dimetil-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-5,7-dihidro-4aH-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	SQD-AA05	1,15	482

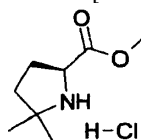
<Ejemplo 4> (referencia)

(4aS)-1-[(3-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-7,7-dimetil-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-5,6-dihidro-4aH-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

Primera Etapa

Hidrocloreto de éster metílico de ácido (S)-5,5-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico

[Fórmula 33]

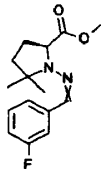
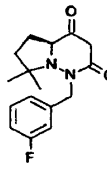
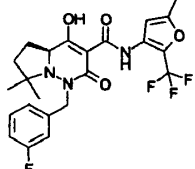


Se disolvió éster 1-terc-butílico de ácido (S)-5,5-dimetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (500 mg, 2,06 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,06 mL) y a continuación, se añadieron carbonato de cesio (1,00 g, 3,08 mmoles) y yodometano (0,154 mL, 2,47 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener éster 1-terc-butílico-éster 2-metílico de ácido (S)-5,5-dimetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico como producto bruto. Se añadió una solución en 1,4-dioxano (4 M, 5,00 mL) de cloruro de hidrógeno al producto bruto obtenido, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió tolueno para la eliminación azeotrópica para obtener el compuesto del título en forma de un producto bruto.

Segunda Etapa

De una manera similar a las etapas Primera a Tercera del Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos descritos en la siguiente Tabla a partir del hidrocloreto de éster metílico de ácido (S)-5,5-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico obtenido y 3-fluoro-benzaldehído.

[Tabla 4]

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	Éster metílico de ácido (S)-1-[(3-fluorobenciliden)-amino]-5,5-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico	SQD-AA05	1,10	279
	(4aS)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5,6-dihidro-4aH-pirrólo[1,2-b]piridazin-2,4-diona	SQD-AA05	0,93	291
	(4aS)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-7,7-dimetil-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-5,6-dihidro-4aH-pirrólo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	SQD-AA05	1,13	482

<Ejemplo 5> (referencia)

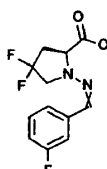
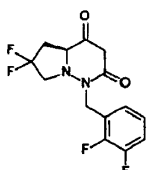
5

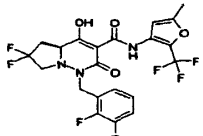
(4aS)-1-[(2,3-Difluorofenil)metil]-6,6-difluoro-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-5,7-dihidro-4aH-pirrólo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

10

El diéster 2-metílico 1-terc-butílico de ácido (S)-4,4-Difluoropirrolidin-1,2-dicarboxílico se utilizó como sustancia de partida, se utilizó 2,3-difluorobenzaldehído como reactivo, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 3 para sintetizar los compuestos descritos en la siguiente Tabla.

[Tabla 5]

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	Éster metílico de ácido (S)-1-((2,3-difluorobenciliden)amino)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico	SMD-TFA05	1,24	305
	(4aS)-1-[(2,3-Difluorofenil)metil]-6,6-difluoro-5,7-dihidro-4aH-pirrólo[1,2-b]piridazin-2,4-diona	SMD-TFA05	1,04	317

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	(4aS)-1-[(2,3-Difluorofenil)metil]-6,6-difluoro-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-5, 7-dihidro-4aH-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	SMD-TFA05	1,55	508

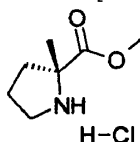
<Ejemplo 6> (referencia)

(4aR)-1-[(3-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

Primera Etapa

Hidrocloruro de éster metílico de ácido (R)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico

[Fórmula 34]

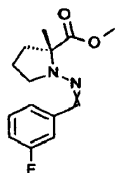
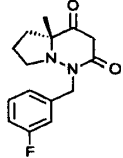


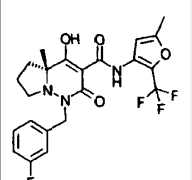
El ácido (R)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (300 mg, 2,32 mmoles) se disolvió en dioxano (1,20 mL) y agua (0,60 mL), y a continuación, se añadieron hidróxido de sodio (139 mg, 3,48 mmoles) y di-dicarbonato de terc-butilo (608 mg, 2,79 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener éster 1-terc-butílico de ácido (R)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico como producto bruto. De una manera similar a la Primera Etapa del Ejemplo 4, el compuesto del título se obtuvo a partir del éster 1-terc-butílico de ácido (R)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obtenido como producto bruto.

Segunda Etapa

De una manera similar a las etapas Primera a Tercera del Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos descritos en la siguiente Tabla a partir del hidrocloruro de éster metílico de ácido (R)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico obtenido y 3-fluoro-benzaldehído.

[Tabla 6]

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	Ester metílico de ácido (R)-1-[(3-fluorobenciliden)-amino]-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico	SQD-AA05	1,04	265
	(4aR)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-4a-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-2,4-diona	SQD-AA05	0,89	277

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	(4aR)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	SQD-AA05	1,15	468

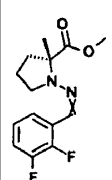
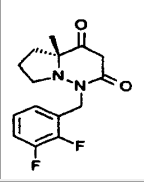
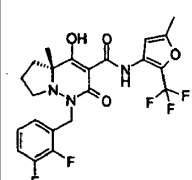
<Ejemplo 7> (referencia)

(4aR)-1-[(2,3-Difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

Primera Etapa

De una manera similar a las Etapas Primera a Tercera del Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos descritos en la siguiente Tabla a partir del hidrocloreto de éster metílico de ácido (R)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico obtenido en la primera etapa de los ejemplos 6 y 2,3-difluorobenzaldehído.

[Tabla 7]

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	Ester metílico de ácido (R)-1-[(2,3-difluorobenziliden)-amino]-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico	SQD-AA05	1,08	283
	(4aR)-1-[(2,3-Difluorofenil)metil]-4a-metil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-2,4-diona	SQD-AA05	0,89	295
	(4aR)-1-[(2,3-Difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	SQD-AA05	1,16	486

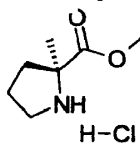
<Ejemplo 8> (referencia)

(4aS)-1-[3-Fluorofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

Primera Etapa

Hidrocloreto de éster metílico de ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico

[Fórmula 35]



- 5 De una manera similar a la Primera Etapa del Ejemplo 6, el compuesto del título se obtuvo a partir de ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico como producto bruto.

Segunda Etapa

- 10 De una manera similar a las etapas Primera a Tercera del Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos descritos en la siguiente Tabla a partir del hidrocloreuro de éster metílico de ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico obtenido en la primera etapa y 3-fluorobenzaldehído.

[Tabla 8]

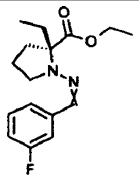
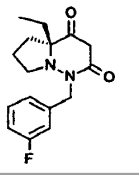
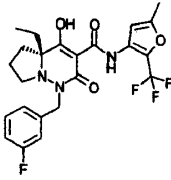
Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	Éster metílico de ácido (S)-1-[(3-fluorobenciliden)-amino]-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico	SQD-AA05	1,04	265
	(4aS)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-4a-metil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b]piridazin-2,4-diona	SQD-AA05	0,92	277
	(4aS)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	SQD-AA05	1,15	468

15 <Ejemplo 9> (referencia)

(4aR)-4a-Etil-1-[(3-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

- 20 Al llevar a cabo operaciones similares a las de las Etapas Primera a Tercera del Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos descritos en la siguiente Tabla a partir de hidrocloreuro de éster etílico de ácido (S)-2-etil-pirrolidin-2-carboxílico y 3-fluorobenzaldehído.

[Tabla 9]

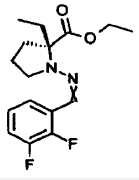
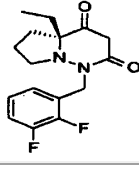
Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	Éster etílico de ácido (R)-2-etil-1-[(3-fluorobenciliden)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico	SQD-AA05	1,14	293
	(4aR)-4a-Etil-1-[(3-(fluorofenil)metil]-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-2,4-diona	SQD-AA05	0,96	291
	(4aR)-4a-Etil-1-[(3-(fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	SQD-AA05	1,22	482

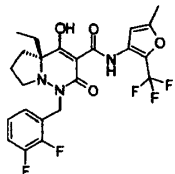
<Ejemplo 10> (referencia)

- 5 **(4aR)-1-[(2,3-Difluorofenil)metil]-4a-etil-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**

Al llevar a cabo operaciones similares a las de las Etapas Primera a Tercera del Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos descritos en la siguiente Tabla a partir de hidrocloreto de éster etílico de ácido (R)-2-etil-pirrolidin-2-carboxílico y 2,3-difluorobenzaldehído.

[Tabla 10]

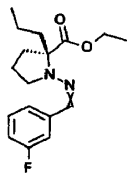
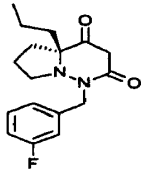
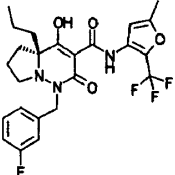
Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	Éster etílico de ácido (R)-1-[(2,3-difluorobenciliden)-amino]-2-etil-pirrolidin-2-carboxílico	SQD-AA05	1,08	283
	(4aR)-1-[(2,3-Difluorofenil)metil]-4a-etil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-2,4-diona	SQD-AA05	0,89	295

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	(4aR)-1-[(2,3-Difluorofenil)metil]-4a-etil-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	SQD-AA05	1,20	500

<Ejemplo 11> (referencia)**(4aR)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-4a-propil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**

Al llevar a cabo operaciones similares a las de las Etapas Primera a Tercera del Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos descritos en la siguiente Tabla a partir de hidrocloreto de éster etílico de ácido (R)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico y 3-fluorobenzaldehído.

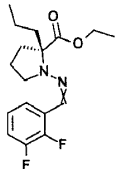
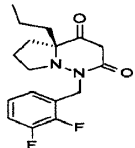
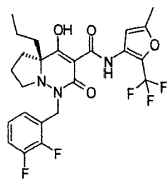
[Tabla 11]

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	Éster etílico de ácido (R)-1-[(3-fluorobenciliden)-amino]-2-propil-pirrolidin-2-carboxílico	SQD-AA05	1,16	307
	(4aR)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-4a-propil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-2,4-diona	SQD-AA05	0,99	305
	(4aR)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-4a-propil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	SQD-AA05	1,22	496

<Ejemplo 12> (referencia)**(4aR)-1-[(2,3-Difluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-4a-propil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**

Al llevar a cabo operaciones similares a las de las Etapas Primera a Tercera del Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos descritos en la siguiente Tabla a partir de hidrocloreto de éster etílico de ácido (R)-2-propilpirrolidin-2-carboxílico y 2,3-difluorobenzaldehído.

[Tabla 12]

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	Éster etílico de ácido (R)-1-[(2,3-difluorobenciliden)-amino]-2-propil-pirrolidin-2-carboxílico	SQD-AA05	1,25	325
	(4aR)-1-[(2,3-Difluorofenil)metil]-4a-propil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-2,4-diona	SQD-AA05	1,03	323
	(4aR)-1-[(2,3-Difluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-4a-propil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	SQD-AA05	1,23	514

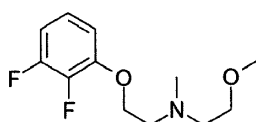
<Ejemplo 13>

- 5 **6-[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida**

Primera Etapa

- 10 **2,3-Difluoro-1-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxil]benceno**

[Fórmula 36]

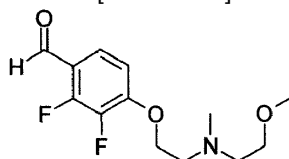


- 15 Se disolvió 2,3-difluoro-1-[2-cloroetoxi]benceno (4,20 g, 22,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (32,9 mL), se añadieron N-(2-metoxietil)-N-metilamina (4,35 g, 48,8 mmoles), yoduro de potasio (6,08 g, 36,6 mmoles) y fosfato de tripotasio (7,77 g, 36,6 mmoles) a 25°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 25°C, se añadió agua (47,0 mL) y el producto resultante se extrajo con acetato de isopropilo (47,0 mL). Se añadió ácido clorhídrico 1 N (47,0 mL) a la capa orgánica para extracción, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (14,1 mL) a la solución acuosa obtenida para la alcalinización, y la mezcla se extrajo con acetato de isopropilo (47,0 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (5,15 g, 95%).
- 20 RMN ¹H (DMSO-D₆δ: 7,16-7,10 (1H, m), 7,06-7,03 (1H, m), 6,99-6,96 (1H, m), 4,15 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,41 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,22 (3H, s), 2,78 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,59 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,28 (3H, s).

Segunda Etapa**2,3-Difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]benzaldehído**

30

[Fórmula 37]



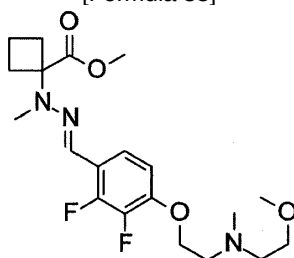
Se disolvió N,N-diisopropilamina (5,92 mL) en tetrahidrofurano (62,6 mL) y se añadió gota a gota una solución de n-butil litio en hexano (1,6 M, 26,2 mL, 41,9 mmoles) a -20°C. Después de agitar la mezcla a -20°C durante 30 minutos, se enfrió a -50°C y se añadió gota a gota una solución de 2,3-difluoro-1-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]benceno (5,15 g, 21,0 mmoles) en tetrahidrofurano (21,0 mL). Después de agitar la mezcla a -40°C durante 2 horas, se añadió N,N-dimetilformamida (4,94 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de calentar la mezcla de reacción a -15°C, se añadió una solución de ácido acético (7,31 mL) en agua (26,1 mL) y tolueno (15,7 mL) para la extracción líquido-líquido. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano/trietilamina) para obtener el compuesto del título (2,90 g, 50%).

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 10,04 (1H, s), 7,69-7,64 (1H, m), 7,27-7,24 (1H, m), 4,28 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,41 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,22 (3H, s), 2,81 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,60 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,28 (3H, s).

Tercera Etapa

1-[[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metilidenoamino]-metilamino]ciclobutano-1-carboxilato de metilo

[Fórmula 38]



Se disolvió paratoluenosulfonato de 1-(metilamino)ciclobutanocarboxilato de metilo (1,75 g, 5,54 mmoles) (véase el Ejemplo de Referencia 86) en ácido acético (1,60 mL, 27,7 mmoles) y agua (9,0 mL), se añadió una solución de nitrato de sodio (0,45 g, 6,59 mmoles) disuelto en agua (1,00 mL) a 25°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo (3,50 mL) y cloruro de sodio (1,00 g) a la mezcla de reacción, y la capa orgánica después de la extracción líquido-líquido se lavó con una solución acuosa de hidrogenofosfato de dipotasio al 15%. Se añadió metanol (10,0 mL) a la capa orgánica después del lavado, y se añadió ácido clorhídrico 12 N (3,60 mL) a -10°C. Se añadió polvo de zinc (0,73 g, 11,1 mmoles) a la mezcla de reacción a -30°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción amoníaco acuoso al 28% (3,66 mL), se añadió una solución de 2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]benzaldehído (1,00 g, 3,66 mmoles) en acetato de etilo (2,75 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se concentró, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio al 15% para la extracción líquido-líquido, y posteriormente, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de sulfato de hidrógeno y sodio al 15% y una solución acuosa de hidrogenofosfato de dipotasio al 15%. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (1,07 g, 70%).

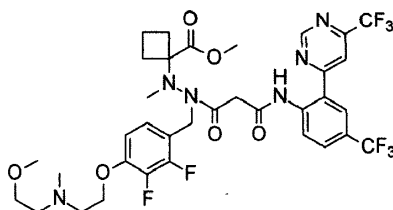
LCMS: m/z 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,65 minutos (SQD-TFA05)

Cuarta Etapa

1-[[[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil-3-oxo-3-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]anilino]propanoil]amino]-metilamino]ciclobutano-1-carboxilato de metilo

[Fórmula 39]



Se disolvió 1-[[[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metilidenamino]metilamino]ciclobutano-1-carboxilato de metilo (1,00 g, 2,42 mmoles) en acetato de etilo (8,1 mL), se añadió ácido metanosulfónico (1,18 mL, 18,1 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió 5-etil-2-metilpiridina-borano (0,72 mL, 4,84 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Después de añadir metanol (0,81 mL) a la mezcla de reacción a 0°C, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (2,44 mL), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de fosfato de tripotasio al 25% a la mezcla de reacción para la extracción líquido-líquido. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio al 15%, y el producto resultante se concentró a presión reducida para obtener 1-[[[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metilamino]metilamino]ciclobutano-1-carboxilato de metilo como producto bruto.

El producto bruto obtenido y el 3-oxo-3-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]anilino]propanoato (Ejemplo de Referencia 82) (1,05 g, 2,66 mmoles) se disolvieron en acetato de etilo (8,00 mL) y se añadieron N,N-dimetilformamida (4,00 mL), piridina (1,00 mL) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfano (una solución 1,7 M en acetato de etilo, 2,85 mL, 4,84 mmoles) a -10°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa de cloruro de sodio al 10% a la mezcla de reacción para la extracción líquido-líquido. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidrogenofosfato de dipotasio al 15%, y el producto resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (1,90 g, 97%).

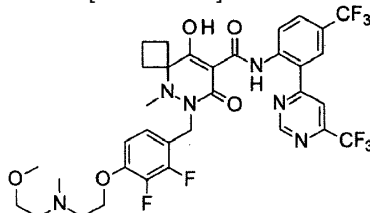
LCMS: m/z 791 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,81 minutos (SQD-TFA05)

Quinta etapa

6-[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxil]bencil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida

[Fórmula 40]



Se suspendió 1-[[[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metilidenamino]metilamino]ciclobutano-1-carboxilato de metilo (2,06 g, 2,60 mmoles) en isopropanol (28,8 mL), se añadió carbonato de potasio (718 mg, 5,20 mmoles) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 8 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 M (2,60 mL, 2,60 mmoles) y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar la capa orgánica con una solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio al 10% y una solución acuosa de cloruro de sodio al 10%, la capa orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (1,72 g, 87%).

Aunque existen tautómeros del compuesto del título, se pueden observar isómeros en algunos casos y no en otros casos según el tipo de disolvente para la medición. Por ejemplo, el RMN ¹H y el RMN ¹³C de los principales tautómeros (cloroformo-D) son los siguientes.

LCMS: m/z 759 [M+H]⁺ Tiempo de retención de HPLC: 0,91 minutos (SQD-TFA05)

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 16,57 (1H, s), 12,81 (1H, s), 9,61 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,95 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,7, 1,6 Hz), 7,01 (1H, ddd, J = 9,1, 7,2, 1,8 Hz), 6,72 (1H, ddd, J = 8,7, 7,2, 1,3 Hz), 5,08-5,03 (1H, m), 4,19-4,16 (1H, m), 4,19-4,16 (1H, m), 3,54-3,51 (2H, m), 3,37 (3H, s), 2,93 (2H, brs), 2,73 (2H, brs),

2,56 (1H, m), 2,43 (3H, brs), 2,41 (3H, s), 1,86 (1H, m), 1,84 (1H, m), 1,82 (1H, m), 1,71 (1H, m), 1,58 (1H, m).
 RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 186,1 (qC), 169,8 (qC), 165,7 (qC), 162,8 (qC), 159,3 (CH), 156,6 (qC, q, $J_{\text{CF}} = 36,3$ Hz), 150,4 (qC, dd, $J_{\text{CF}} = 248,4$, 10,5 Hz), 147,9 (qC), 141,1 (qC, dd, $J_{\text{CF}} = 248,0$, 15,0 Hz), 138,8 (qC), 128,3 (CH, q, $J_{\text{CF}} = 3,3$ Hz), 127,8 (qC), 127,1 (CH), 126,9 (qC, q, $J_{\text{CF}} = 33,6$ Hz), 125,1 (CH), 124,7 (CH), 123,6 (qC, q, $J_{\text{CF}} = 271,8$ Hz), 120,5 (qC, q, $J_{\text{CF}} = 275,4$ Hz), 117,9 (qC, d, $J_{\text{CF}} = 11,8$ Hz), 115,9 (CH), 109,2 (CH, s), 92,3 (qC), 70,5 (CH_2), 68,1 (CH_2), 64,1 (qC), 58,9 (CH_3), 57,4 (CH_2), 56,3 (CH_2), 43,4 (CH_3), 41,5 (CH_2), 35,0 (CH_3), 32,4 (CH_2), 24,4 (CH_2), 13,4 (CH_2).

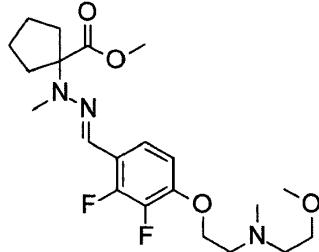
<Ejemplo 14>

7-[[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida

Primera Etapa

1-[[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metilidenamino]-metilamino]ciclopentano-1-carboxilato de metilo

[Fórmula 41]



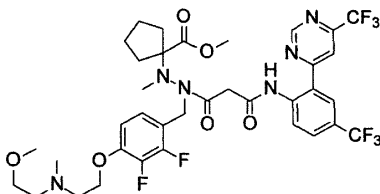
Se disolvió paratoluenosulfonato de 1-(metilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo (3,60 g, 10,9 mmoles) (véase el Ejemplo de Referencia 88) en ácido acético (3,10 mL, 54,2 mmoles) y agua (18,0 mL), se añadió una solución de nitrato de sodio (0,91 g, 13,2 mmoles) disuelto en agua (2,00 mL) a 25°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo (7,00 mL) y cloruro de sodio (2,00 g) a la mezcla de reacción, y la capa orgánica después de la extracción líquido-líquido se lavó con una solución acuosa de hidrogenofosfato de dipotasio al 15%. Se añadió metanol (20,0 mL) a la capa orgánica después del lavado, y se añadió ácido clorhídrico 12 N (7,30 mL) a -10°C. Se añadió polvo de zinc (1,44 g, 22,0 mmoles) a la mezcla de reacción a -30°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió amoníaco acuoso al 28% (7,30 mL) a la mezcla de reacción, se añadió una solución de 2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]benzaldehído (2,00 g, 7,30 mmoles) (Segunda Etapa del Ejemplo 13) en acetato de etilo (5,40 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se concentró, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio al 15% para la extracción líquido-líquido, y posteriormente, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidrogenosulfato de sodio al 15% y una solución acuosa de hidrogenofosfato de dipotasio al 15%. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (2,82 g, 90%).

LCMS: m/z 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$ Tiempo de retención de HPLC: 0,61 minutos (SQD-FA05)

Segunda Etapa

1-[[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-3-oxo-3-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]anilino]propanoil]amino]-metilamino]ciclopentano-1-carboxilato de metilo

[Fórmula 42]



Se disolvió 1-[[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metilidenamino]-metilamino]-ciclopentano-1-carboxilato de metilo (1,00 g, 2,34 mmoles) en acetato de etilo (10,0 mL), se añadió ácido metanosulfónico (1,14 mL,

17,6 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió 5-etil-2-metilpiridina-borano (0,70 mL, 4,70 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Después de añadir metanol (1,00 mL) a la mezcla de reacción a 0°C, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (3,00 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de fosfato de tripotasio al 25% a la mezcla de reacción para la extracción líquido-líquido. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio al 15%, y el producto resultante se concentró a presión reducida para obtener 1-[[[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metilamino]metilamino]ciclopentano-1-carboxilato de metilo como producto bruto.

El producto bruto obtenido y 3-oxo-3-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]anilino]propanoato (1,00 g, 2,54 mmoles) se disolvieron en acetato de etilo (8,00 mL) y N,N-dimetilformamida (4,00 mL), y a continuación, se añadieron piridina (1,00 mL) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano (una solución 1,7 M en acetato de etilo, 2,75 mL, 4,68 mmoles) a -10°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa de cloruro de sodio al 10% a la mezcla de reacción para la extracción líquido-líquido. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidrogenofosfato de dipotasio al 15%, y el producto resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (1,82 g, 97%).

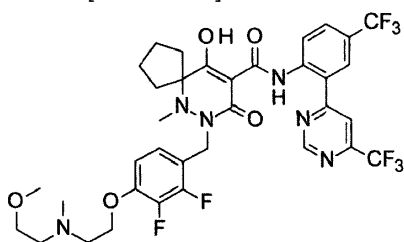
LCMS: m/z 805 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,74 minutos (SQD-FA05)

Tercera Etapa

7-[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida

[Fórmula 43]



Se suspendió 1-[[[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-3-oxo-3-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]anilino]propanoil]amino]-metilamino]ciclopentano-1-carboxilato de metilo (500 mg, 0,62 mmoles) en isopropanol (7,00 mL), se añadió carbonato de potasio (175 mg, 1,27 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 8 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 M (1,24 mL, 1,24 mmoles) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar la capa orgánica con una solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio al 10% y una solución acuosa de cloruro de sodio al 10%, la capa orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (432 mg, 90%).

Aunque existen tautómeros del compuesto del título, se pueden observar isómeros en algunos casos y no en otros casos según el tipo de disolvente para la medición. Por ejemplo, el RMN ¹H y el RMN ¹³C de los principales tautómeros (cloroformo-D) son los siguientes.

LCMS: m/z 773 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,95 minutos (SQD-FA05)

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 16,55 (1H, s), 12,83 (1H, s), 9,62 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,96 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,90 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,7, 2,0 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 7,4, 7,4 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 7,4, 7,4 Hz), 5,05 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,19 4,18 (1H, m), 4,19 (2H, brs), 3,55 (2H, brs), 3,37 (3H, s), 2,96 (2H, s), 2,76 (2H, s), 2,48 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,15 (1H, m), 1,74 (2H, m), 1,57 (1H, m), 1,50 (1H, m), 1,45 (2H, m), 1,30 (1H, m).

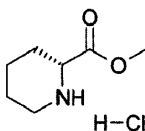
RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 187,8 (qC), 169,9 (qC), 165,7 (qC), 163,1 (qC), 159,3 (CH), 156,6 (qC, q, J = 36,3 Hz), 150,4 (qC, dd, J_{CF} = 248,6, 10,6 Hz), 147,9 (qC), 141,1 (qC, dd, J_{CF} = 248,3, 14,7 Hz), 138,8 (qC), 128,3 (CH), 127,8 (qC), 127,1 (CH), 126,9 (qC, q, J_{CF} = 33,4 Hz), 125,5 (CH), 124,7 (CH), 123,6 (qC, q, J_{CF} = 272,1 Hz), 120,5 (qC, q, J_{CF} = 275,4 Hz), 117,6 (qC, q, J_{CF} = 12,7 Hz), 116,0 (CH), 109,3 (CH), 93,1 (qC), 71,4 (qC), 70,4 (CH₂), 68,0 (CH₂), 58,9 (CH₃), 57,3 (CH₂), 56,3 (CH₂), 43,3 (CH₃), 41,6 (CH₂), 37,6 (CH₂), 36,8 (CH₃), 31,4 (CH₂), 24,8 (CH₂), 23,3 (CH₂).

<Ejemplo 15> (referencia)

(4aR)-1-[[3-fluorofenil]metil]-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4aH-pirido[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

Primera Etapa**Hidrocloreto de éster metílico de ácido (R)-Piperidina-2-carboxílico**

5 [Fórmula 44]



10 El ácido (R)-piperidin-2-carboxílico (300 mg, 2,32 mmoles) se disolvió en metanol (4,64 mL), se añadió cloruro de tionilo (0,508 mL, 6,97 mmoles) gota a gota a 0°C y la mezcla se agitó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió tolueno para la eliminación azeotrópica para obtener el compuesto del título en forma de un producto bruto.

Segunda Etapa

15 De una manera similar a las etapas Primera a Tercera del Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos descritos en la siguiente Tabla a partir del hidrocloreto de éster metílico de ácido (R)-piperidin-2-carboxílico obtenido y 3-fluoro-benzaldehído.

20 [Tabla 13]

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	Éster metílico de ácido (R)-1-[(3-fluorobenciliden)-amino]-piperidin-2-carboxílico	SQD-AA05	1,02	265
	(4aR)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-5,6,7,8-tetrahidro-4aH-pirido[1,2-b]piridazin-2,4-diona	SQD-AA05	0,90	277
	(4aR)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4aH-pirido[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	SQD-AA05	1,17	468

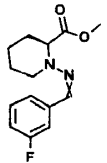
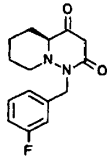
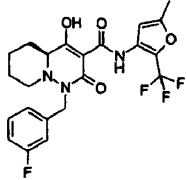
<Ejemplo 16> (referencia)

25 **(4aS)-1-[(3-Fluorofenil)metil-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4aH-pirido[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**

De una manera similar a las etapas Primera a Tercera del Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos descritos en la siguiente Tabla a partir de hidrocloreto de éster metílico de ácido (S)-piperidin-2-carboxílico y 3-fluoro-benzaldehído.

30

[Tabla 14]

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	Éster metílico de ácido (S)-1-[(3-fluorobenciliden)-amino]-piperidin-2-carboxílico	SQD-AA05	1,03	265
	(4aS)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-5,6,7,8-tetrahidro-4aH-pirido[1,2-b]piridazina-2,4-diona	SQD-AA05	0,91	277
	(4aS)-1-[(3-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4aH-pirido[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	SQD-AA05	1,16	468

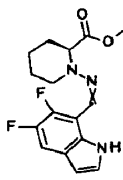
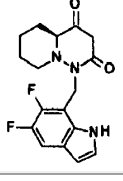
<Ejemplo 17> (referencia)

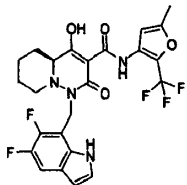
- 5 **(4aS)-1-[(5,6-Difluoro-1H-indol-7-il)metil]-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4aH-pirido[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**

De una manera similar a las Etapas Primera a Tercera del Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos descritos en la siguiente Tabla a partir de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (S)-piperidin-2-carboxílico y 5,6-difluoro-1H-indol-7-carbaldehído.

10

[Tabla 15]

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	Éster metílico de ácido (S)-1-[(5,6-difluoro-1H-indol-7-ilmetil)-amino]-piperidin-2-carboxílico	SQD-AA05	1,03	323
	(4aS)-1-[(5,6-Difluoro-1H-indol-7-il)metil]-5,6,7,8-tetrahidro-4aH-pirido[1,2-b]piridazin-2,4-diona	SQD-AA05	1,00	334

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	(4aS)-1-[(5,6-Difluoro-1H-indol-7-yl)methyl]-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4aH-pirido[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	SQD-AA05	1,16	525

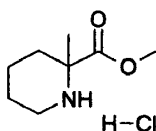
<Ejemplo 18> (referencia)

5 **1-[(3-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**

Primera Etapa

10 **Hidrocloreto de éster metílico de ácido 2-metil-piperidin-2-carboxílico**

[Fórmula 45]

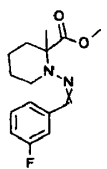
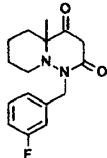


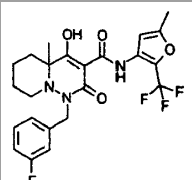
15 De una manera similar a la Primera Etapa del Ejemplo 4, el compuesto del título se obtuvo a partir del éster 1-terc-butílico de ácido 2-metil-piperidin-1,2-dicarboxílico como producto bruto.

Segunda Etapa

20 De una manera similar a las etapas Primera a Tercera del Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos descritos en la siguiente Tabla a partir del hidrocloreto de éster metílico de ácido 2-metil-piperidin-2-carboxílico obtenido y 3-fluorobenzaldehído.

[Tabla 16]

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	1-[(3-Fluorobenzilideno)-amino]-2-metilpiperidin-2-carboxilato de metilo	SQD-AA05	1,07	279
	1-[(3-Fluorofenil)metil]-4a-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[1,2-b]piridazin-2,4-diona	ZQ-01	2,53	291

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	1-[(3-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	SQD-AA05	1,18	482

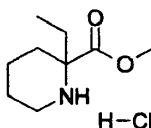
<Ejemplo 19> (referencia)

- 5 **1-[2,3-(Difluorofenil)metil]-4a-etil-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**

Primera Etapa

- 10 **Hidrocloreuro de éster metílico de ácido 2-etil-piperidin-2-carboxílico**

[Fórmula 46]

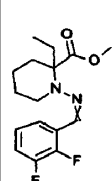
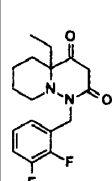


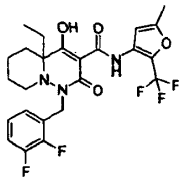
- 15 De una manera similar a la primera etapa del ejemplo 6, el compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreuro de ácido 2-etil-piperidin-2-carboxílico como producto bruto.

Segunda Etapa

- 20 De una manera similar a las etapas Primera a Tercera del Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos descritos en la siguiente Tabla a partir del hidrocloreuro de éster metílico de ácido 2-etil-piperidin-2-carboxílico obtenido y 2,3-difluoro-benzaldehído.

[Tabla 17]

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	Éster metílico de ácido 1-([1-(2,3-difluorofenil)-met-(Z)-iliden]-amino)-2-etilpiperidin-2-carboxílico	SQD-AA05	1,16	311
	1-[(2,3-Difluorofenil)metil]-4a-etil-5,6,7,8-tetrahidropirido[1,2-b]piridazin-2,4-diona	SQD-AA05	1,00	323

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	1-[(2,3-Difluorofenil)metil]-4a-etil-4-hidroxi-N-[5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	SQD-AA05	1,23	514

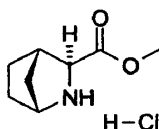
<Ejemplo 20> (referencia)

(4aS,5S,8R)-1-(3-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il)-2-oxo-2,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-5,8-metanopirido[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

Primera Etapa

Hidrocloruro de éster metílico de ácido (1S,3S,6R)-2-aza-biciclo[2,2,1]heptano-3-carboxílico

[Fórmula 47]

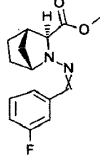


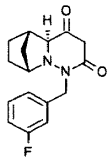
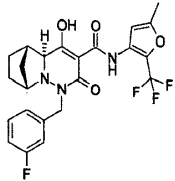
Se disolvió éster 2-terc-butílico de ácido (1R,3S,4S)-2-aza-biciclo[2,2,1]heptano-2,3-dicarboxílico (500 mg, 2,07 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,07 mL), se añadieron carbonato de cesio (1,01 g, 3,11 mmoles) y yodometano (0,155 mL, 2,49 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio, una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener éster 2-terc-butílico y éster 3-metílico de ácido (1R,3S,4S)-2-aza-biciclo[2,2,1]heptano-2,3-dicarboxílico como producto bruto. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 5,00 mL) al producto bruto obtenido, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió tolueno para la eliminación azeotrópica para obtener el compuesto del título en forma de un producto bruto.

Segunda Etapa

De una manera similar a las Etapas Primera a Tercera del Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos descritos en la siguiente Tabla a partir del hidrocloruro del éster metílico de ácido (1S,3S,6R)-2-aza-biciclo[2,2,1]heptano-3-carboxílico obtenido y 3-fluoro-benzaldehído.

[Tabla 18]

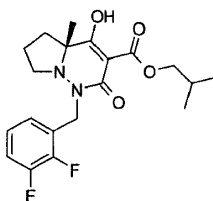
Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	Éster metílico de ácido (1R,3S,4S)-2-[(3-fluorobenciliden)-amino]-2-aza-biciclo[2,2,1]heptano-3-carboxílico	SQD-AA05	1,02	277

Estructura	Nombre de compuesto	Condiciones de análisis	Tiempo de retención de HPLC (min)	m/z
	(4aS,5S,8R)-1-(3-Fluorobencil)tetrahydro-1H-5,8-metanopirido[1,2-b]piridazin-2,4(3H,4aH)-diona	SQD-AA05	0,90	289
	(4aS,5S,8R)-1-(3-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il)-2-oxo-2,4a,5,6, 7,8-hexahidro-1H-5,8-metanopirido[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	SQD-AA05	1,17	480

<Ejemplo de Referencia 1-1>

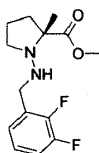
- 5 Éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico

[Fórmula 48]



10 Primera Etapa

[Fórmula 49]

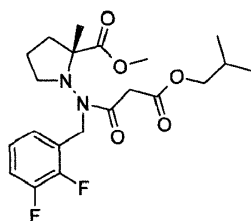


- 15 El éster metílico de ácido (R)-1-((2,3-(difluorobenciliden)amino)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (1,31 g, 4,63 mmoles) se disolvió en metanol (4,6 mL) y ácido acético (4,6 mL), se añadió cianoborohidruro de sodio (1,19 g, 18,98 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un producto bruto (1,34 g, 102%) de éster metílico de ácido (R)-1-((2,3-(difluorobencil)amino)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico.
- 20

Segunda Etapa

25

[Fórmula 50]



Se disolvieron éster metílico de ácido (R)-1-((2,3-(difluorobencil)amino)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (3,24 g, 11,39 mmoles) y ácido 3-butiloxi-3-propiónico (2,19 g, 13,67 mmoles) en diclorometano (17,7 mL) y a continuación, se añadió hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin-1-il)fosfonio (6,9 g, 14,81 mmoles) y trietilamina (6,37 mL, 45,6 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron diclorometano y ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener éster metílico de ácido (R)-1-(N-(2,3-difluorobencil)-3-isobutoxi-3-oxopropanamido)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (4,58 g, 94%)

LCMS: m/z 427 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,33 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Tercera Etapa

Se disolvió éster metílico de ácido (R)-1-(N-(2,3-difluorobencil)-3-isobutoxi-3-oxopropanamido)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (30,4 g, 71,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (142 mL), se añadió carbonato de cesio (69,6 g, 214 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. Después de dejar enfriar la mezcla, se concentró a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-80%/hexano) para obtener el compuesto del título (25,33 g, 90%).

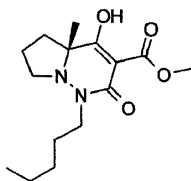
LCMS: m/z 395 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,05 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo de Referencia 1-2>

(4aR)-4-Hidroxi-4a-metil-2-oxo-1-pentil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-si]piridazin-3-carboxilato de metilo

[Fórmula 51]



Se utilizó n-pentil aldehído (0,959 g, 11,1 mmoles) como reactivo, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Primera Etapa del Ejemplo de Referencia 1-1 para obtener éster metílico de ácido (R)-1-(pentilamino)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (1,73 g) como producto bruto. El derivado de hidrazina obtenido se disolvió en tetrahidrofuran (14 mL), fosfato tripotásico (6,41 g, 30,2 mmoles) y 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (1,62 mL, 15,1 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetato de etilo (100 mL) a la mezcla de reacción, y después de lavar la capa orgánica con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio. Después de que el producto resultante se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener éster metílico de ácido (R)-1-(3-metoxi-3-oxo-N-pentilpropanamido)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (1,84 g, 84%) como un aceite de color amarillo. El cuerpo de amida obtenido (1,84 g, 5,59 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (25 mL), se añadió carbonato de cesio (5,47 g, 16,8 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (50 mL), y después de lavar la capa orgánica con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio. Después de que el producto resultante se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,84 g).

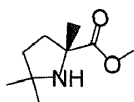
LCMS: m/z 297 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,22 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

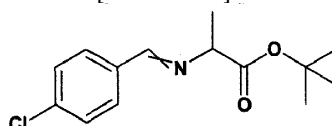
<Ejemplo de Referencia 2>

(R)-2,5,5-trimetilpirrolidin-2-carboxilato de metilo

5 [Fórmula 52]

**Primera Etapa**

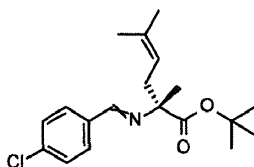
10 [Fórmula 53]



15 Se añadió 4-clorobenzaldehído (0,736 g, 5,23 mmoles) a una suspensión de éster terc-butílico de 2-aminopropanoato (0,80 g, 5,51 mmoles) y sulfato de magnesio (0,66 g, 5,51 mmoles) en diclorometano (7,3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico, se lavó con agua y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener éster terc-butílico de 2-((4-clorobenciliden)amino)propanoato (1,29 g) como producto bruto.

20 **Segunda Etapa**

[Fórmula 54]

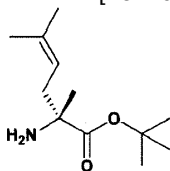


25 Se disolvieron éster terc-butílico de 2-((4-clorobenciliden)amino)propanoato (2,18 g, 12,2 mmoles) obtenido en la primera etapa y bromuro de (S)-4,4-dibutil-2,6-bis(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidro-3H-dinafto[7,6,1,2-cde]azepinio (91 mg, 0,122 mmoles) en tolueno (85 mL) y se añadieron 1-bromo-3-metil-2-buteno (1,71 mL, 14,61 mmoles) e hidróxido de cesio (9,13 g, 60,9 mmoles) a 0°C. Después de agitar la mezcla de reacción a 0°C durante 4 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El producto filtrado obtenido se concentró a presión reducida para obtener el éster terc-butílico de ácido (R)-2-((4-clorobenciliden)amino)-2,5-dimetilhex-4-enoico como producto bruto.

30

Tercera Etapa

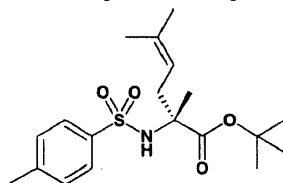
35 [Fórmula 55]



40 Se añadió lentamente ácido clorhídrico 1 N (97 mL, 97 mmoles) a una solución de éster terc-butílico de ácido (R)-2-((4-clorobenciliden)amino)-2,5-dimetilhex-4-enoico (4,09 g, 12,2 mmoles) obtenido en la Segunda Etapa en éter dietílico (97 mL). La mezcla de reacción se agitó intensamente a temperatura ambiente durante 4 horas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con éter dietílico. Después de ajustar la capa acuosa a pH 9, se extrajo con diclorometano. Los extractos se combinaron, se secaron y se filtraron, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener el éster terc-butílico de ácido (R)-2-amino-2,5-dimetilhex-4-enoico como producto bruto.

45 **Cuarta Etapa**

[Fórmula 56]



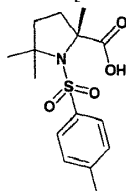
El éster terc-butílico de ácido (R)-2-amino-2,5-dimetilhex-4-enoico (1,03 g, 4,83 mmoles) obtenido en la Tercera Etapa se disolvió en diclorometano (9,7 mL), se añadieron cloruro de p-toluenosulfonilo (1,11 g, 5,79 mmoles), trietilamina (0,81 mL, 5,79 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (5,90 mg, 0,048 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, y posteriormente, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener éster terc-butílico de ácido (R)-2,5-dimetil-2-(4-metilfenilsulfonamido)hex-4-enoico (1,47 g, 83 %) en forma de aceite de color amarillo.

LCMS: m/z 368 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,40 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Quinta Etapa

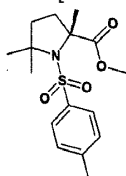
[Fórmula 57]



El éster terc-butílico de ácido (R)-2,5-dimetil-2-(4-metilfenilsulfonamido)hex-4-enoico (1,47 g, 4,00 mmoles) obtenido en la Cuarta Etapa se disolvió en cloroformo (16,0 mL), y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,14 mL, 1,60 mmoles) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de que el producto resultante se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido (R)-2,5,5-trimetil-1-tosilpirrolidin-2-carboxílico como producto bruto.

Sexta Etapa

[Fórmula 58]



Se añadió yodometano (2,99 mL, 4,80 mmoles) a una suspensión de ácido (R)-2,5,5-trimetil-1-tosilpirrolidin-2-carboxílico (1,25 g, 4,00 mmoles) obtenido en la Quinta Etapa y carbonato de potasio (829 mg, 6,00 mmoles) en N,N-dimetilformamida (16,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de que el producto resultante se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener éster metílico de ácido (R)-2,5,5-trimetil-1-tosilpirrolidin-2-carboxílico (1,24 g, 3,81 mmoles) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

LCMS: m/z 326 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,20 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Séptima Etapa

El éster metílico de ácido (R)-2,5,5-trimetil-1-tosilpirrolidin-2-carboxílico (1,24 g, 3,81 mmoles) obtenido en la Sexta Etapa se disolvió en metanol (38,1 mL) y magnesio (1,85 g, 76 mmoles) fue añadido. La mezcla de reacción se agitó

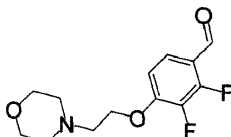
a temperatura ambiente durante 28 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N y la capa acuosa se lavó con diclorometano. La capa de agua se ajustó a pH 9 y se extrajo con diclorometano. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (611 mg, 3,57 mmoles) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,73 (3H, s), 2,36-2,30 (1H, m), 1,88-1,80 (1H, m), 1,69-1,53 (2H, m), 1,39 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,17 (3H, s).

<Ejemplo de Referencia 3>

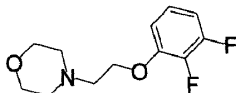
2,3- Difluoro-4-(2-morfolinoetoxi) benzaldehído

[Fórmula 59]



Primera Etapa

[Fórmula 60]



Se añadieron hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (4,72 g, 25,4 mmoles), carbonato de cesio (18,8 g, 57,7 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (0,511 g, 1,38 mmoles) a una solución de 2,3-difluorofenol (3,00 g, 23,1 mmoles) en acetonitrilo (46,1 mL), y la mezcla se agitó a 65°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio, agua y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de que el producto resultante se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 4-(2-(2,3-difluorofenoxi)etil)morfolina (5,60 g, 99%) en forma de aceite incoloro.

LCMS: m/z 244 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,68 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Segunda Etapa

Una solución de 4-(2-(2,3-difluorofenoxi)etil) morfolina (1,00 g, 4,11 mmoles) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,62 mL, 4,11 mmoles) en tetrahidrofurano (13,7 mL) se enfrió a -78°C y se añadió n-butil litio (2,14 mL, 5,34 mmoles). Después de agitar la mezcla a -78°C durante 1 hora, se añadió N,N-dimetilformamida (0,35 mL, 4,52 mmoles) a -78°C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a -10°C y la reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y los extractos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna C_{18} de fase inversa (acetonitrilo/agua) para obtener el compuesto del título (758 mg, 68%) en forma de un aceite de color amarillo.

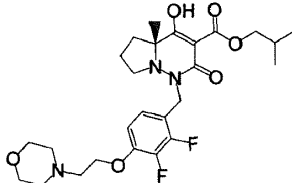
LCMS: m/z 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,62 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo de Referencia 4>

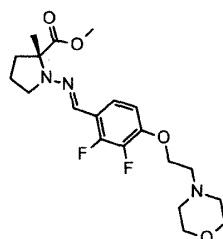
(4aR)-1-[[[2,3-Difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi) ph6nyl]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico éster 2-metilpropílico

[Fórmula 61]



Primera Etapa

[Fórmula 62]



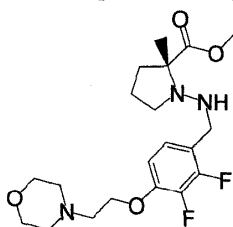
Se utilizaron 2,3-difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)benzaldehído e hidrocloreto de ácido metil (R)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de las Etapas Primera a Tercera del Ejemplo 1 para sintetizar (2R)-1-[(E)-[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metilidenamino]-2-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo.

LCMS: m/z 412 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,95 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Segunda Etapa

[Formula 63]



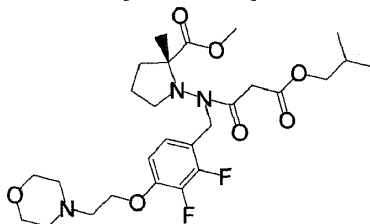
Se utilizó éster metílico de ácido (R)-1-((2,3-difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)enciliden)amino)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Primera Etapa del Ejemplo de Referencia 1-1 para obtener éster metílico de ácido (R)-1-((2,3-difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)enciliden)amino)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico como producto bruto.

LCMS: m/z 414 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,63 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Tercera Etapa

[Fórmula 64]



Se utilizaron éster metílico de ácido (R)-1-((2,3-difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)enciliden)amino)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico y ácido 3-butiloxi-3-propiónico, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo de Referencia 1-2 para sintetizar (R)-1-(N-(2,3-difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)encil)-3-isobutoxi-3-oxopropanamido)-2-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo.

LCMS: m/z 556 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,03 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Cuarta Etapa

Se utilizó éster metílico de ácido (R)-1-(N-(2,3-difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)encil)-3-isobutoxi-3-oxopropanamido)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo de Referencia 1-2 para sintetizar el compuesto del título.

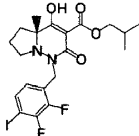
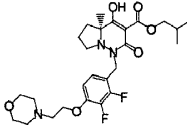
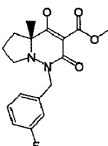
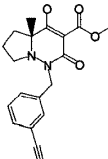
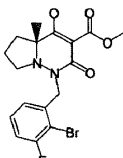
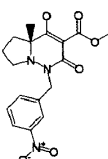
LCMS: m/z 524 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,04 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

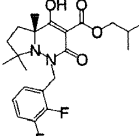
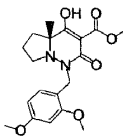
Los intermedios éster descritos en la siguiente Tabla se sintetizaron utilizando los reactivos de aldehído y derivados de prolina correspondientes para llevar a cabo operaciones similares a las del Ejemplo de Referencia 1-1 o el Ejemplo de Referencia 1-2.

5

[Tabla 19-1]

Ejemplo de Referencia Núm.	Ester	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	Ester intermedio m/z
5		SQD-FA05	1,12	521 [M+H] ⁺
6		SQD-FA05	0,62	524 [M+H] ⁺
7		SMD-TFA50	0,47	335 [M+H] ⁺
8		SMD-TFA05	1,08	342 [M+H] ⁺
9		SMD-TFA50	0,88	413 [M+H] ⁺
10		SQD-F A05	0,82	362 [M+H] ⁺

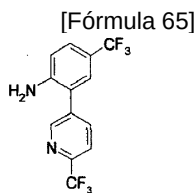
[Tabla 19-2]

11		SQD-FA05	1,12	423 [M+H] ⁺
12		SMD-TFA05	1,14	377 [M+H] ⁺

<Ejemplo de Referencia 13>

4-(Trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]anilina

5



Se añadieron tolueno (900 mL), etanol (226 mL) y agua (450 mL) a 2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (60,00 g, 209 mmoles), 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (50,80 g, 225 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (9,000 g, 7,79 mmoles) y carbonato de potasio (129,0 g, 930 mmoles) en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 110°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua (1.000 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (63 g, 98%).

15

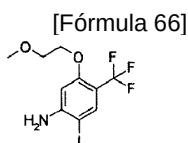
LCMS: m/z 307 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,99 minutos (condiciones de análisis SQD-AA05).

<Ejemplo de Referencia 14>

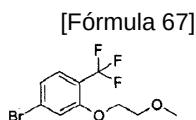
20

2-Yodo-5-(2-metoxietoxi)-4-(trifluorometil)anilina



25

Primera Etapa



Se disolvió 2-metoxietanol (0,097 mL, 1,24 mmoles) en N-metilpirrolidona (2 mL) en atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (60% en peso, una dispersión en aceite mineral, 30 mg, 1,24 mmoles), y después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno (0,118 mL, 0,823 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. Se añadió una solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,37 M a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-10% /hexano) para obtener 4-bromo-2-(2-metoxietoxi)-1-(trifluorometil)benceno (231,2 mg, 94%).

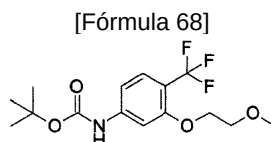
35

Tiempo de retención de HPLC: 0,63 minutos (condiciones de análisis SQD-AA50)

TLC (placa de gel de sílice) Valor de Rf: 0,37 (acetato de etilo al 10%/hexano)

40

Segunda Etapa



45

Se disolvieron 4-bromo-2-(2-metoxietoxi)-1-(trifluorometil)benceno (231,2 mg, 0,773 mmoles), ácido carbámico t-butilo (109 mg, 0,928 mmoles), acetato de paladio(II) (5,21 mg, 0,023 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (33,2 mg, 0,07 mmoles) y carbonato de cesio (353 mg, 1,08 mmoles) en 1,4-dioxano (5,2 mL), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 100°C durante la noche. Se añadió una solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,37 M a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión

50

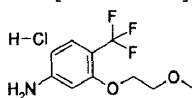
reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-20%/hexano) para obtener éster terc-butílico de ácido (3-(2-metoxietoxi)-4-(trifluorometil)fenil)carbámico (192,5 mg, 74%)

LCMS: m/z 334 [M-H]⁻

5 Tiempo de retención de HPLC: 1,02 minutos (condiciones de análisis SQD-AA05)

Tercera Etapa

[Fórmula 69]



10 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N/1,4-dioxano (3,9 mL) a éster terc-butílico de ácido (3-(2-metoxietoxi)-4-(trifluorometil)fenil)carbámico (192,5 mg, 0,574 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió éter/hexano (1/3) al residuo

15 resultante, el sólido depositado se recogió mediante filtración y el producto resultante se secó al vacío para obtener hidrocloreto de 3-(2-metoxietoxi)-4-(trifluorometil)anilina (128,1 mg, 82%).

LCMS: m/z 236 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,83 minutos (condiciones de análisis SQD-AA05)

20 Cuarta Etapa

Se disolvió hidrocloreto de 3-(2-metoxietoxi)-4-(trifluorometil)anilina (55,9 mg, 0,206 mmoles) en ácido acético (1,03 mL), se añadió N-yodosuccinimida (50,9 mg, 0,226 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo, se lavó con

25 hidróxido de sodio 0,5 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-40%/hexano) para obtener el compuesto del título (69,2 mg, 93%).

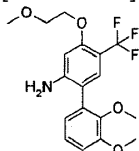
LCMS: m/z 362 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,19 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

30 <Ejemplo de Referencia 15>

2', 3'-dimetoxi-4-(2-metoxietoxi)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-amina

[Fórmula 70]



Se añadieron tolueno (2,7 mL) y etanol (1,1 mL) a 2-yodo-5-(2-metoxietoxi)-4-(trifluorometil)anilina (69,2 mg, 0,192 mmoles), ácido (2,3-dimetoxifenil)borónico (34,9 mg, 0,192 mmoles) y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-

40 dicloropaladio(II) (7,9 mg, 0,0096 mmoles), a continuación, se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (0,38 mL) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,37 M a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a

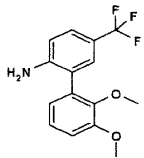
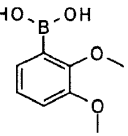
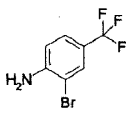
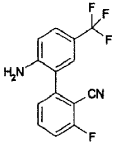
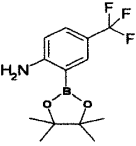
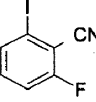
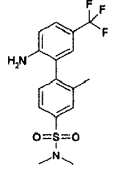
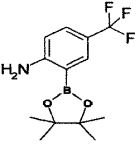
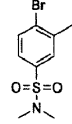
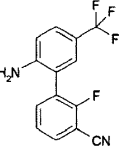
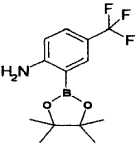
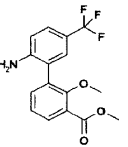
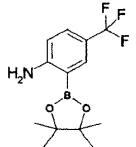
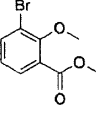
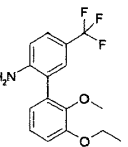
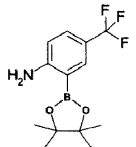
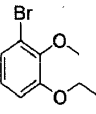
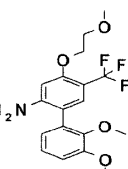
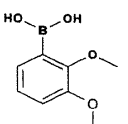
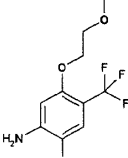
45 presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-40%/hexano), para obtener el compuesto del título (41,1 mg, 58%).

LCMS: m/z 372 [M+H]⁺

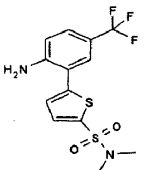
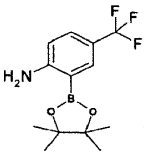
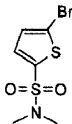
Tiempo de retención de HPLC: 1,21 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

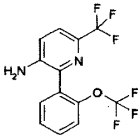
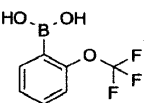
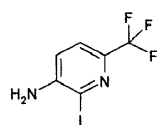
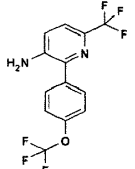
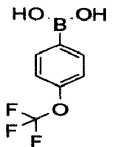
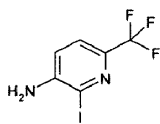
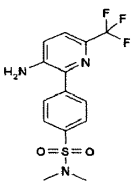
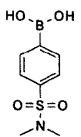
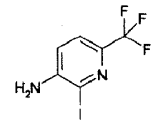
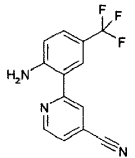
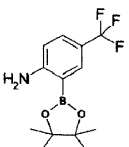
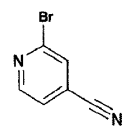
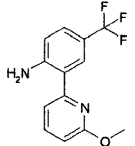
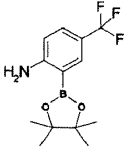
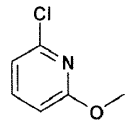
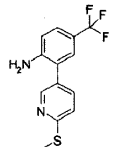
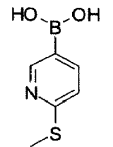
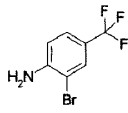
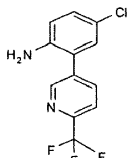
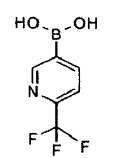
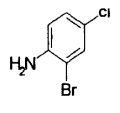
Se utilizaron los derivados y haluros de ácido borónico descritos en la siguiente Tabla, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo de Referencia 13 o el Ejemplo de Referencia 15 para sintetizar intermedios de anilina descritos en la siguiente tabla.

[Tabla 20-1]

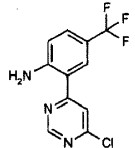
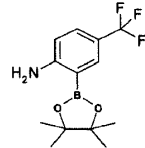
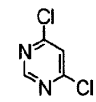
Ejemplo de Referencia Núm.	Anilina	Derivado de ácido borónico	Haluro	Anilina intermedia m/z
16				298 [M+H] ⁺
17				281 [M+H] ⁺
18				359 [M+H] ⁺
19				281 [M+H] ⁺
20				326 [M+H] ⁺
21				312 [M+H] ⁺
22				372 [M+H] ⁺

[Tabla 20-2]

23				351 [M+H] ⁺
----	---	---	--	------------------------

24				323 [M+H] ⁺
25				323 [M+H] ⁺
26				346 [M+H] ⁺
27				264 [M+H] ⁺
28				267 [M-H] ⁻
29				285 [M+H] ⁺
30				273 [M+H] ⁺

[Tabla 20-3]

31				274 [M+H] ⁺
----	---	---	--	------------------------

32				264 [M+H] ⁺
33				298 [M+H] ⁺
34				283 [M+H] ⁺
35				307 [M+H] ⁺
36				269 [M+H] ⁺
37				385 [M+H] ⁺
38				307 [M-H] ⁻

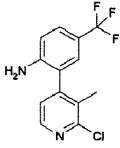
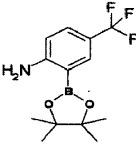
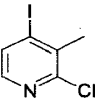
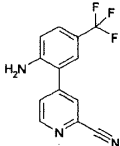
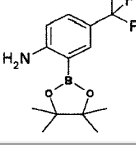
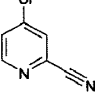
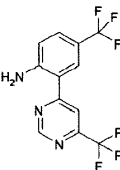
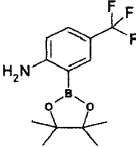
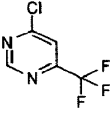
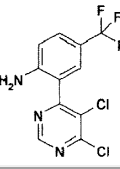
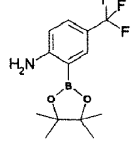
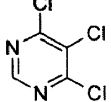
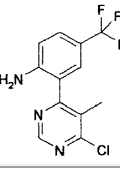
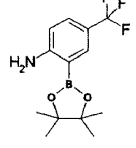
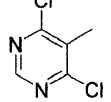
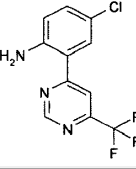
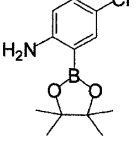
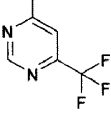
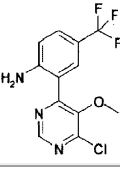
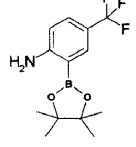
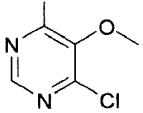
[Tabla 20-4]

39				264 [M+H] ⁺
----	--	--	--	------------------------

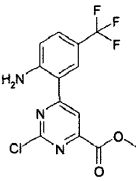
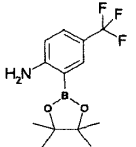
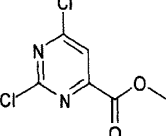
40				294 [M+H] ⁺
41				307 [M+H] ⁺
42				307 [M+H] ⁺
43				278 [M+H] ⁺
44				308 [M+H] ⁺
45				286 [M+H] ⁺
46				308 [M+H] ⁺

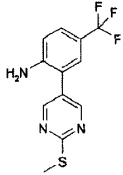
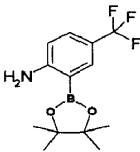
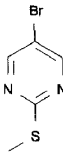
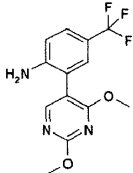
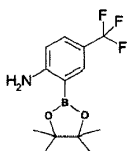
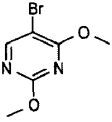
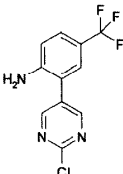
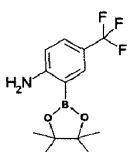
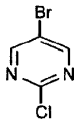
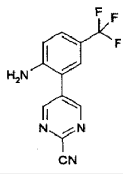
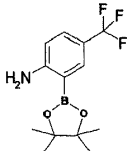
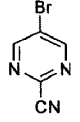
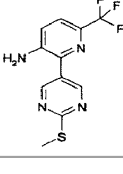
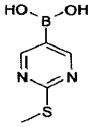
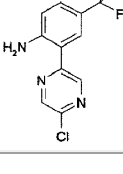
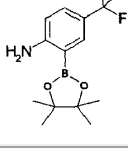
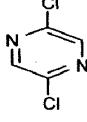
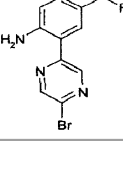
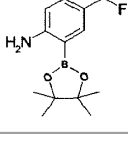
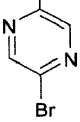
[Tabla 20-5]

47				289 [M+H] ⁺
----	--	--	--	------------------------

48				287 [M+H] ⁺
49				264 [M+H] ⁺
50				308 [M+H] ⁺
51				308 [M+H] ⁺
52				288 [M+H] ⁺
53				274 [M+H] ⁺
54				304 [M+H] ⁺

[Tabla 20-6]

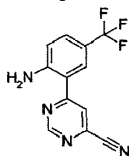
55				332 [M+H] ⁺
----	---	---	--	------------------------

56				286 [M+H] ⁺
57				300 [M+H] ⁺
58				274 [M+H] ⁺
59				263 [M-H] ⁻
60				287 [M+H] ⁺
61				274 [M+H] ⁺
62				319 [M+H] ⁺

<Ejemplo de Referencia 63>

6-(2-Amino-5-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-carbonitrilo

[Fórmula 71]



Se disolvieron 2-(6-cloropirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)anilina (1,0 g, 3,65 mmoles) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,246 g, 2,19 mmoles) en dimetilsulfóxido (3 mL), se añadió una solución acuosa (3 mL) de cianuro de potasio (0,95 g, 14,6 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,37 M a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (40 - 100% acetonitrilo/agua) para obtener el compuesto del título (365,6 mg, 38%).

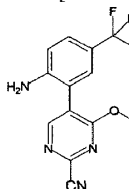
LCMS: m/z 265 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,16 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo de Referencia 64>

5-(2-Amino-5-(trifluorometil)fenil)-4-metoxipirimidin-2-carbonitrilo

[Fórmula 72]



Una mezcla de 2-(2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)-4-(trifluorometil)anilina (89 mg, 0,293 mmoles), dicianuro de zinc (20,65 mg, 0,176 mmoles), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (18,07 mg, 0,032 mmoles) y tris (dibencilidenacetona)dipaladio(0)·aducto de cloroformo (30,3 mg, 0,029 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 mL) se calentó y agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 80°C por 1 hora. Adicionalmente, la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 110°C durante 9 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (acetonitrilo-agua, ácido fórmico al 0,03%) para obtener 5-(2-amino-5-(trifluorometil)fenil)-4-metoxipirimidin-2-carbonitrilo (57 mg, 66%).

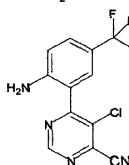
LCMS: m/z 295 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,82 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo de Referencia 65>

6-(2-Amino-5-(trifluorometil)fenil)-5-cloropirimidin-4-carbonitrilo

[Fórmula 73]



Se utilizó 2-(5,6-dicloropirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)anilina, y se realizaron operaciones similares a las del Ejemplo de Referencia 63 para sintetizar el compuesto del título.

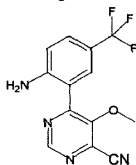
LCMS: m/z 299 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,82 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo de Referencia 66>

6-(2-Amino-5-(trifluorometil)fenil)-5-metoxipirimidin-4-carbonitrilo

[Fórmula 74]



Se utilizó 2-(6-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)anilina, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo de Referencia 63 para sintetizar el compuesto del título.

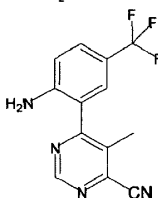
LCMS: m/z 295 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,81 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo de Referencia 67>

6-(2-Amino-5-(trifluorometil)fenil)-5-metilpirimidin-4-carbonitrilo

[Fórmula 75]



Se utilizó 2-(6-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)anilina, y se realizaron operaciones similares a las del Ejemplo de Referencia 63 para sintetizar el compuesto del título.

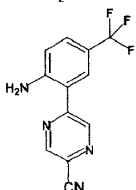
LCMS: m/z 279 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,78 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo de Referencia 68>

5-(2-Amino-5-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-carbonitrilo

[Fórmula 76]



Una mezcla de 2-(5-bromopirazin-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (27,6 mg, 0,087 mmoles), dicianuro de zinc (6,1 mg, 0,052 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5 mg, 0,0043 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se calentó y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (acetonitrilo-agua, ácido fórmico al 0,03%) para obtener 5-(2-amino-5-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-carbonitrilo.

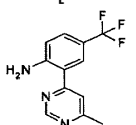
LCMS: m/z 265 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,81 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo de Referencia 69>

2-(6-Metilpirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)anilina

[Fórmula 77]



Se disolvieron 2-(6-cloropirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)anilina (51,9 mg, 0,19 mmoles), trimetil boroxina (0,053 mL,

0,379 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (13,3 mg, 0,019 mmoles) y fosfato de tripotasio (161 mg, 0,759 mmoles) en 1,4-dioxano (0,95 mL) y la mezcla se agitó a 90°C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,37 M a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 - 30%/hexano) para obtener el compuesto del título (27,4 mg, 57%).

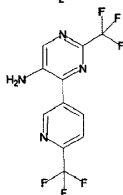
LCMS: m/z 254 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,93 minutos (condiciones de análisis SQD-AA05)

<Ejemplo de Referencia 70>

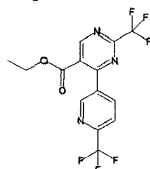
2-(Trifluorometil)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-5-amina

[Fórmula 78]



Primera Etapa

[Fórmula 79]



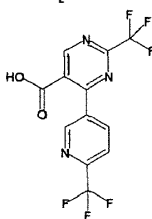
Se utilizaron éster etílico de ácido 4-yodo-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico y ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico, y se realizaron operaciones similares a las del Ejemplo de Referencia 13 para sintetizar 2- éster etílico de ácido (trifluorometil)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxílico.

LCMS: m/z 366 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,26 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Segunda Etapa

[Fórmula 80]



El éster etílico de ácido 2-(trifluorometil)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxílico obtenido en la primera etapa (36 mg, 0,10 mmoles) se disolvió en una mezcla disolvente de etanol (1 mL) y agua (1 mL), y se añadió hidróxido de sodio (7,9 mg, 0,20 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se concentró a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1 N (5 mL) al residuo. Después de que el producto resultante se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido 2-(trifluorometil)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxílico como producto bruto (30 mg).

LCMS: m/z 338 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,05 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Tercera Etapa

Se añadió N,N-dimetilformamida (1,5 mL) a ácido 2-(trifluorometil)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxílico obtenido en la Segunda Etapa (30 mg, 0,09 mmoles), trietilamina (8,9 mg, 0,09 mmoles) y difenilfosforilazida (DPPA, 24,3 mg, 0,09 mmoles), y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. Se añadió agua (1,5

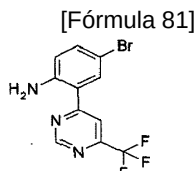
mL) a la mezcla de reacción, y el producto resultante se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, y después de que el producto resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (26 mg) en forma de un producto bruto.

LCMS: m/z 309 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,08 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo de Referencia 71>

4-Bromo-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)anilina



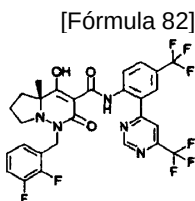
Se utilizaron 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina como reactivo y sustancia de partida, respectivamente, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo de Referencia 13 para obtener 2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)anilina. Se añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (66,2 mg, 0,372 mmoles) a una solución de 2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)anilina (89 mg, 0,372 mmoles) en ácido acético (0,94 mL)/agua (0,0067 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 55°C y se agitó durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la eliminación azeotrópica con tolueno se llevó a cabo tres veces. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (acetonitrilo/agua) para obtener el compuesto del título (60 mg, 50%) en forma de un sólido de color amarillo.

LCMS: m/z 318 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,24 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 21> (referencia)

(4aR)-1-[(2,3-Difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida



Se disolvieron éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (20 mg, 0,0567 mmoles) y 4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)anilina (Ejemplo de Referencia 50, 18 mg, 0,0596 mmoles) en tolueno (0,2 mL), y la mezcla se agitó a 90°C durante 3,5 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, el producto resultante se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (acetonitrilo/agua) para obtener el compuesto del título (36 mg, 99%).

LCMS: m/z 628 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,17 minutos (condiciones de análisis SQD-AA05)

Tautómero mayoritario

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 16,47 (1H, s), 12,91 (1H, s), 9,60 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,95 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,13-7,10 (2H, m), 7,05-7,03 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,47 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,33 (1H, ddd, J = 9,0, 9,0, 3,2 Hz), 2,76 (1H, ddd, J = 9,0, 8,7, 8,7 Hz), 2,56-2,54 (1H, m), 1,76-1,73 (1H, m), 1,69-1,64 (2H, m), 1,00 (3H, s).

Tautómero minoritario

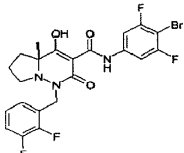
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 18,22 (1H, s), 12,98 (1H, s), 9,59 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,92 (2H, d, J = 9,6 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,14-7,06 (3H, m), 5,10 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,52 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,29-3,25 (1H, m), 2,78-2,75 (1H, m), 2,64-2,59 (1H, m), 1,73-1,66 (2H, m), 1,49-1,46 (1H, m), 0,84 (3H, s).

Se utilizaron los reactivos de anilina apropiados del Ejemplo de Referencia 13 y 15 a 71 y los intermedios éster apropiados de los Ejemplos de Referencia 1-1 y 1-2 y los Ejemplos de Referencia 4 a 12, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 21 para sintetizar el compuestos descritos en la siguiente Tabla (Ejemplos de Referencia). Obsérvese que en los Ejemplos 59 y 60, se utilizó N,N-dimetilformamida como disolvente en lugar de tolueno.

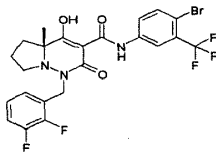
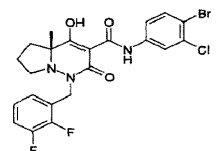
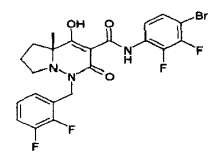
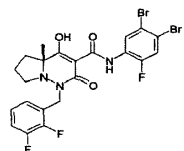
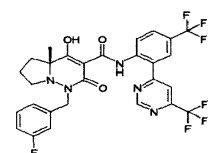
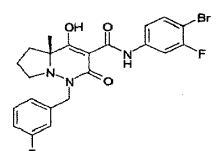
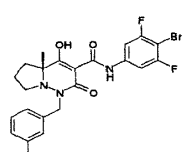
5

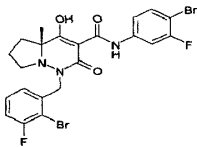
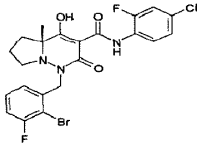
[Tabla 21-1]

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
22		QC-SMD-TFA05	1,26	728
23		QC-SMD-TFA05	1,65	619
24		QC-SMD-TFA05	1,63	599
25		QC-SMD-TFA05	1,61	615
26		QC-SMD-TFA05	1,75	571
27		QC-SMD-TFA05	1,63	519
28		SQD-AA05	1,18	510

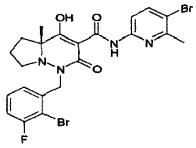
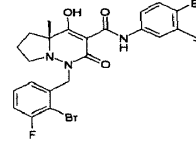
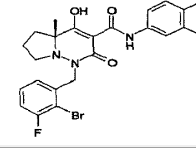
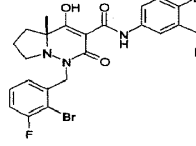
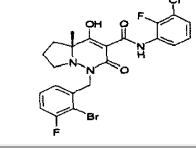
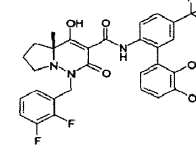
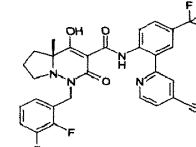
Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
29		SQD-AA05	1,16	528

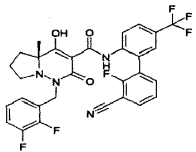
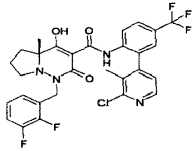
[Tabla 21-2]

30		SQD-AA05	1,17	560
31		SQD-AA05	1,22	526
32		QC-SMD-TFA05	1,64	528
33		SQD-AA05	1,17	588
34		SQD-AA05	1,17	610
35		SQD-AA05	1,19	492
36		SQD-AA05	1,16	510

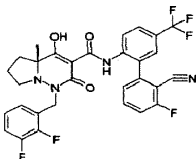
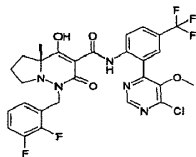
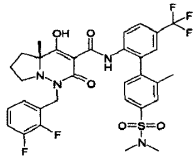
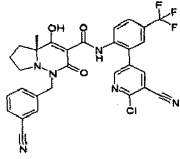
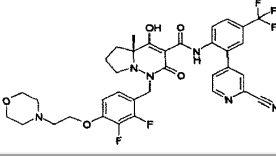
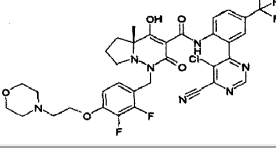
37		QC-SMD-TFA05	1,74	570
38		QC-SMD-TFA05	1,72	526

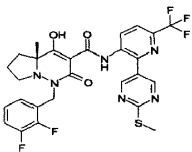
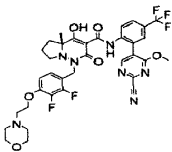
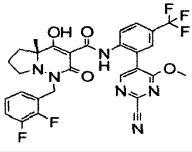
[Tabla 21-3]

39		QC-SMD-TFA05	1,76	567
40		SQD-AA05	1,11	577
41		QC-SMD-TFA05	1,8	586
42		QC-SMD-TFA05	1,77	620
43		QC-SMD-TFA05	1,71	526
44		SQD-AA05	1,22	618
45		SQD-AA05	1,16	584

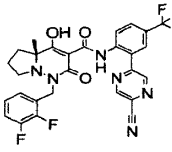
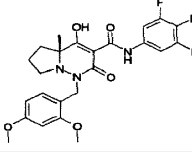
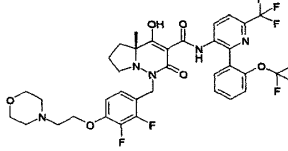
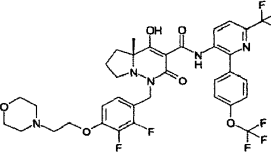
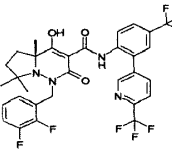
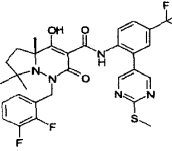
46		SQD-AA05	1,17	601
47		QC-SMD-TFA05	1,71	607

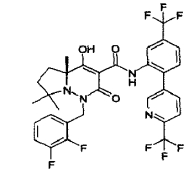
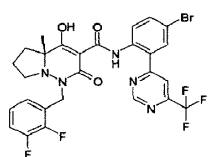
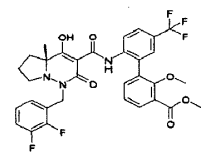
[Tabla 21-4]

48		QC-SMD-TFA05	1,61	601
49		QC-SMD-TFA05	1,64	624
50		QC-SMD-TFA05	1,68	679
51		QC-SMD-TFA05	1,59	607
52		QC-SMD-TFA05	1,25	713
53		QC-SMD-TFA05	1,29	748

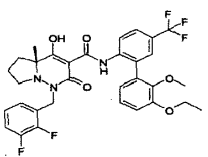
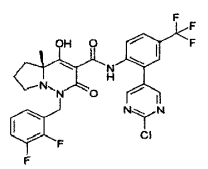
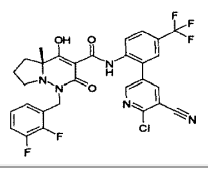
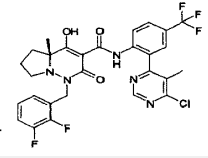
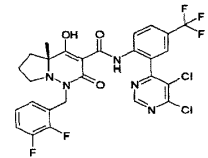
54		QC-SMD-TFA05	1,62	607
55		QC-SMD-TFA05	1,29	744
56		QC-SMD-TFA05	1,64	615

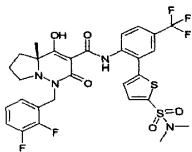
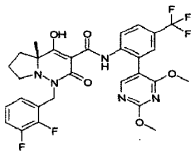
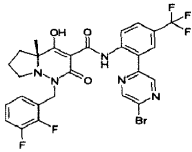
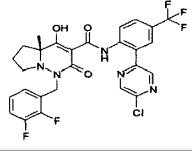
[Tabla 21-5]

57		QC-SMD-TFA05	1,62	585
58		QC-SMD-TFA05	1,65	552
59		QC-SMD-TFA05	1,3	772
60		QC-SMD-TFA05	1,35	772
61		QC-SMD-TFA05	1,73	655
62		QC-SMD-TFA05	1,72	634

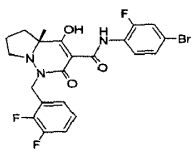
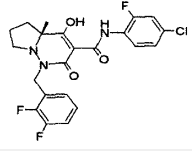
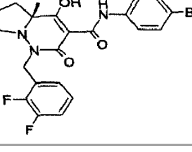
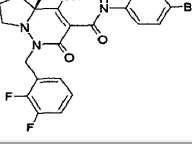
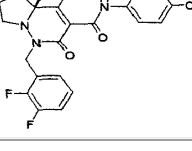
63		QC-SMD-TFA05	1,73	655
64		QC-SMD-TFA05	1,65	638
65		QC-SMD-TFA05	1,67	646

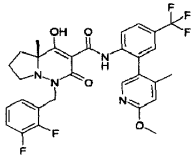
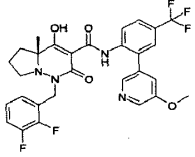
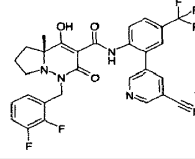
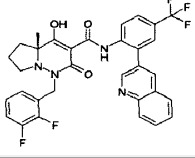
[Tabla 21-6]

66		QC-SMD-TFA05	1,73	632
67		QC-SMD-TFA05	1,61	594
68		SQD-AA05	1,14	618
69		QC-SMD-TFA05	1,67	608
70		QC-SMD-TFA05	1,70	628

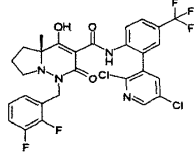
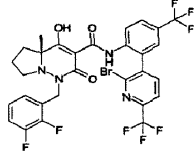
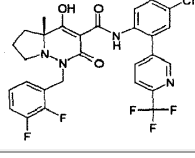
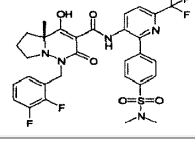
71		QC-SMD-TFA05	1,69	671
72		QC-SMD-TFA05	1,65	620
73		QC-SMD-TFA05	1,72	638
74		QC-SMD-TFA05	1,71	594

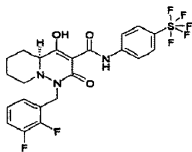
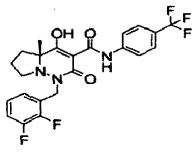
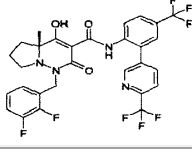
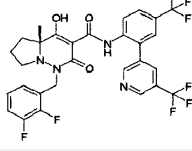
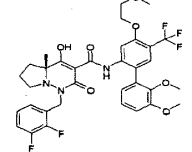
[Tabla 21-7]

75		SQD-AA05	1,20	510
76		SQD-AA05	1,19	466
77		SQD-AA05	1,24	492
78		SQD-AA05	1,11	493
79		SQD-AA05	1,10	449

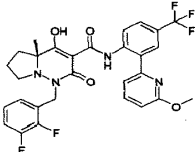
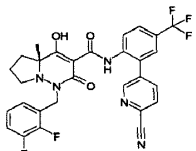
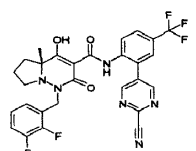
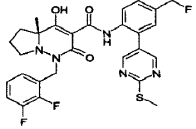
80		QC-SMD-TFA05	1,67	603
81		QC-SMD-TFA05	1,40	589
82		QC-SMD-TFA05	1,58	584
83		SQD-AA05	1,19	609

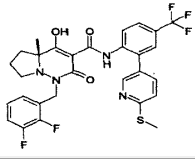
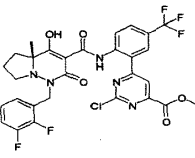
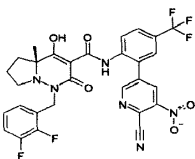
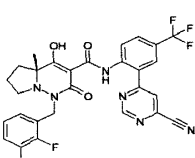
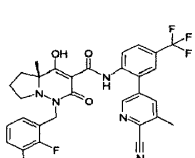
[Tabla 21-8]

84		SQD-AA05	1,19	627
85		QC-SMD-TFA05	1,70	705
86		QC-SMD-TFA05	1,66	593
87		QC-SMD-TFA05	1,60	666

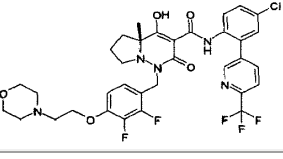
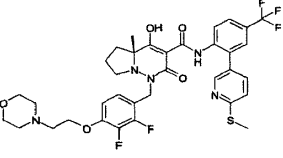
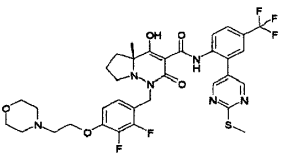
88		SQD-AA05	1,16	540
89		SQD-AA05	1,19	482
90		SQD-AA05	1,17	627
91		SMD-AA05	1,71	627
92		QC-SMD-TFA05	1,66	692

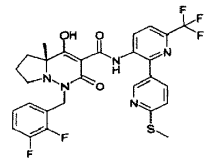
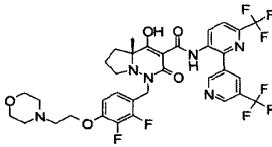
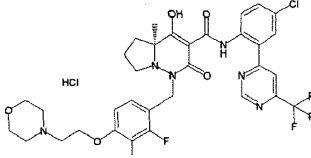
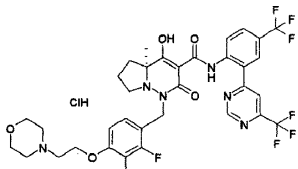
[Tabla 21-9]

93		QC-SMD-TFA05	1,72	589
94		QC-SMD-TFA05	1,59	584
95		QC-SMD-TFA05	1,60	585
96		QC-SMD-TFA05	1,68	606

97		QC-SMD-TFA05	1,71	605
98		QC-SMD-TFA05	1,65	652
99		QC-SMD-TFA05	1,60	629
100		QC-SMD-TFA05	1,64	585
101		QC-SMD-TFA05	1,65	598

[Tabla 21-10]

102		QC-SMD-TFA05	1,29	722
103		QC-SMD-TFA05	1,30	734
104		QC-SMD-TFA05	1,28	735

105		QC-SMD-TFA05	1,64	606
106		QC-SMD-TFA05	1,25	757
107		SMD-TFA05	1,27	723
108		QC-SMD-TFA05	1,30	757

Aunque existen tautómeros de los compuestos descritos en esta tabla, por ejemplo, el RMN H1 de los Ejemplos 22 y 52 es el siguiente.

5 <Ejemplo 22>

Tautómero mayoritario

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 16,12 (1H, s), 11,93 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,59 (1H, s), 6,97 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 4,81 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,32 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,20 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,29 (1H, ddd, J = 8,8, 8,7, 3,0 Hz), 2,84 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,67 (1H, ddd, J = 8,8, 8,8, 8,8 Hz), 2,61-2,59 (4H, m), 2,55-2,53 (1H, m), 2,45 (3H, s), 1,74-1,71 (1H, m), 1,67-1,62 (2H, m), 0,99 (3H, s).

15 Tautómero minoritario

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 17,93 (1H, s), 12,03 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,61 (1H, s), 7,06 (1H, dd, J = 18,5, 10,0 Hz), 6,73 (1H, t, J = 10,0 Hz), 5,00 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,42 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,19 (2H, q, J = 6,7 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,24-3,22 (1H, m), 2,84 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,70-2,66 (1H, m), 2,60 (4H, s), 2,55-2,49 (1H, m), 2,40 (3H, s), 1,67-1,62 (2H, m), 1,44-1,41 (1H, m), 0,79 (3H, s).

<Ejemplo 52>

Tautómero mayoritario

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 16,13 (1H, s), 11,97 (1H, s), 8,87 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,81 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,53 (1H, s), 6,99 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 4,83 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,31 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,20 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,2 Hz), 3,31 (1H, ddd, J = 8,8, 8,8, 3,0 Hz), 2,85-2,83 (2H, m), 2,69 (1H, ddd, J = 8,8, 8,8, 8,8 Hz), 2,61 (4H, brs), 2,56-2,51 (1H, m), 1,75-1,72 (1H, m), 1,67-1,65 (2H, m), 0,99 (3H, s).

Tautómero minoritario

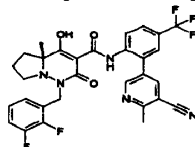
35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 17,91 (1H, s), 12,05 (1H, s), 8,82 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,77 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,54 (1H, brs), 7,06 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,73 (1H, t, J = 7,7 Hz), 5,01 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,43 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,19 (2H, dd, J = 12,1, 6,2 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,2 Hz), 3,27-3,24 (1H, m),

2,84 (2H, s), 2,74-2,72 (1H, m), 2,61 (3H, brs), 2,50-2,46 (1H, m), 1,78-1,63 (3H, m), 1,45-1,42 (1H, m), 0,81 (3H, s).

<Ejemplo 109> (referencia)

- 5 **(4aR)-N-[2-(5-Ciano-6-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**

[Fórmula 83]

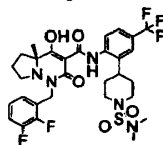


- 10 Se utilizó (4aR)-N-[2-(6-Cloro-5-cianopiridin-3-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (Ejemplo 68) como sustancia de partida, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo de Referencia 69 para obtener el compuesto del título.
LCMS: m/z 598 [M+H]⁺
15 Tiempo de retención de HPLC: 1,63 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

<Ejemplo 110> (referencia)

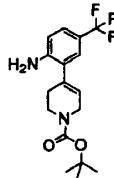
- 20 **(4aR)-1-[(2,3-(Difluorofenil)metil]-N-[2-[1-(dimetilsulfamoil)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-si]piridazin-3-carboxamida**

[Fórmula 84]



Primera Etapa

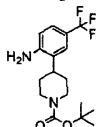
- 25 [Fórmula 85]



- 30 Se utilizaron 2-bromo-4-(trifluorometil)anilina y ácido (1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)borónico como reactivo y sustancia de partida, respectivamente, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo de Referencia 13 para obtener éster terc-butílico de ácido 4-(2-amino-5-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxílico.
LCMS: m/z 243 [M+H-C₄H₉OCO]⁺
35 Tiempo de retención de HPLC: 1,31 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Segunda Etapa

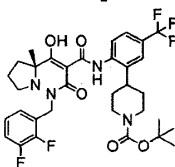
[Fórmula 86]



- 40 El derivado de anilina obtenido en la primera etapa (0,73 g, 2,13 mmoles) se disolvió en metanol (21,2 mL), se añadió hidróxido de paladio-carbono (20% en peso, 0,15 g, 0,21 mmoles) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la mezcla de reacción se filtró a través de un celite, el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener éster terc-butílico de ácido 4-(2-amino-5-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxílico (0,70 g, 91%) en forma de un producto bruto.
45

Tercera Etapa

[Fórmula 87]



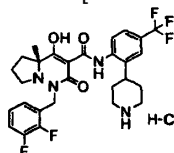
El derivado de anilina obtenido en la Segunda Etapa y el compuesto descrito en el Ejemplo de Referencia 1-1 se utilizaron como reactivo y sustancia de partida, respectivamente, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 21 para obtener 4-[2-[(4aR)-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carbonilo]amino]-5-(trifluorometil)fenil] piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

LCMS: m/z 565 [M+H-C₄H₉OCO]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,78 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Cuarta Etapa

[Fórmula 88]



Se añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (5 mL) al derivado de amida obtenido en la Tercera Etapa (0,81 g, 1,23 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener hidrocloreto de (4aR)-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[2-piperidin-4-il-4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (776 mg) en forma de un sólido amorfo de color amarillo.

LCMS: m/z 565 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,24 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Quinta etapa

El hidrocloreto obtenido en la Cuarta Etapa (0,030 g, 0,050 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0,25 mL), y a continuación, se añadieron trietilamina (0,021 mL, 0,15 mmoles) y cloruro de dimetilsulfamilo (0,0054 mL, 0,050 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (acetonitrilo/agua) para obtener el compuesto del título (24 mg, 71%) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

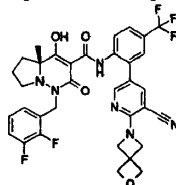
LCMS: m/z 672 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,66 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

<Ejemplo 111> (referencia)

(4aR)-N-[2-[5-Ciano-6-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piridin-3-il]-4-(trifluorometil)fenil]-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 89]



Se disolvió (4aR)-N-[2-(6-cloro-5-cianopiridin-3-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (Ejemplo 68) (20 mg, 0,032 mmoles) en 1,2-dicloroetano (0,32 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron oxalato de 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano (24,5 mg, 0,129 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,068 mL, 0,388 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche a 60°C durante 2 días. Se añadieron una solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,37 M y diclorometano a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó intensamente y, posteriormente, la capa de agua se

separó mediante un separador de fases, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (acetonitrilo al 30 - 95%/agua) para obtener el compuesto del título (19,7 mg, 89%).

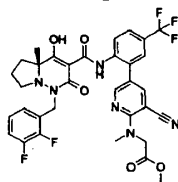
LCMS: m/z 681 [M+H]⁺

5 Tiempo de retención de HPLC: 0,99 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA50)

<Ejemplo 112> (referencia)

10 **2-[[5-[2-[[[(4aR)-1-[(2,3-Difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carbonil]-5-(trifluorometil)fenil]-3-cianopiridin-2-il]-metilamino]acetato de metilo**

[Formula 90]



15 Se utilizó éster metílico de N-metilglicina como reactivo, y se realizaron operaciones similares a las del Ejemplo 111 para sintetizar el compuesto del título.

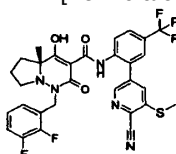
LCMS: m/z 685 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,65 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

20 <Ejemplo 113> (referencia)

(4aR)-N-[2-(6-Ciano-5-metilsulfanilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-si]piridazin-3-carboxamida

25 [Fórmula 91]



30 Se disolvió (4aR)-N-[2-(6-ciano-5-nitropiridin-3-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (Ejemplo 99) (26,1 mg, 0,042 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,3 mL), se añadió tiometóxido de sodio (2,91 mg, 0,042 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió una solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,37 M a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (acetonitrilo al 30 - 90% (ácido fórmico al 0,1%)/agua (ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título (17,7 mg, 49%).

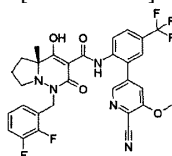
35 LCMS: m/z 630 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,04 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA50)

40 <Ejemplo 114> (referencia)

(4aR)-N-[2-(6-Ciano-5-metoxipiridin-3-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 92]



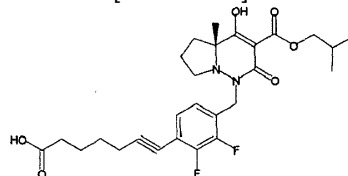
45 Se utilizó metóxido de sodio como reactivo, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 113 para sintetizar el compuesto del título.
LCMS: m/z 614 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,62 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

<Ejemplo de Referencia 72>

- 5 **7-[4-[[4aR)-4-Hidroxi-4a-metil-3-(2-metilpropoxycarbonil)-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenil]hept-6-inoato**

[Formula 93]



10 Una suspensión de éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[(2,3-difluoro-4-yodofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (Ejemplo de Referencia 5) (250 mg, 0,480 mmoles), ácido hept-6-inoico (0,182 mL, 1,44 mmoles), yoduro de cobre(I) (18,3 mg, 0,0960 mmoles), trietilamina (0,335 mL, 2,40 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (33,7 mg, 0,0480 mmoles) en tetrahidrofurano (0,961 mL) se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Al mismo tiempo, se ejecutó la misma reacción completamente en otro recipiente a la misma escala, y ambos productos resultantes se combinaron y purificaron mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa para obtener el compuesto del título (328 mg, 66%) en forma de un aceite de color amarillo.

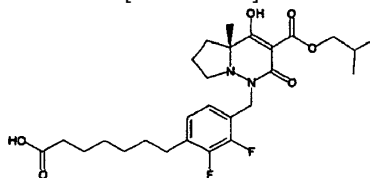
LCMS: m/z 519 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 1,00 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo de Referencia 73>

- 25 **7-[4-[[4aR)-4-Hidroxi-4a-metil-3-(2-metilpropoxycarbonil)-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenil]heptanoato**

[Fórmula 94]



30 Una solución de ácido 7-[4-[[4aR)-4-hidroxi-4a-metil-3-(2-metilpropoxycarbonil)-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenil]hept-6-inoico (Ejemplo de Referencia 72) (358 mg, 0,69 mmoles) e hidróxido de paladio-carbono (20% en peso, aproximadamente 50% de humedad con agua, 145 mg) en 2,2,2-trifluoroetanol (7 mL) se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Además, se añadió hidróxido de paladio-carbono (20% en peso, aproximadamente 50% de humedad con agua, 145 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, el producto filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (361 mg, 100%) en forma de un aceite de color pardo claro.

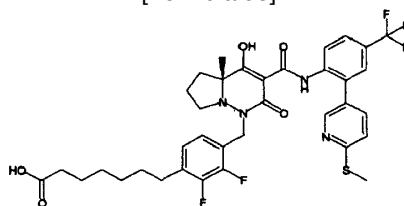
LCMS: m/z 523 [M+H]⁺

40 Tiempo de retención de HPLC: 1,05 minutos (condiciones de análisis SQD-AA05)

<Ejemplo 115> (referencia)

- 45 **7-[4-[[4aR)-4-hidroxi-4a-metil-3-[[2-(6-metilsulfanilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenil]heptanoato**

[Fórmula 95]



Se utilizaron 7-[4-[[[(4aR)-4-hidroxi-4a-metil-3-(2-metilpropoxycarbonil)-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenil]heptanoato (Ejemplo de Referencia 73) y 2-(6-(metiltio)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)anilina, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 21 para sintetizar el compuesto del título.

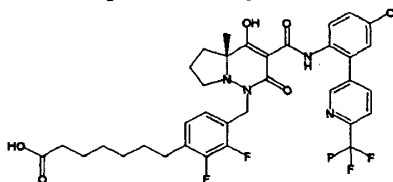
LCMS: m/z 733 [M+H]⁺

5 Tiempo de retención de HPLC: 1,25 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo 116> (referencia)

10 7-[4-[[[(4aR)-3-[[4-cloro-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]carbamoil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenil]heptanoato

[Fórmula 96]



15 Se utilizaron 7-[4-[[[(4aR)-4-hidroxi-4a-metil-3-(2-metilpropoxycarbonil)-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenil]heptanoato (Ejemplo de Referencia 73) y 4-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)anilina, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 21 para sintetizar el compuesto del título.

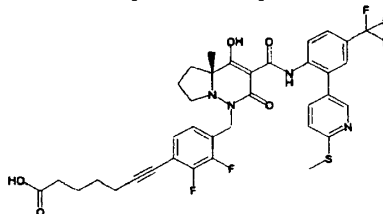
LCMS: m/z 721 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 1,22 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo 117> (referencia)

25 7-[4-[[[(4aR)-4-hidroxi-4a-metil-3-[[2-(6-metilsulfanilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenil]hept-6-inoato

[Fórmula 97]



30 Se utilizó ácido 7-[4-[[[(4aR)-4-Hidroxi-4a-metil-3-(2-metilpropoxycarbonil)-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenil]hept-6-inoico (Ejemplo de Referencia 72) como sustancia de partida, se utilizó 2-(6-(metiltio)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)anilina como reactivo, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 21 para sintetizar el compuesto del título.

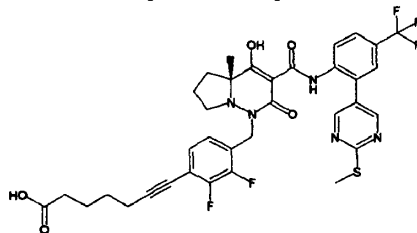
LCMS: m/z 729 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención de HPLC: 1,61 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 118> (referencia)

40 7-[4-[[[(4aR)-4-hidroxi-4a-metil-3-[[2-(2-metilsulfanilpirimidin-5-il)-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenil]hept-6-inoato

[Fórmula 98]



Se utilizaron ácido 7-[4-[[[(4aR)-4-Hidroxi-4a-metil-3-(2-metilpropoxycarbonil)-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-

b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenil]hept-6-inoico (Ejemplo de Referencia 72) y 2-(2-(metiltio)pirimidin-5-il)-4-(trifluorometil)anilina, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 21 para sintetizar el compuesto del título.

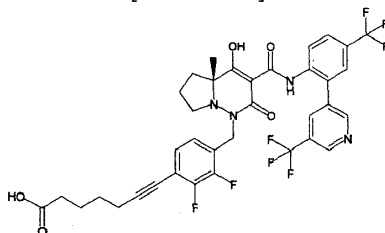
LCMS: m/z 730 [M+H]⁺

5 Tiempo de retención de HPLC: 1,58 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 119> (referencia)

10 **7-[4-[[[(4aR)-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-3-[[4-(trifluorometil)-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]carbamoil]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenil]hept-6-inoato**

[Fórmula 99]



15 Se utilizaron ácido 7-[4-[[[(4aR)-4-hidroxi-4a-metil-3-(2-metilpropoxycarbonil)-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenil]hept-6-inoico (Ejemplo de Referencia 72) y 4-(trifluorometil)-2-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)anilina y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 21 para sintetizar el compuesto del título.

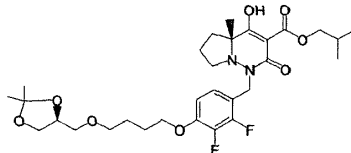
LCMS: m/z 751 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 1,60 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo de Referencia 74>

25 **éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[-4-[4-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]butoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico**

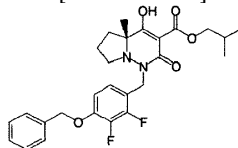
[Fórmula 100]



Primera Etapa

30

[Fórmula 101]

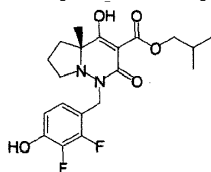


35 Se utilizaron 4-(benciloxi)-2,3-difluorobenzaldehído e hidrocloreto de éster metílico de ácido (R)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico como reactivo y sustancia de partida, respectivamente, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Primera Etapa del ejemplo 1 y el Ejemplo de Referencia 1-1 para sintetizar éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[-4-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]butoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico.

Segunda Etapa

40

[Fórmula 102]



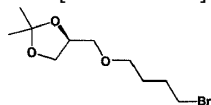
Se añadió paladio-carbono (10% en peso, 120 mg) a una solución de éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[(2,3-difluoro-4-fenilmetoxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (1,56 g, 3,12 mmoles) en acetato de etilo (100 mL), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, el producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (1,02 g, 80%).

LCMS: m/z 411 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,24 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Tercera Etapa

[Fórmula 103]



Se añadió una solución de hidróxido de sodio al 60% (2 mL, 30,3 mmoles) a una mezcla de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (2,00 g, 15,1 mmoles) y 1,4-dibromobutano (5,42 mL, 45,4 mmoles). Se añadió hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (257 mg, 0,757 mmoles) a esta mezcla, y el producto resultante se agitó intensamente a temperatura ambiente durante la noche. Después de añadir agua, la capa se extrajo con hexano/éter dietílico (1: 4) cuatro veces, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de que el producto resultante se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener (S)-4-((4-bromobutoxi)metil)-2, 2-dimetil-1,3-dioxolano (2,54 g, 63%) en forma de aceite incoloro.

Cuarta Etapa

Se añadió carbonato de cesio (1,20 mg, 3,65 mmoles) a una solución de éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (500 mg, 1,22 mmoles) y (S)-4-((4-bromobutoxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (374 mg, 1,40 mmoles) en acetonitrilo (15,2 mL), y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,37 M, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de que el producto resultante se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (414 mg, 57%).

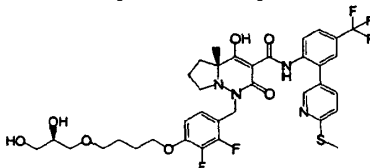
LCMS: m/z 597 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,52 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 120> (referencia)

(4aR)-1-[[4-[4-(2R)-2,3-Dihidroxiopropoxi]butoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-N-[2-(6-metilsulfanilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 104]



Se disolvieron éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[[4-[4-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]butoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (Ejemplo de Referencia

74) (10,6 mg, 0,018 mmoles) y 2-(6-(metiltio)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)anilina (5,1 mg, 0,018 mmoles) en tolueno (0,5 mL), y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en metanol (0,5 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (3,4 mg, 0,018 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y media. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la solución turbia de color blanco resultante se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (acetonitrilo al 30 - 90% (ácido trifluoroacético al 0,1%)/agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)) para obtener el compuesto del título (6,3 mg, 46%) en forma de un sólido amorfo de color pardo claro.

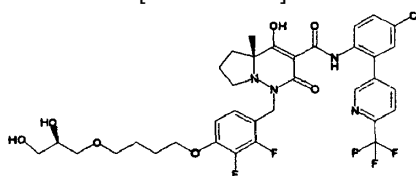
LCMS: m/z 767 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,51 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

<Ejemplo 121> (referencia)

(4aR)-N-[4-Cloro-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-1-[[4-[4-[(2R)-2,3-dihidroxiopropoxi]butoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 105]



Se utilizaron éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[[4-[4-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]butoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (Ejemplo de Referencia 74) y 4-cloro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)anilina, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 120 para sintetizar el compuesto del título.

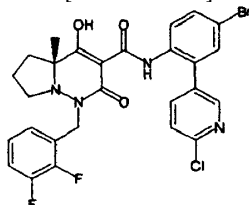
LCMS: m/z 755 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,50 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

<Ejemplo 122> (referencia)

(4aR)-N-[4-Bromo-2-(6-cloropiridin-3-il)fenil]-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 106]



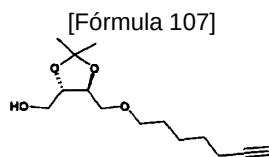
Se añadieron dimetoxietano (0,2 mL), etilenglicol (0,2 mL) y agua (0,1 mL) a (4aR)-N-(4-bromo-2-yodofenil)-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (Ejemplo 331) (14,8 mg, 0,02 mmoles), carbonato de potasio (9,7 mg, 0,07 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,3 mg, 0,002 mmoles) y ácido (6-cloropiridin-3-il)borónico (3,1 mg, 0,02 mmoles), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La materia insoluble se filtró y el producto filtrado se purificó directamente mediante HPLC (YMC-Actus ODS-A 20 × 100 mm 0,005 mm, acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título (4,8 mg, 40%) en forma de un sólido de color blanco amorfo.

LCMS: m/z 604 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,89 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo de Referencia 75>

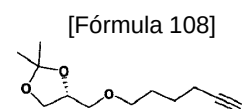
((4S,5S)-5-((Hept-6-in-1-iloxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metanol



Se añadió hidruro de sodio (60% en peso, una dispersión en aceite mineral, 36 mg, 0,824 mmoles) a una solución de ((4S,5S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)dimetanol (133 mg, 0,824 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió metanosulfonato de hept-6-in-1-ilo (105 mg, 0,550 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua lentamente a la mezcla de reacción, y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener ((4S,5S)-5-((hept-6-in-1-ilo)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (99,6 mg, 71%).

<Ejemplo de Referencia 76>

(R)-4-((3-bromopropoxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano

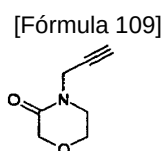


Se disolvieron (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (615 mg, 4,66 mmoles) y 6-bromo-1-hexino (500 mg, 3,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL), hidruro de sodio (60% en peso, una dispersión en aceite mineral, 186 mg, 4,66 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo con éter dietílico. Después de lavar la capa orgánica con salmuera y secar sobre sulfato de sodio, el producto resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener (R)-4-((hex-5-in-1-ilo)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (390 mg, 59 %) en forma de un líquido transparente.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,24 (1H, dt, $J = 12,0, 6,4$ Hz), 4,04 (1H, dd, $J = 8,0, 6,4$ Hz), 3,71 (1H, dd, $J = 8,3, 6,4$ Hz), 3,54-3,44 (3H, m), 3,41 (1H, dd, $J = 11,0, 5,0$ Hz), 2,20 (4H, td, $J = 7,0, 3,0$ Hz), 1,92 (4H, t, $J = 3,0$ Hz), 1,72-1,64 (2H, m), 1,62-1,53 (2H, m), 1,40 (3H, s), 1,34 (3H, s).

<Ejemplo de Referencia 77>

4-(Prop-2-in-1-il)morfolin-3-ona



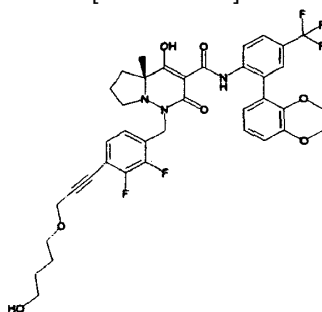
Se añadió hidruro de sodio (60% en peso, una dispersión en aceite mineral, 187 mg, 4,68 mmoles) a una solución de morfolin-3-ona (430 mg, 4,25 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) a 0°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadió 3-bromoprop-1-ino (607 mg, 5,1 mmoles) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), y después de lavar la mezcla de reacción en serie con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera y secar sobre sulfato de magnesio, el producto resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título (312 mg, 53%) en forma de un aceite transparente.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,29 (2H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,19 (2H, s), 3,93 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,51 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 2,25 (1H, m).

<Ejemplo 123> (referencia)

(4aR)-1-[[2,3-Difluoro-4-[3-(4-hidroxibutoxi)prop-1-inil]fenil]metil]-N-[2-(2,3-dimetoxifenil)-4-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 110]



Se añadieron 4-(prop-2-in-1-ilo)butan-1-ol (15,5 mg, 0,121 mmoles) y trietilamina (0,020 mL, 0,141 mmoles) a una solución de (4aR)-1-[2,3-(difluoro-4-yodofenil)metil]-N-[2-(2,3-dimetoxifenil)-4-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (Ejemplo 321) (30 mg, 0,040 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,83 mg, 0,0404 mmoles) y yoduro de cobre(I) (1,54 mg, 0,0081 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,40 mL) en atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió ácido fórmico a la mezcla de reacción, y la mezcla se purificó directamente mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa para obtener el compuesto del título (15 mg, 50%) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

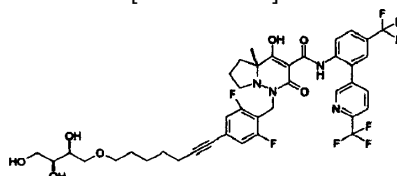
LCMS: m/z 744 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,63 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

<Ejemplo 124> (referencia)

(4aR)-1-[[2,6-Difluoro-4-[7-[(2S,3S)-2,3,4-trihidroxibutoxi]hept-1-inil]fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 111]



Se añadieron ((4S,5S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)dimetanol (23,9 mg, 0,093 mmoles) y trietilamina (0,019 mL, 0,140 mmoles) a una solución de (4aR)-1-[[2,6-difluoro-4-yodofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (Ejemplo 322) (35 mg, 0,047 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (3,27 mg, 0,0465 mmoles) y yoduro de cobre(I) (1,77 mg, 0,0093 mmoles), en N,N-dimetilformamida (0,47 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron ácido trifluoroacético/agua (1:1, 1,4 mL) y dimetilsulfóxido (0,7 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa para obtener el compuesto del título (32 mg, 82%) en forma de un sólido amorfo de color naranja.

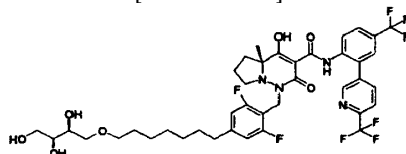
LCMS: m/z 841 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,90 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA50)

<Ejemplo 125> (referencia)

(4aR)-1-[[2,6-Difluoro-4-[7-[(2S,3S)-2,3,4-trihidroxibutoxi]heptil]fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 112]



Una suspensión de (4aR)-1-[[2,6-difluoro-4-[7-[(2S,3S)-2,3,4-trihidroxibutoxi]hept-1-inil]fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

(Ejemplo 124) (20 mg, 0,024 mmoles) e hidróxido de paladio-carbono (20% en peso, 3,34 mg, 0,00476 mmoles) en acetato de etilo se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa para obtener el compuesto del título

(11,5 mg, 57%) en forma de un sólido amorfo incoloro.

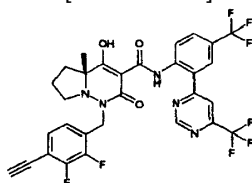
LCMS: m/z 845 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,60 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

<Ejemplo 126> (referencia)

(4aR)-1-[[4-Etilil-2,3-difluorofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidina-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 113]



Se utilizó triisopropilsililacetileno como reactivo, y se realizaron operaciones similares a las de la Primera Etapa del ejemplo 123 para obtener (4aR)-1-[[2,3-difluoro-4-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidina-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida en forma de un producto bruto. El producto bruto obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (0,15 mL), se añadió una solución 1 M en tetrahidrofurano (0,12 mL) de fluoruro de tetrabutilamonio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron ácido trifluoroacético (0,5 mL), agua (0,5 mL) y dimetilsulfóxido (1 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa para obtener el compuesto del título (22 mg, 84%) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

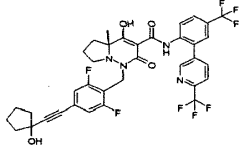
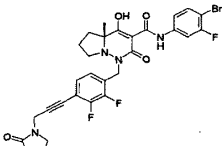
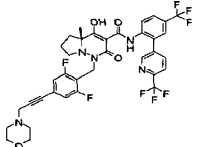
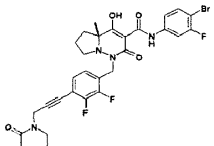
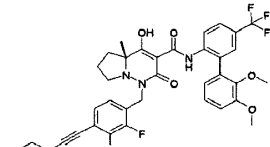
LCMS: m/z 652 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,87 minutos (condiciones de análisis SQD-FA50).

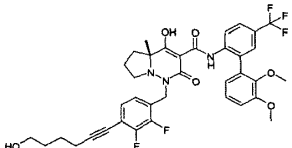
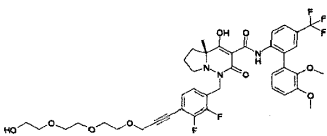
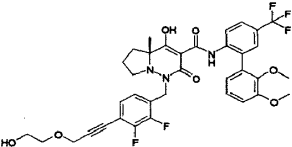
Se utilizaron los derivados yoduro apropiados de los Ejemplos 319-323 y los reactivos de alquino terminal apropiados, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 123 para sintetizar los compuestos descritos en la siguiente Tabla (Ejemplos de Referencia).

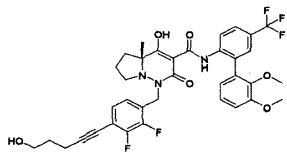
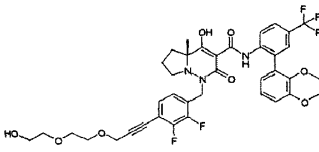
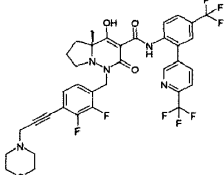
[Tabla 22-1]

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
127		SQD-AA05	1,18	730
128		QC-SMD-TFA05	1,60	753
129		QC-SMD-TFA05	1,62	738

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
130		QC-SMD-TFA05	1,69	735
131		SQD-AA05	1,14	631
132		QC-SMD-TFA05	1,33	750
133		QC-SMD-TFA05	1,56	648
134		QC-SMD-TFA05	1,60	686

[Tabla 22-2]

135		QC-SMD-TFA05	1,65	714
136		QC-SMD-TFA05	1,57	804
137		QC-SMD-TFA05	1,58	716

138		QC-SMD-TFA05	1,62	700
139		QC-SMD-TFA05	1,57	760
140		QC-SMD-TFA05	1,34	750

Aunque existen tautómeros de algunos de los compuestos descritos en esta tabla, se pueden observar isómeros en algunos casos y no en otros casos según el tipo de disolvente para la medición. Por ejemplo, el RMN ^1H del Ejemplo 129 (dimetilsulfóxido- D_6) y el Ejemplo 140 (cloroformo- D) es el siguiente.

5

<Ejemplo 129>

RMN ^1H ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 16,58 (1H, brs), 12,80 (1H, brs), 12,15 (1H, brs), 9,59 (1H, s), 8,59-8,56 (1H, brm), 8,48-8,38 (1H, m), 8,27 (1H, brs), 7,99 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,28 (1H, q, $J = 6,8$ Hz), 7,24 (1H, q, $J = 7,3$ Hz), 5,11 (1H, d, $J = 14,7$ Hz), 4,47-4,38 (1H, m), 3,41-3,30 (2H, m), 2,73 (1H, q, $J = 8,6$ Hz), 2,54 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,49-2,36 (1H, m), 2,40 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 1,84-1,75 (2H, m), 1,63 (2H, brs), 0,92 (3H, brs).

10

<Ejemplo 140>

15 Tautómero mayoritario

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 11,82 (1H, s), 8,78 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,97 (1H, dd, $J = 8,1, 1,9$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,15-7,11 (1H, m), 6,98-6,94 (1H, m), 4,84 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 4,32 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,85-3,79 (4H, m), 3,68 (2H, s), 3,27 (1H, td, $J = 8,7, 3,2$ Hz), 2,83-2,77 (4H, m), 2,73-2,64 (1H, m), 2,58-2,48 (1H, m), 1,80-1,58 (3H, m), 0,99 (3H, s).

20

Tautómero minoritario

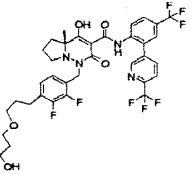
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 11,91 (1H, s), 8,72 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,96-7,92 (1H, m), 7,80 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,75-7,71 (1H, m), 7,58-7,55 (1H, m), 7,17-7,07 (1H, m), 6,99-6,93 (1H, m), 5,07 (1H, d, $J = 14,7$ Hz), 4,47 (1H, d, $J = 14,9$ Hz), 3,79-3,85 (4H, m), 3,67 (2H, s), 3,30-3,20 (1H, m), 2,83-2,77 (4H, m), 2,73-2,64 (1H, m), 2,58-2,48 (1H, m), 1,81-1,58 (3H, m), 0,79 (3H, s).

25

Se utilizaron los derivados yoduro apropiados de los Ejemplos 319 a 323 y los reactivos de alquino terminal apropiados, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 123 y el Ejemplo 125 para sintetizar los compuestos descritos en la siguiente Tabla (Ejemplos de Referencia).

30

[Tabla 23]

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
141		QC-SMD-TFA05	1,61	743

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
142		QC-SMD-TFA05	1,59	808

Se utilizaron los derivados yoduro apropiados de los Ejemplos 319 a 323 y los reactivos de alquino terminal apropiados, incluido el del Ejemplo de Referencia 76, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 124 para sintetizar los compuestos descritos en la siguiente Tabla (Ejemplos de Referencia).

5

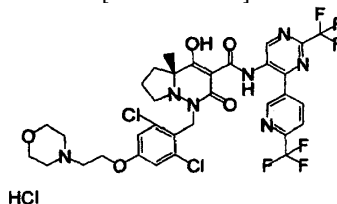
[Tabla 24]

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
143		QC-SMD-TFA05	1,56	797
144		QC-SMD-TFA05	1,58	797
145		QC-SMD-TFA05	1,51	769

<Ejemplo 146> (referencia)

- 10 **Hidrocloreto de (4aR)-1-[[2,6-dicloro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[2-(trifluorometil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**

[Fórmula 114]



15

- Se disolvieron (4aR)-1-[[2,6-dicloro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[2-(trifluorometil)-4-[6-(trifluorometil)piridina-3-il]pirimidin-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (Ejemplo 328) (22 mg, 0,032 mmoles), hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (12,1 mg, 0,065 mmoles) y yoduro de tetra-n-butilamonio (1,2 mg, 0,0033 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,2 mL), se añadió carbonato de cesio (64 mg, 0,20 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 3 horas. Se añadieron dimetilsulfóxido (0,4 mL) y ácido clorhídrico concentrado (0,1 mL) a la mezcla de reacción a 0°C, y después de agitar la mezcla durante 5 minutos, el producto resultante se purificó directamente mediante cromatografía en columna C-18 de fase inversa sobre gel de sílice (agua/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (23 mg, 88%) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

25

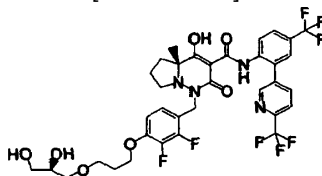
LCMS: m/z 790 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,26 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 147> (referencia)

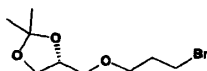
(4aR)-1-[[4-[3-[(2R)-2,3-Dihidroxiopropoxi]propoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 115]



Primera Etapa

[Fórmula 116]



Se añadieron agua (10 mL) e hidróxido de sodio (1,75 g, 43,8 mmoles) a 1,3-dibromopropano (9,17 g, 45,4 mmoles), (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (1,5 g, 11,4 mmoles) e hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio (0,19 g, 0,57 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (30 mL) a la mezcla de reacción, y después de que el producto resultante se extrajo con éter dietílico, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener (S)-4-((3-bromopropoxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (640 mg, 22%) en forma de un líquido transparente.

Segunda Etapa

Se disolvieron (4aR)-1-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (Ejemplo 324) (1,0 g, 1,56 mmoles) y (S)-4-((3-bromopropoxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (0,47 g, 1,87 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 mL), se añadió carbonato de cesio (0,86 g, 6,23 mmoles) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 2 horas. Se añadió éter dietílico (30 mL) a la mezcla de reacción, y la materia insoluble se filtró y se concentró a presión reducida. Después de añadir metanol (10 mL) al residuo resultante, se le añadió ácido clorhídrico concentrado (2 mL) gota a gota a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se insufló nitrógeno en la mezcla de reacción durante 1 hora para eliminar una cantidad excesiva de cloruro de hidrógeno y, posteriormente, se añadió dimetilsulfóxido (5 mL), el metanol se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C-18 sobre gel de sílice de fase inversa (agua/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (1,2 g, 95%) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

LCMS: m/z 775 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,49 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Tautómero mayoritario

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 16,21 (1H, s), 11,91 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (1H, s), 6,92 (1H, dd, J = 7,8, 7,5 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 7,8, 7,5 Hz), 4,73 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,30 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,89-3,87 (1H, m), 3,72-3,69 (3H, m), 3,65-3,64 (1H, m), 3,57-3,54 (2H, m), 3,27-3,24 (1H, m), 2,70-2,62 (1H, m), 2,56-2,55 (1H, m), 2,53-2,50 (1H, m), 2,12-2,08 (3H, m), 1,73-1,70 (1H, m), 1,67-1,61 (2H, m), 1,00 (3H, s).

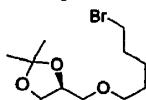
Tautómero minoritario

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 17,97 (1H, s), 11,89 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,55 (1H, s), 7,06-7,04 (1H, m), 6,73-6,70 (1H, m), 4,99 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,42 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,89-3,88 (1H, m), 3,72-3,69 (3H, m), 3,65-3,64 (1H, m), 3,57-3,54 (2H, m), 3,25-3,24 (1H, m), 2,70-2,62 (2H, m), 2,41-2,39 (1H, m), 2,12-2,08 (3H, m), 1,67-1,61 (2H, m), 1,43-1,37 (1H, m), 0,77 (3H, s).

<Ejemplo de Referencia 78>

(S)-4-(((5-Bromopentil)oxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano

[Fórmula 117]



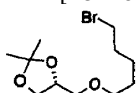
Se utilizaron 1,5-dibromopentano y (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Primera Etapa del ejemplo 147 para obtener (S)-4-((hex-5-in-1-iloxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano en forma de un líquido transparente.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,25 (1H, dt, $J = 12,0,6,0$ Hz), 4,05 (1H, dd, $J = 6,4, 8,0$ Hz), 3,72 (1H, dd, $J = 6,4, 8,0$ Hz), 3,53-3,37 (6H, m), 1,87 (2H, dt, $J = 14,2, 7,1$ Hz), 1,64-1,54 (2H, m), 1,54-1,44 (2H, m), 1,41 (3H, s), 1,35 (3H, s).

<Ejemplo de Referencia 79>

(R)-4-(((5-Bromopentil)oxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano

[Fórmula 118]

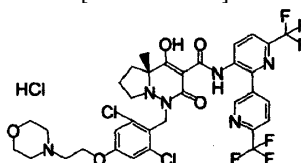


Se utilizaron 1,5-dibromopentano y (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Primera Etapa del ejemplo 147 para obtener (R)-4-(((5-bromopentil)oxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano.

<Ejemplo 148> (referencia)

Hidrocloreuro de (4aR)-1-[[2,6-dicloro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[6-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 119]



Se utilizaron (4aR)-1-[[2,6-dicloro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[6-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (Ejemplo 329) e hidrocloreuro de 4-(2-cloroetil)morfolina, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 146 para sintetizar el compuesto del título.

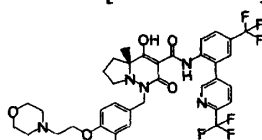
LCMS: m/z 789 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,29 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

<Ejemplo 149> (referencia)

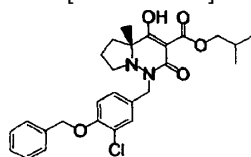
(4aR)-1-[[3-Cloro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Formula 120]



Primera Etapa

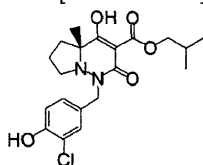
[Fórmula 121]



Se utilizaron 4-(benciloxi)-3-clorobenzaldehído e hidrocloreto de éster metílico de ácido (R)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico, y se realizaron operaciones similares a las del Ejemplo de Referencia 4 para sintetizar éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[(3-cloro-4-fenilmetoxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico.

Segunda Etapa

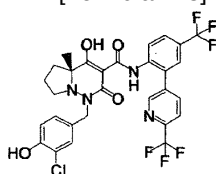
[Fórmula 122]



Se utilizó éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[(3-cloro-4-fenilmetoxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Segunda Etapa del Ejemplo de Referencia 74 para sintetizar éster 2-metilpropílico de (4aR)-1-[(3-cloro-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico.

Tercera Etapa

[Fórmula 123]



Se utilizaron éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[(3-Cloro-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico y 4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)anilina (Ejemplo de Referencia 13), y se realizaron operaciones similares a las del Ejemplo 21 para sintetizar (4aR)-1-[(3-cloro-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida.

Cuarta Etapa

Se utilizaron (4aR)-1-[(3-cloro-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida e hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 146 para sintetizar el compuesto del título.

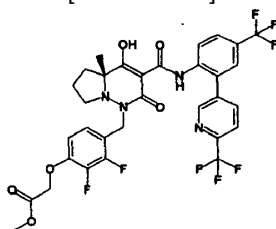
LCMS: m/z 754 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,32 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

<Ejemplo 150> (referencia)

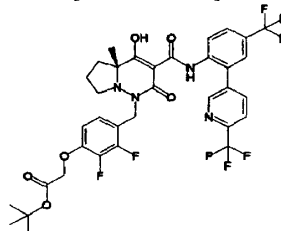
2-[4-[(4aR)-4-Hidroxi-4a-metil-2-oxo-3-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]carbamoil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenoxi]acetato de metilo

[Fórmula 124]

**Primera Etapa**

5

[Fórmula 125]



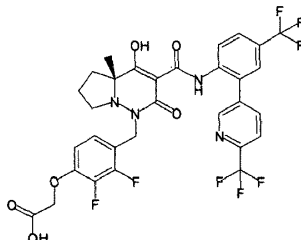
Se utilizaron (4aR)-1-[(2,3-Difluoro-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (Ejemplo 324) y éster terc-butílico de ácido bromoacético, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 146 para sintetizar éster terc-butílico de ácido 2-[4-[(4aR)-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-3-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]carbamoil]-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenoxi]acético.

LCMS: m/z 757 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,23 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Segunda Etapa

[Fórmula 126]



Se añadió ácido trifluoroacético (0,3 mL, 4 mmoles) a una solución de éster de terc-butílico de ácido 2-[4-[(4aR)-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-3-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]carbamoil]-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenoxi]acético (14,7 mg, 0,019 mmoles) en diclorometano (0,075 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (ácido fórmico al 0,1%, acetonitrilo/agua) para obtener ácido 2-[4-[(4aR)-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-3-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]carbamoil]-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenoxi]acético (12,3 mg, 90%).

LCMS: m/z 701 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,08 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Tercera Etapa

Se añadió (diazometil)trimetilsilano (0,0125 mL, 0,025 mmoles) a una solución de ácido 2-[4-[(4aR)-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-3-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]carbamoil]-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenoxi]acético (9 mg, 0,013 mmoles) en benceno (0,13 mL)-metanol (0,08 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se añadió ácido fórmico (0,005 mL) a la mezcla de reacción, el producto resultante se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (ácido fórmico al 0,1%, acetonitrilo/agua) para obtener el compuesto del título (8,3 mg, 90%) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

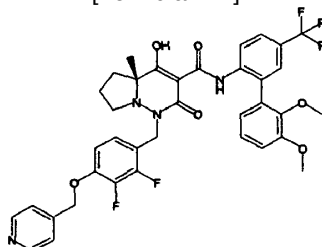
LCMS: m/z 715 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,60 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

<Ejemplo 151> (referencia)

- 5 **(4aR)-1-[[2,3-Difluoro-4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]metil]-N-[2-(2,3-dimetoxifenil)-4-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**

[Fórmula 127]



- 10 Se utilizaron (4aR)-1-[[2,3-Difluoro-4-hidroxifenil]metil]-N-[2-(2,3-dimetoxifenil)-4-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (Ejemplo 325) e hidrobromuro de 4-(bromometil)piridina, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 146 para sintetizar el compuesto del título.

- 15 LCMS: m/z 725 [M+H]⁺
Tiempo de retención de HPLC: 1,37 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

- 20 Se utilizaron los derivados fenólicos de los ejemplos 326, 327 y 330 y los reactivos de bromuro de alquilo, incluidos los de los Ejemplos de Referencia 78 y 79, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Segunda Etapa del ejemplo 147 para sintetizar los compuestos de los ejemplos descritos en la siguiente Tabla (referencia).

[Tabla 25]

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
152		QC-SMD-TFA05	1,53	790
153		QC-SMD-TFA05	1,56	803
154		QC-SMD-TFA05	1,60	817
155		QC-SMD-TFA05	1,60	817
156		QC-SMD-TFA05	1,49	819

Aunque existen tautómeros de algunos de los compuestos descritos en esta tabla, se pueden observar isómeros en algunos casos y no en otros casos según el tipo de disolvente para la medición. Por ejemplo, el RMN ^1H del Ejemplo 152 (cloroformo- D) y el Ejemplo 156 (dimetilsulfóxido- D_6) es el siguiente.

5 <Ejemplo 152>

Tautómero mayoritario

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 16,43 (1H, s), 12,92 (1H, s), 9,61 (1H, s), 8,47 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,95 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,79 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 8,1, 8,1$ Hz), 6,70 (1H, dd, $J = 8,1, 8,1$ Hz), 4,98 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 4,41 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 4,07 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,87 (1H, brs), 3,73-3,71 (1H, m), 3,66-3,64 (1H, m), 3,56 (2H, m), 3,53-3,52 (2H, m), 3,33-3,31 (1H, m), 2,74 (1H, ddd, $J = 8,5, 8,5, 8,5$ Hz), 2,55-2,53 (2H, m), 2,11 (1H, brs), 1,92-1,88 (2H, m), 1,82-1,77 (2H, m), 1,74-1,73 (1H, m), 1,68-1,62 (2H, m), 1,01 (2H, s).

15 Tautómero minoritario

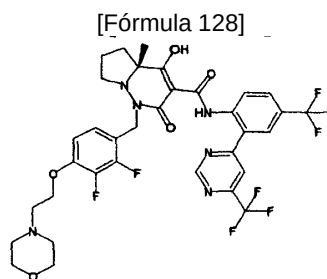
20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 18,16 (1H, s), 12,97 (1H, s), 9,59 (1H, s), 8,33 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,92 (2H, d, $J = 10,9$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,04 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 6,70 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 5,01 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 4,45 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 4,07 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,87 (1H, s), 3,72 (1H, d, $J = 10,7$ Hz), 3,65 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 3,54 (4H, dt, $J = 19,0, 6,0$ Hz), 3,26 (1H, s), 2,74 (1H, dd, $J = 16,6, 8,5$ Hz), 2,63-2,61 (2H, m), 2,11 (1H, s), 1,92-1,88 (2H, m), 1,74-1,73 (2H, m), 1,67-1,65 (2H, m), 1,50-1,47 (1H, m), 0,85 (3H, s).

<Ejemplo 156>

25 RMN ^1H ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 15,77 (1H, brs), 12,17 (1H, brs), 9,71 (1H, s), 9,14 (1H, s), 8,54 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,13 (1H, brs), 7,00 (1H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,99-4,17 (3H, m), 4,08 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 3,59-3,54 (1H, m), 3,41-3,24 (6H, m), 2,70 (1H, q, $J = 8,1$ Hz), 2,41 (1H, brs), 1,79-1,48 (8H, m), 1,47-1,31 (4H, m), 0,92 (3H, brs).

<Ejemplo 157> (referencia)

30 (4aR)-1-[[2,3-Difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida



35 Se añadieron trifenilfosfina (17,2 mg, 0,066 mmoles), N-(2-hidroxi-etil)morfolina (7,5 mg, 0,057 mmoles) y azodicarboxilato de dietilo (0,03 mL, 0,065 mmoles) a una solución de (4aR)-1-[[2,3-difluoro-4-hidroxi-fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (Ejemplo 327) (10,6 mg, 0,016 mmoles) en tetrahidrofurano (0,2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título (8,0 mg, 0,011 mmoles) en forma de un sólido de color blanco. Se confirmó midiendo RMN ^1H y RMN ^{13}C que este sólido incluía dos tautómeros.

45 LCMS: m/z 757 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Tiempo de retención de HPLC: 1,30 minutos (SMD-TFA05)

Tautómero mayoritario

50 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 16,44 (1H, s), 12,92 (1H, s), 9,61 (1H, d, $J = 1,0$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 1,0$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,79 (1H, dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz), 7,05 (1H, ddd, $J = 9,0, 6,8, 2,2$ Hz), 6,71 (1H, ddd, $J = 9,0, 7,5, 1,2$ Hz), 4,99 (1H, d, $J = 14,2$ Hz), 4,40 (1H, d, $J = 14,2$ Hz), 4,19 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 3,74 (4H, t, $J = 4,6$ Hz), 3,32 (1H, ddd, $J = 8,9, 8,9, 3,5$ Hz), 2,84 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 2,74 (1H, ddd, $J = 8,9, 8,9, 8,9$ Hz), 2,61-2,59 (4H, m), 2,56-2,54 (1H, m), 1,76-1,73 (1H, m), 1,68-1,63 (2H, m), 1,00 (3H, s)

55 RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 187,4 (qC), 169,8 (qC), 165,7 (qC), 162,5 (qC), 159,3 (CH), 156,6 (qC, $J_{\text{CF}} = 36,3$ Hz), 150,3

(qC, J_{CF} = 248,7, 10,5 Hz), 147,8 (qC, J_{CF} = 5,5 Hz), 141,3 (qC, J_{CF} = 247,9, 14,6 Hz), 138,7 (qC), 128,3 (CH, J_{CF} = 3,3 Hz), 128,0 (qC), 127,1 (CH, J_{CF} = 3,8 Hz), 127,0 (qC, J_{CF} = 33,5 Hz), 125,1 (CH), 124,8 (CH), 123,6 (qC, J_{CF} = 272,0 Hz), 120,5 (qC, J_{CF} = 275,4 Hz), 118,4 (qC, J_{CF} = 12,7 Hz), 116,0 (CH, J_{CF} = 2,5 Hz), 109,5 (CH, J_{CF} = 2,5 Hz), 93,6 (qC), 68,0 (CH₂), 66,9 (CH₂×2), 64,2 (qC), 57,5 (CH₂), 54,1 (CH₂×2), 51,9 (CH₂), 43,2 (CH₂), 31,9 (CH₂), 22,4 (CH₃), 19,1 (CH₂).

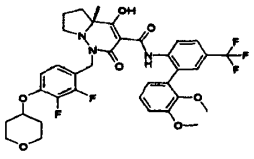
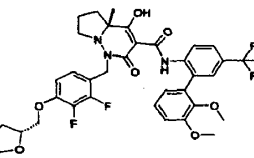
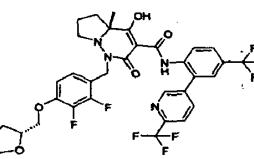
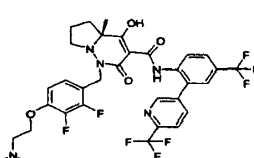
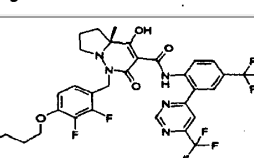
Tautómero minoritario

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 18,17 (1H, s), 12,97 (1H, s), 9,59 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,93 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,7, 2,0 Hz), 7,05 (1H, ddd, J = 9,0, 6,8, 2,2 Hz), 6,71 (1H, ddd, J = 9,0, 7,5, 1,2 Hz), 5,02 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,45 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,19 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,25 (1H, ddd, J = 8,8, 8,8, 3,2 Hz), 2,84 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,74 (1H, ddd, J = 8,9, 8,9, 8,9 Hz), 2,61-2,59 (4H, m), 2,56-2,54 (1H, m), 1,76-1,73 (1H, m), 1,68-1,63 (1H, m), 1,49-1,47 (1H, m), 0,84 (3H, s).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 191,8 (qC), 170,2 (qC), 168,1 (qC), 165,5 (qC), 159,3 (CH), 156,6 (qC, J_{CF} = 36,3 Hz), 150,3 (qC, J_{CF} = 248,7, 10,5 Hz), 147,8 (qC, J_{CF} = 5,5 Hz), 141,3 (qC, J_{CF} = 247,9, 14,6 Hz), 138,7 (qC), 128,2 (CH, J_{CF} = 3,3 Hz), 128,2 (qC), 127,1 (CH, J_{CF} = 3,8 Hz), 127,0 (qC, = 33,5 Hz), 125,1 (CH), 125,4 (CH), 123,6 (qC, J_{CF} = 272,0 Hz), 120,5 (qC, J_{CF} = 275,4 Hz), 118,4 (qC, J_{CF} = 12,7 Hz), 116,0 (CH, J_{CF} = 2,5 Hz), 109,5 (CH, J_{CF} = 2,5 Hz), 84,3 (qC), 68,0 (CH₂), 66,9 (CH₂×2), 64,2 (qC), 57,5 (CH₂), 54,1 (CH₂×2), 50,7 (CH₂), 44,0 (CH₂), 31,1 (CH₂), 21,8 (CH₃), 18,6 (CH₂).

Se utilizaron los intermedios fenólicos apropiados de los Ejemplos 324, 325 y 327 y reactivos alcohólicos apropiados, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 156 para sintetizar los compuestos de los Ejemplos descritos en la siguiente Tabla (Ejemplos de Referencia).

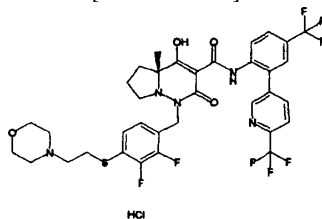
[Tabla 26]

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
158		QC-SMD-TFA05	1,68	718
159		QC-SMD-TFA05	1,69	718
160		SMD-TFA50	1,17	727
161		QC-SMD-TFA05	1,32	756
162		QC-SMD-TFA05	1,61	730

<Ejemplo 163> (referencia)

Hidrocloreto de (4aR)-1-[[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletilsulfanil)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 129]



Se añadió carbonato de cesio (67 mg, 0,206 mmoles) a una solución de (4aR)-1-[[[2,3-difluoro-4-yodofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (Ejemplo 320) (30 mg, 0,04 mmoles), acetato de paladio (1,79 mg, 0,0080 mmoles), trifenilfosfina (8,37 mg, 0,032 mmoles) y triisopropilsilanotiol (9,87 mg, 0,052 mmoles) en tolueno (0,399 mL), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas y 45 minutos. Posteriormente, se añadieron acetato de paladio (1,79 mg, 0,0080 mmoles), triisopropilsilanotiol (9,87 mg, 0,052 mmoles) y 1,4-dioxano (0,4 mL), y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas.

Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió 4-(2-cloroetil)morfolina- ácido clorhídrico (37,1 mg, 0,199 mmoles) a esta mezcla de reacción, y después de que el producto resultante se calentó a 100°C durante varias horas, se enfrió a temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa. Se añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano al compuesto obtenido, y la solución se concentró y se secó para obtener el compuesto del título (17 mg, 53%) en forma de un sólido de color blanco.

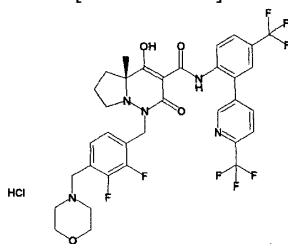
LCMS: m/z 772 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,35 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

<Ejemplo 164> (referencia)

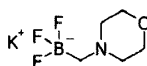
Hidrocloreto de (4aR)-1-[[[2,3-difluoro-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 130]



Primera Etapa

[Fórmula 131]



Una solución de trifluoroborato de (bromometil)potasio (100 mg, 0,50 mmoles), morfolina (45,7 mg, 0,525 mmoles) y carbonato de potasio (69,1 mg, 0,50 mmoles) en tetrahidrofurano (0,50 mL) se calentó a 80°C durante 1 hora, y a continuación, el producto resultante se enfrió a temperatura ambiente. Después de que la mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetona (15 mL), la solución se secó para obtener borato de trifluoro(morfolinometil)potasio (68 mg, 66%) en forma de un producto bruto.

Segunda Etapa

Se añadieron dos veces acetato de paladio (2,45 mg, 0,0109 mmoles), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (10,39 mg, 0,022 mmoles) y carbonato de cesio (89 mg, 0,272 mmoles) a una solución de borato de

trifluoro(morfolinometil)potasio (28,2 mg, 0,136 mmoles) obtenido en la Primera Etapa y (4aR)-1-[(2,3-difluoro-4-yodofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (Ejemplo 320) (41 mg, 0,054 mmoles) en una mezcla de dioxano y agua (0,495 mL y 0,0495 mL), y la mezcla se calentó y agitó a 80°C durante la noche. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, esta mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa. El compuesto obtenido se disolvió en etanol, a continuación, se añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano, y el producto resultante se secó para obtener el compuesto del título (28 mg, 68%) en forma de un sólido de color blanco.

LCMS: m/z 726 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,28 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

Tautómero mayoritario

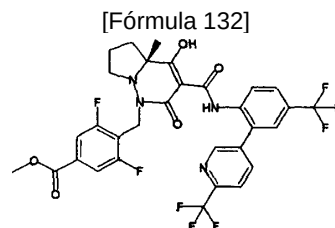
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 13,60 (1H, s), 11,74 (1H, s), 8,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,75 (1H, m), 7,72 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,17 (1H, t, J = 6,7 Hz), 4,86 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,37-4,22 (4H, m), 3,97 (2H, dd, J = 13,2, 2,6 Hz), 3,35 (2H, d, J = 10,4 Hz), 3,27 (1H, dt, J = 8,7, 3,2 Hz), 2,92 (2H, m), 2,71 (1H, dd, J = 16,7, 8,7 Hz), 2,60-2,51 (1H, m), 1,87-1,58 (4H, m), 1,04 (3H, s).

Tautómero minoritario

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 11,91 (1H, s), 8,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,32 (1H, t, J = 6,9 Hz), 5,12 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,48-4,38 (4H, m), 0,80 (3H, s).

<Ejemplo 165> (referencia)

4-[(4aR)-4-Hidroxi-4a-metil-2-oxo-3-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]carbamoil]-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-3, 5-difluorobenzoato de metilo



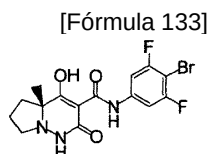
Se añadieron hexacarbonilo de molibdeno (70,2 mg, 0,266 mmoles), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio(II) (un complejo en diclorometano 1:1) (4,4 mg, 0,0053 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,0024 mL, 0,159 mmoles) a una solución de (4aR)-1-[(2,6-difluoro-4-yodofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (Ejemplo 322) (40 mg, 0,053 mmoles) en metanol (2 mL), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 N, el producto resultante se extrajo con diclorometano y, después de secar la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, el producto resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (hexano: acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (29,3 mg, 81%) en forma de un aceite de color pardo claro.

LCMS: m/z 685 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,68 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

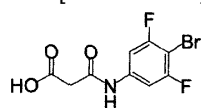
<Ejemplo de Referencia 80>

(4aR)-N-(4-Bromo-3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-1,5,6,7-tetrahidropirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida



Primera Etapa

[Fórmula 134]



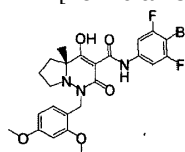
Una solución de 4-bromo-3,5-difluoroanilina (2,00 g, 9,62 mmoles) y ácido de Meldrum (2,77 g, 19,2 mmoles) en tolueno (18 mL) se agitó a 90°C durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, el depósito se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (agua con ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo) para obtener 3-((4-bromo-3,5-difluorofenil)amino)-3-oxopropanoato (2,00 g, 71%) en forma de polvo de color blanco.

LCMS: m/z 294 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,66 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Segunda Etapa

[Fórmula 135]



Se utilizaron 2,4-dimetoxibenzaldehído, hidrocloreuro de éster metílico de ácido (R)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico, y 3-((4-bromo-3,5-difluorofenil)amino)-3-oxopropanoato, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo de Referencia 1-1 para sintetizar (4aR)-N-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-1-[(2,4-(dimetoxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida.

LCMS: m/z 554 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,64 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Tercera Etapa

Se disolvieron (4aR)-N-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-1-[(2,4-(dimetoxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (910 mg, 1,65 mmoles) y triisopropilsilano (0,68 mL, 3,29 mmoles) en ácido trifluoroacético (6 mL), y después la mezcla se enfrió a 0°C, se añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (0,15 mL, 1,65 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se añadió a agua helada (50 mL), se neutralizó con carbonato de potasio (5,5 g, 39,8 mmoles), y se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 mL). Después de lavar la capa orgánica con salmuera, el producto resultante se secó sobre sulfato de sodio. El producto resultante se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C-18 de fase inversa (agua con ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (590 mg, 89%) en forma de un sólido de color blanco.

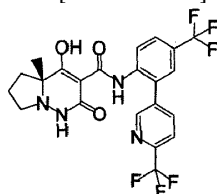
LCMS: m/z 402 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,70 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo de Referencia 81>

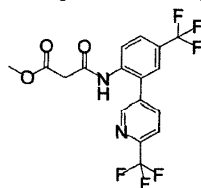
(4aR)-4-Hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-1,5,6,7-tetrahidropirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 136]



Primera Etapa

[Fórmula 137]



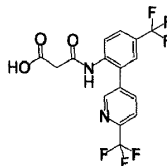
Se disolvió 4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)anilina (Ejemplo de Referencia 42) (2,0 g) en tetrahidrofurano (30 mL), se añadió fosfato de tripotasio (4,16 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos. Se añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (1,40 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL) para la separación, y la capa orgánica se lavó con salmuera al 12% y se concentró a presión reducida para obtener ácido 3-O-[4-(trifluorometil)-2-

LCMS: m/z 407 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,81 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Segunda Etapa

[Fórmula 138]



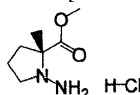
Se añadieron metanol (20 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 10 N (1,96 mL) al ácido 3-O-[4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil]-1-O-metil-propanodioico obtenido en la Primera Etapa, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Se añadió ácido clorhídrico 6 N para ajustar el pH a 3, se añadieron acetato de etilo y agua para separación, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadieron hexano (90 mL) y acetato de etilo (10 mL) al residuo resultante, la mezcla se agitó y a continuación, se filtró, y el sólido resultante se secó para obtener 3-oxo-3-((4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil)amino)propanoato (2,34 g, rendimiento en dos etapas 91%).

LCMS: m/z 393 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,29 minutos (condiciones de análisis SQD-FA50)

Tercera Etapa

[Fórmula 139]



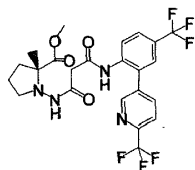
Se suspendió hidrocloreto de éster metílico de ácido (R)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (8,4 g, 46,8 mmoles) en diclorometano (50 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (9,34 g, 49,1 mmoles) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió tolueno para la eliminación azeotrópica, a continuación, el residuo se suspendió en diclorometano (50 mL), se añadió nitrito de sodio (3,55 g, 69,0 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de filtrar la mezcla de reacción, el producto resultante se concentró a presión reducida para obtener el éster metílico de ácido (S)-1-nitroso-pirrolidin-2-carboxílico en forma de un producto bruto. El producto bruto obtenido se disolvió en ácido acético (200 mL) y metanol (30 mL), se añadió polvo de zinc (29,4 g, 4501 mmoles) en porciones divididas en corriente de nitrógeno, a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió metanol (100 mL) a la mezcla de reacción, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, y a continuación, el producto filtrado se concentró a presión reducida. Después de repetir una operación similar dos veces, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol). Después de añadir una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano a la fracción obtenida, el producto resultante se concentró a presión reducida para obtener hidrocloreto de éster metílico de ácido (R)-1-amino-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (6,4 g, 70%).

LCMS: m/z 158,9 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: cromatograma de masa de 0,33 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Cuarta Etapa

[Fórmula 140]



Se utilizaron éster metílico ácido (R)-2-metil-1-(3-oxo-3-((4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil)amino)propanamido)pirrolidin-2-carboxílico e hidrocloreto de éster metílico de ácido (R)-1-amino-2-metilpirrolidin-2-carboxílico como reactivo y sustancia de partida, respectivamente, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Segunda Etapa del Ejemplo de Referencia 1-1 para sintetizar éster metílico de ácido (R)-2-metil-1-(3-oxo-3-((4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil)amino)propanamido)pirrolidin-2-carboxílico.

LCMS: m/z 531 [M-H]⁻

Tiempo de retención de HPLC: 0,88 minutos (SQD-FA05)

Quinta etapa

Se utilizó éster metílico de ácido (R)-2-metil-1-(3-oxo-3-((4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil)amino)propanamido)pirrolidin-2-carboxílico, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Tercera Etapa del Ejemplo de Referencia 1-1 para sintetizar el compuesto del título.

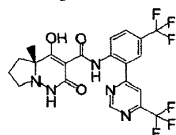
LCMS: m/z 501 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,03 minutos (SQD-FA05)

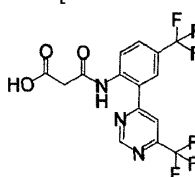
<Ejemplo de Referencia 82>

(4aR)-4-Hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-1,5,6,7-tetrahidropirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 141]

**Primera Etapa**

[Fórmula 142]



Se utilizaron 4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)anilina (Ejemplo de Referencia 50) y ácido de Meldrum, y se realizaron operaciones similares a las de la Segunda Etapa del Ejemplo de Referencia 80 para sintetizar 3-oxo-3-((4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)amino)propanoato.

Segunda Etapa

Se utilizaron hidrocloreto de éster metílico de ácido (R)-1-amino-2-metilpirrolidin-2-carboxílico y 3-oxo-3-((4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)amino)propanoato, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de las Etapas Cuarta y Quinta del Ejemplo de Referencia 81 para sintetizar el compuesto del título.

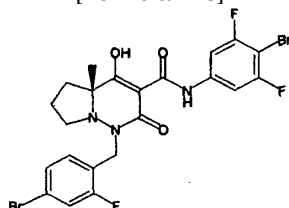
LCMS: m/z 502 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,02 minutos (SQD-FA05)

<Ejemplo 166> (referencia)

(4aR)-N-(4-Bromo-3,5-difluorofenil)-1-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

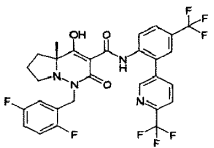
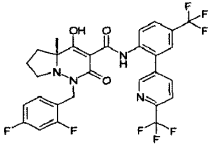
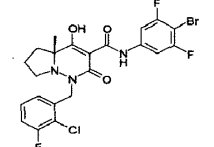
[Fórmula 143]



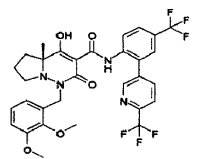
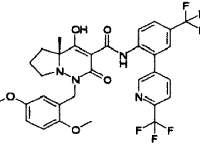
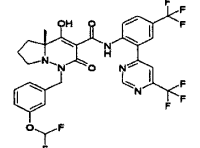
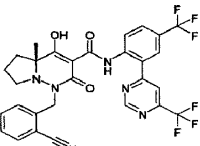
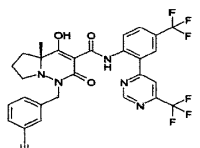
- 5 Se añadió una solución 1,7 N en tolueno (0,0644 mL, 0,109 mmoles) de 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (14,7 mg, 0,055 mmoles) y 2,2-dimetilpropan-1-olato de potasio a una solución de (4aR)-N-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-1,5,6,7-tetrahidropirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (Ejemplo de Referencia 80) (20,0 mg, 0,050 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,249 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (acetonitrilo de ácido fórmico al 0,1%/agua) para obtener el compuesto del título (6,0 mg, 20%) en forma de un sólido amorfo de color blanco grisáceo.
- 10 LCMS: m/z 588 [M-H]⁻
Tiempo de retención de HPLC: 1,32 minutos (SQD-FA05)
- 15 Se utilizaron los intermedios de piridazona apropiados de los Ejemplos de Referencia 80 a 82 y reactivos de haluro de bencilo apropiados, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 166 para sintetizar los compuestos de los Ejemplos descritos en la siguiente Tabla (Ejemplos de Referencia).

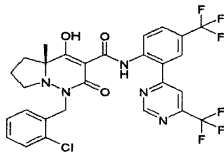
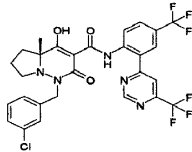
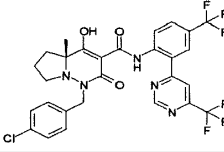
[Tabla 27-1]

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
167		QC-SMD-TFA05	1,65	657
168		SQD-AA05	1,20	625
169		SQD-AA05	1,19	625
170		QC-SMD-TFA05	1,67	627
171		QC-SMD-TFA05	1,68	627

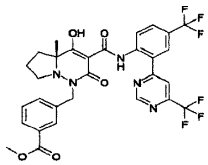
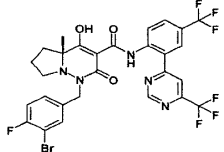
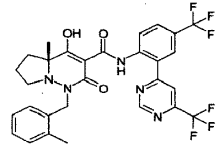
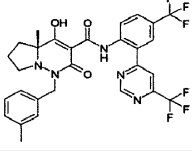
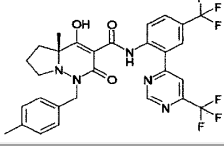
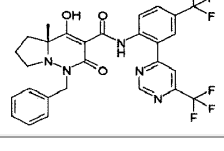
Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
172		SQD-AA05	1,16	627
173		QC-SMD-TFA05	1,67	627
174		QC-SMD-TFA05	1,74	544

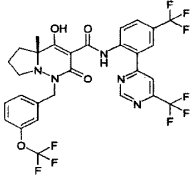
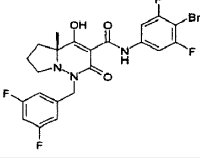
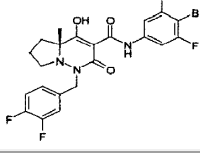
[Tabla 27-2]

175		QC-SMD-TFA05	1,66	651
176		SQD-AA05	1,18	651
177		QC-SMD-TFA05	1,68	658
178		QC-SMD-TFA05	1,65	617
179		QC-SMD-TFA05	1,64	617

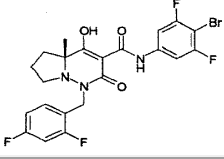
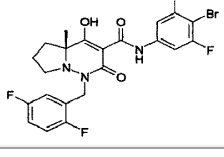
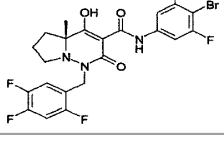
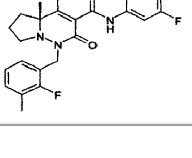
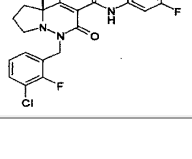
180		QC-SMD-TFA05	1,76	626
181		QC-SMD-TFA05	1,76	626
182		QC-SMD-TFA05	1,76	626

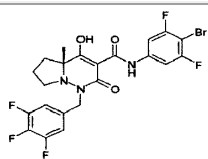
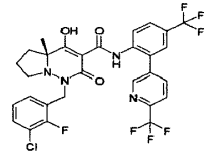
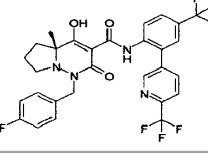
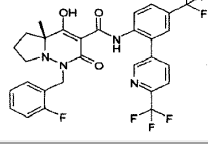
[Tabla 27-3]

183		QC-SMD-TFA05	1,68	650
184		QC-SMD-TFA05	1,76	688
185		QC-SMD-TFA05	1,76	606
186		QC-SMD-TFA05	1,76	606
187		QC-SMD-TFA05	1,77	606
188		QC-SMD-TFA05	1,72	592

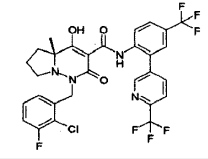
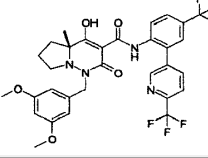
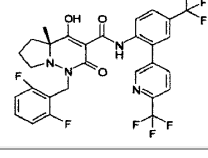
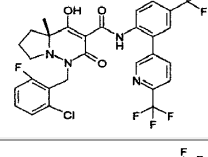
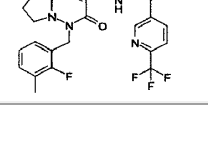
189		QC-SMD-TFA05	1,76	676
190		SQD-AA05	1,15	528
191		SQD-AA05	1,16	528

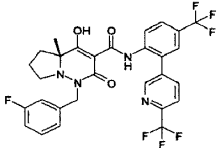
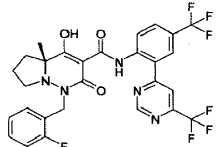
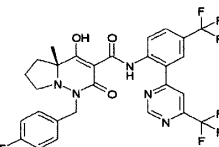
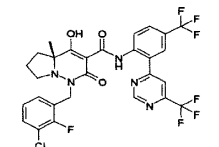
[Tabla 27-4]

192		QC-SMD-TFA05	1,70	528
193		SQD-AA05	1,15	528
194		SQD-AA05	1,15	546
195		QC-SMD-TFA05	1,76	524
196		QC-SMD-TFA05	1,75	544

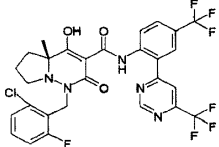
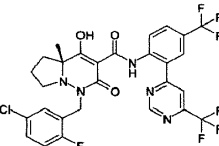
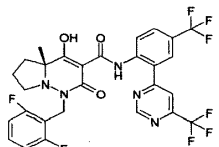
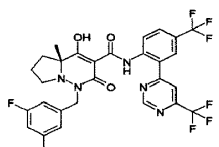
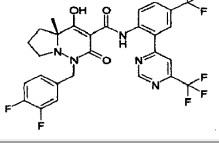
197		QC-SMD-TFA05	1,73	546
198		SQD-AA05	1,18	643
199		QC-SMD-TFA05	1,67	609
200		QC-SMD-TFA05	1,67	609

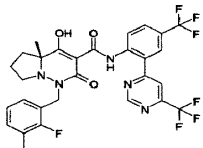
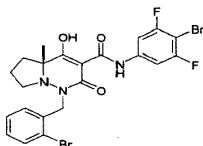
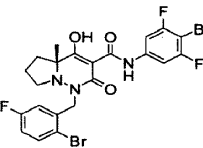
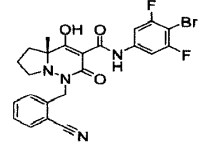
[Tabla 27-5]

201		SQD-AA05	1,18	643
202		SQD-AA05	1,17	651
203		QC-SMD-TFA05	1,66	627
204		QC-SMD-TFA05	1,71	643
205		SQD-AA05	1,21	623

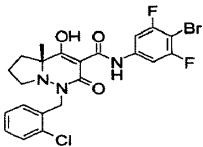
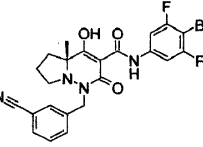
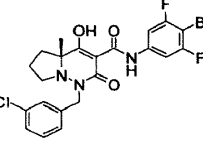
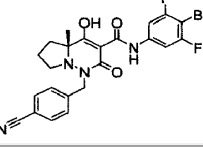
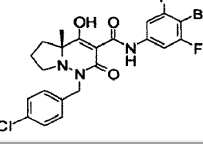
206		QC-SMD-TFA05	1,67	609
207		QC-SMD-TFA05	1,68	610
208		QC-SMD-TFA05	1,68	610
209		QC-SMD-TFA05	1,72	644

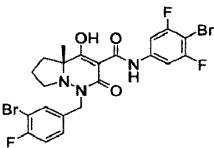
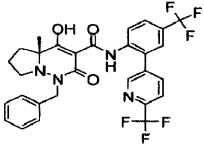
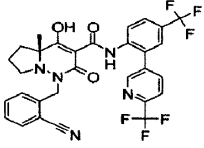
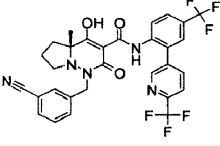
[Tabla 27-6]

210		QC-SMD-TFA05	1,72	644
211		QC-SMD-TFA05	1,71	644
212		QC-SMD-TFA05	1,70	628
213		QC-SMD-TFA05	1,71	628
214		QC-SMD-TFA05	1,71	628

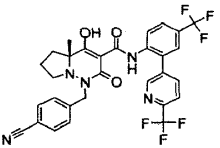
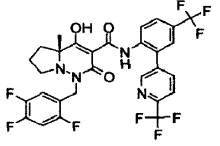
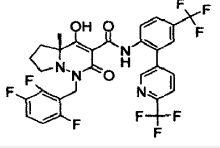
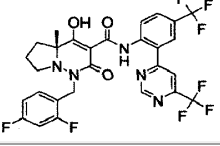
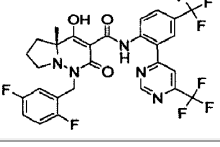
215		QC-SMD-TFA05	1,76	624
216		QC-SMD-TFA05	1,78	571
217		QC-SMD-TFA05	1,77	589
218		QC-SMD-TFA05	1,62	517

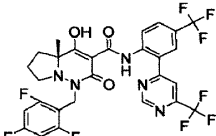
[Tabla 27-7]

219		QC-SMD-TFA05	1,76	526
220		QC-SMD-TFA05	1,62	517
221		QC-SMD-TFA05	1,76	526
222		QC-SMD-TFA05	1,62	517
223		QC-SMD-TFA05	1,76	526

224		SQD-AA05	1,18	589
225		QC-SMD-TFA05	1,68	590
226		QC-SMD-TFA05	1,61	615
227		SQD-AA05	1,11	615

[Tabla 27-8]

228		SQD-AA05	1,11	615
229		QC-SMD-TFA05	1,67	644
230		QC-SMD-TFA05	1,66	644
231		QC-SMD-TFA05	1,71	627
232		QC-SMD-TFA05	1,70	627

233		QC-SMD-TFA05	1,70	645
-----	---	--------------	------	-----

Aunque los compuestos respectivos descritos en esta tabla incluyen sus tautómeros, por ejemplo, el RMN H^1 del Ejemplo 196 es el siguiente.

5 Tautómero mayoritario

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 16,40 (1H, s), 12,00 (1H, s), 7,40-7,28 (4H, m), 7,11-7,04 (1H, m), 5,14 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 4,47 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 3,37-3,32 (1H, m), 2,82-2,76 (1H, m), 2,61-2,54 (1H, m), 1,76-1,61 (3H, m), 1,01 (3H, s).

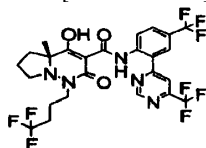
10 Tautómero minoritario

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 16,40 (1H, s), 12,18 (1H, s), 7,40-7,28 (4H, m), 7,11-7,04 (1H, m), 5,11 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 4,53 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 3,32-3,26 (1H, m), 2,84-2,77 (1H, m), 2,65-2,61 (1H, m), 1,81-1,70 (3H, m), 0,88 (3H, s).

15 <Ejemplo 234> (referencia)

(4aR)-4-Hidroxi-4a-metil-2-oxo-1-(4,4,4-trifluorobutil)-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 144]



Se utilizaron (4aR)-1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo de Referencia 12) y 1,1,1-trifluoro-4-yodobutano, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Tercera Etapa del Ejemplo de Referencia 80, Ejemplo 166 y Ejemplo 21 consecutivamente para obtener el compuesto del título.

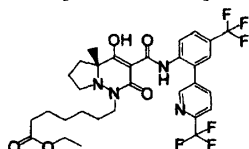
LCMS: m/z 612 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,63 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

30 <Ejemplo 235> (referencia)

7-[(4aR)-4-Hidroxi-4a-metil-2-oxo-3-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]carbamoil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-1-il]heptanoato de etilo

[Fórmula 145]



Se utilizaron (4aR)-1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo de Referencia 12) y 7-bromoheptanoato de etilo, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 234 para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 657 $[M+H]^+$

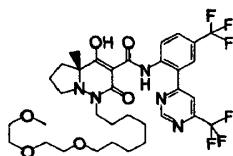
Tiempo de retención de HPLC: 1,70 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

45 <Ejemplo 236> (referencia)

(4aR)-4-Hidroxi-1-[8-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]octil]-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-

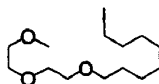
(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 146]



5 Primera Etapa

[Fórmula 147]



10 Se añadió yoduro de sodio a una solución de 1-bromo-8-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)octano (1,00 g, 3,21 mmoles) en acetona, y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se filtró para su separación, y después de que el producto filtrado se lavó con tiosulfato de sodio y salmuera, el producto resultante se secó sobre sulfato de sodio. Después de que se filtró el resultante, el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1-yodo-8-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)octano (1,05 g, 91%) en forma de un aceite de color amarillo.

Segunda Etapa

20 Se utilizó (4aR)-1-[(2,4-(dimetoxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo de Referencia 12) y la masa de yodo obtenida en la Primera Etapa, y se realizaron operaciones similares a las del ejemplo 234 para obtener el compuesto del título.

LCMS: m/z 732 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,76 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

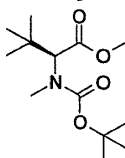
25 <Ejemplo 237>

(3S)-3-Terc-butil-N-[4-cloro-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-pirimidin-5-carboxamida

30 Primera Etapa

(2S)-3,3-dimetil-2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]butanoato de metilo

[Fórmula 148]



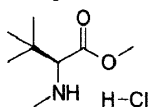
35 El ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico (11,3 g, 48,9 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (114 mL), óxido de plata (34,0 g, 147 mmoles)) y se añadieron yodometano (18,3 mL, 294 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 45°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se filtró, se añadió agua y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (12,7 g, 100 %).

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 4,75 (1H, s), 3,71 (3H, s), 2,94 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,08 (9H, s).

Segunda Etapa

Hidrocloreto de (S)-3,3-dimetil-2-(metilamino)butanoato de metilo

[Fórmula 149]



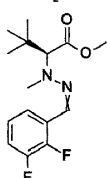
Se añadió ácido clorhídrico (una solución en dioxano, 122 mL, 489 mmoles) a ((2S)-3,3-dimetil-2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]butanoato de metilo (12,69 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (9,58 g, 100%).

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 9,00 (1H, brs), 3,89-3,86 (1H, m), 3,79 (3H, s), 2,54 (3H, s), 1,02 (9H, s).

Tercera Etapa

(2S)-2-[[[(2,3-difluorofenil)metilidenamino]-metilamino]-3,3-dimetilbutanoato de metilo

[Fórmula 150]



El hidrocloreto de (S)-3,3-dimetil-2-(metilamino)butanoato de metilo (70,0 mg, 0,358 mmoles) se disolvió en ácido acético (3,58 mmoles, 205 μL) y agua (716 μL), se añadió nitrito de sodio (33,4 mg, 0,393 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadió zinc (19,7 g, 302 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C , y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Después de filtrar la mezcla de reacción, se añadieron metanol (3,58 mL) y 2,3-difluorobenzaldehído (39,1 μL , 0,358 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y a continuación, el producto resultante se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (44,2 mg, 41%).

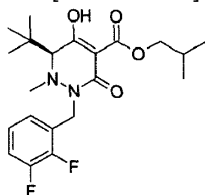
LCMS: m/z 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,13 minutos (condiciones de análisis SQD-AA05)

Cuarta Etapa

Éster 2-metilpropílico de ácido (3S)-3-terc-butil-1-[[[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-pirimidin-5-carboxílico

[Fórmula 151]



Se disolvió ((2S)-2-[[[(2,3-difluorofenil)metilidenamino]-metilamino]-3,3-dimetilbutanoato de metilo (44,2 mg, 0,148 mmoles) en ácido clorhídrico (una solución de metanol, 442 μL), se añadió borano-piridina (29,9 μL , 0,296 mmoles) a 0°C , y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidrógeno fosfato dipotásico 1 N y salmuera, y la capa acuosa se separó mediante un separador de fases y se concentró a presión reducida para obtener (2S)-2-[[[(2,3-difluorofenil)metilamino]-metilamino]-3,3-dimetilbutanoato de metilo en forma de un producto bruto. El producto bruto obtenido se disolvió en acetato de etilo (750 μL) y a continuación, se añadieron 3-isobutoxi-3-oxopropanoato (0,026 g, 0,163 mmoles), piridina (35,8 μL , 0,444 mmoles) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано (una solución en acetato de etilo, 174 μL , 0,296 mmoles) a 0°C , y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidrógeno fosfato de dipotasio 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener

(2S)-2-[[2,3-difluorofenil]metil-[3-(2-metilpropoxi)-3-oxopropanoil]amino]-metilamino]-3,3-dimetilbutanoato de metilo en forma de un producto bruto. El producto bruto obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (750 µL), se añadió carbonato de cesio (121 mg, 0,370 mmoles) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción a 0°C, y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (acetonitrilo/agua) para obtener el compuesto del título (48,1 mg, 79 %).

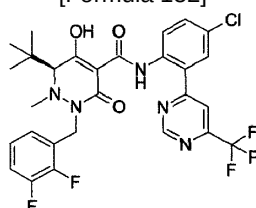
LCMS: m/z 411,5 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,03 minutos (condiciones de análisis SQD-AA05)

Quinta etapa

(3S)-3-Terc-butil-N-[4-cloro-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-pirimidin-5-carboxamida

[Fórmula 152]



Se disolvieron éster 2-metilpropílico de ácido (3S)-3-terc-butil-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-piridazin-5-carboxílico (6,3 mg, 0,015 mmoles) en tolueno (200 µL), se añadió 4-cloro-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)anilina (Ejemplo de Referencia 53) (4,2 mg, 0,015 mmoles), y la mezcla se calentó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (acetonitrilo/agua) para obtener el compuesto del título (8,0 mg, 85%).

LCMS: m/z 610,3 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,72 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

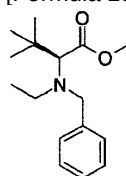
<Ejemplo de Referencia 83>

Hidrocloreto de (S)-2-(etilamino)-3,3-dimetilbutanoato de metilo

Primera Etapa

(2S)-2-[Bencil(etil)amino]-3,3-dimetilbutanoato de metilo

[Fórmula 153]



Se suspendió hidrocloreto de (2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoato de metilo (5,27 g, 29,0 mmoles) en dicloroetano (250 mL) y a continuación, se añadieron benzaldehído (2,93 mL, 29,0 mmoles) y triacetoxihidrobórato de sodio (12,3 g, 58,0 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se filtró, se añadió agua y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener éster metílico de (2S)-2-(bencilamino)-3,3-dimetilbutanoato (6,82 g) en forma de un producto bruto. Una parte del producto bruto obtenido (2,00 g, 8,50 mmoles) se disolvió en diclorometano (42,5 mL), acetaldehído (2,39 mL, 42,5 mmoles) y triacetoxihidrobórato de sodio (3,60 g, 17,0 mmoles) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,65 g, 88 %).

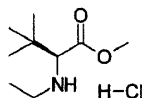
LCMS: m/z 264,3 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,14 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Segunda Etapa

5 Hidrocloruro de metil(S)-3,3-dimetil-2-(metilamino) butanoato

[Fórmula 154]



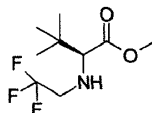
10 Se disolvió (2S)-2-[bencil(etil)amino]-3,3-dimetilbutanoato de metilo (1,64 g, 6,23 mmoles) en acetato de etilo (6,23 mL), se añadió hidróxido de paladio-carbono (20% en peso, 328 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró, se añadió ácido clorhídrico (una solución en dioxano, 4,67 mL, 18,7 mmoles), y a continuación, el producto resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (922 mg, 71%).

15 RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 8,98 (1H, brs), 8,76 (1H, brs), 3,88 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 3,78 (3H, s), 2,94 (2H, q, $J = 6,0$ Hz), 1,22 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,04 (9H, s).

<Ejemplo de Referencia 84>

20 (2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroetilamino) butanoato de metilo

[Fórmula 155]



25 Se suspendió hidrocloruro de (2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoato de metilo (1,00 g, 5,50 mmoles) en tetrahidrofurano (250 mL) y a continuación, se añadieron ácido trifluorometanosulfónico 2,2,2-trifluoroetilo (1,59 mL, 11,0 mmoles) y diisopropiletamina (4,79 mL, 27,5 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 27 horas. Después de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, se añadió ácido clorhídrico concentrado, el producto resultante se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C_{18} de fase inversa (acetonitrilo/agua) para obtener el compuesto del título como una solución de acetonitrilo/agua.

LCMS: m/z 228,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

35 Tiempo de retención de HPLC: 1,19 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

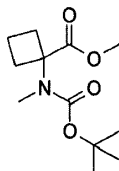
<Ejemplo de Referencia 85>

Hidrocloruro de 1-(metilamino)ciclobutanocarboxilato de metilo

40 Primera Etapa

1-((terc-Butoxicarbonil)(metil)amino)ciclobutanocarboxilato de metilo

[Fórmula 156]



45 Se disolvió ácido 1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutanocarboxílico (1,00 g, 4,65 mmoles) en N,N-dimetilformamida (9,29 mL) y a continuación, se añadieron hidruro de sodio (55%, 0,61 g, 13,9 mmoles) y yoduro de metilo (1,45 mL, 23,3 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio, una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% en peso y salmuera, la capa acuosa se separó mediante un separador

50

de fases, el producto resultante se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,13 g, 100%).

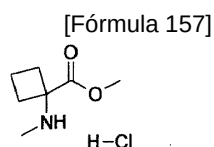
LCMS: m/z 266,3 [M + Na]⁺

5 Tiempo de retención de HPLC: 0,92 minutos (condiciones de análisis SQD-AA05)

Segunda Etapa

Hidrocloreto de 1-(metilamino)ciclobutanocarboxilato de metilo

10



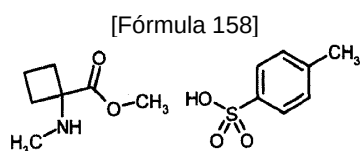
De una manera similar a la segunda etapa del ejemplo 237, el compuesto del título se sintetizó a partir de 1-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclobutanocarboxilato de metilo.

15 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 9,97 (2H, brs), 3,86 (3H, s), 2,60-2,57 (2H, m), 2,50-2,46 (5H, m), 2,06-2,03 (2H, m).

<Ejemplo de Referencia 86>

4-Toluenosulfonato de 1-(metilamino)ciclobutanocarboxilato de metilo

20



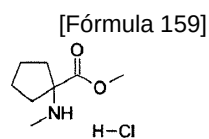
25 Se disolvió hidrocloreto de 1-(metilamino)ciclobutanocarboxilato de metilo (1,39 g, 7,75 mmoles) en acetato de etilo (15 mL), y a continuación, se añadió monohidrato de 4-toluenosulfonato (1,47 g, 7,75 mmoles), la mezcla se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo (15 mL), y el producto resultante se filtró para obtener el compuesto del título (1,96 g, 80%).

30 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 9,10 (2H, brs), 7,48 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 7,9 Hz), 3,82 (3H, s), 2,56-2,31 (7H, m), 2,29 (3H, s), 2,05-1,99 (2H, m).

<Ejemplo de Referencia 87>

Hidrocloreto de 1-(metilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo

35



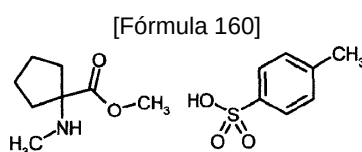
40 De una manera similar a la primera y segunda etapas del Ejemplo de Referencia 85, el compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentanocarboxílico.

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 9,71 (2H, brs), 3,79 (3H, s), 3,34 (3H, s), 2,20-2,13 (2H, m), 2,05-1,98 (2H, m), 1,89-1,86 (2H, m), 1,74-1,71 (2H, m).

<Ejemplo de Referencia 88>

45

4-Toluenosulfonato de 1-(metilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo



50

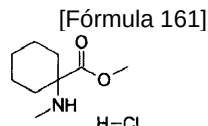
Se disolvió hidrocloreto de 1-(metilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo (1,50 g, 7,75 mmoles) en acetato de etilo (15 mL) y a continuación, se añadió monohidrato de 4-toluenosulfonato (1,47 g, 7,75 mmoles), la mezcla se

concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo (15 mL) y el producto resultante se filtró para obtener el compuesto del título (2,00 g, 78%).

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 9,18 (2H, brs), 7,48 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,11 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 3,79 (3H, s), 2,57 (3H, brs), 2,29 (3H, s), 2,24-2,10 (2H, m), 1,99-1,86 (2H, m), 1,86-1,65 (2H, metro).

<Ejemplo de Referencia 89>

Hidrocloreto de 1-(metilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo



De una manera similar a la primera y segunda etapas del Ejemplo de Referencia 85, el compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexanocarboxílico.

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 9,43 (2H, brs), 3,84 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,15-2,12 (2H, m), 1,77-1,73 (4H, m), 1,58-1,55 (1H, m), 1,47-1,44 (2H, m), 1,35-1,29 (1H, m).

LCMS: m/z 172,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

LCMS: m/z 172,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

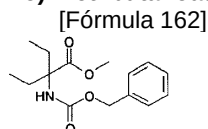
Tiempo de retención de HPLC: 0,52 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo de Referencia 90>

Hidrocloreto de 2-etil-2-(metilamino)butanoato de metilo

Primera Etapa

Éster metílico de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-etilbutanoato



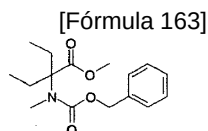
Se disolvió 2-etil-2-(metoxycarbonil)butanoato (307,0 mg, 1,76 mmoles) en tolueno (11,7 mL), y a continuación, se añadieron trietilamina (295 μL , 2,12 mmoles) y difenilfosforilazida (458 μL , 2,12 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y a 95°C durante 0,5 horas. Se añadió alcohol bencílico (1,1 mL, 10,6 mmoles) y la mezcla se agitó a 95°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con éter dietílico, y el producto resultante se lavó con ácido clorhídrico 1 N, una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (488,1 mg, 99%).

LCMS: m/z 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,11 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Segunda Etapa

2-(((Benciloxi)carbonil)(metil)amino)-2-etilbutanoato de metilo



Después de añadir una solución de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-etilbutanoato de metilo (481,3 mg, 1,72 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3,4 mL) a hidruro de sodio (83 mg, 3,45 mmoles) a 0°C, se añadió yoduro de metilo (269 μL , 4,31 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio, una solución acuosa de tiosulfato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (438,5 mg, 87%).

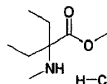
LCMS: m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,14 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Tercera Etapa

5 Hidrocloruro 2-etil-2-(metilamino)butanoato de metilo

[Fórmula 164]



10 Se añadió paladio-carbono (10% en peso, 15,8 mg) a una solución de 2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-2-etilbutanoato de metilo (434,5 mg, 1,48 mmoles) en metanol (7,4 mL) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de ácido clorhídrico-metanol (0,5 M, 14,8 mL) a la mezcla de reacción, y el producto resultante se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (281,9 mg, 97%).

15 RMN ^1H (CD_3OD) δ : 3,92 (3H, s), 3,34 (1H, m), 2,69 (3H, s), 2,04 (4H, m), 0,99 (6H, t).

LCMS: m/z 160 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,49 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

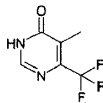
<Ejemplo de Referencia 91>

20 4-Cloro-5-metil-6-(trifluorometil)pirimidina

Primera Etapa

25 5-Metil-6-(trifluorometil)pirimidin-4 (3H)-ona

[Fórmula 165]



30 Se disolvieron 4,4,4-trifluoro-2-metil-3-oxobutanoato de etilo (200 mg, 1,01 mmoles) e hidrocloreuro de formamida (122 mg, 1,51 mmoles) en etanol (2,0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió etóxido de sodio (172 mg, 2,52 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. Se añadieron ácido clorhídrico 1 N y agua a la mezcla de reacción, y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (158 mg, 88%).

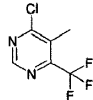
LCMS: m/z 179 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,46 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Segunda Etapa

40 4-Cloro-5-metil-6-(trifluorometil)pirimidina

[Fórmula 166]



45 Se añadió cloruro de fosforilo (1,06 mL, 11,4 mmoles) a 5-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (135 mg, 0,758 mmoles), y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y el producto resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un producto bruto.

LCMS: m/z 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,95 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

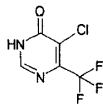
<Ejemplo de Referencia 92>

55 4,5-Dicloro-6-(trifluorometil)pirimidina

Primera Etapa**5-Cloro-6-(trifluorometil)pirimidin-4 (3H)-ona**

5

[Fórmula 167]



Se disolvieron 6-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (1,0 g, 6,1 mmoles) y N-clorosuccinimida (1,1 g, 7,9 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5,0 mL), y la mezcla se agitó a 50°C durante 9 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (agua/acetonitrilo, ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título (368,5 mg, 31%).

LCMS: m/z 199 [M+H]⁺

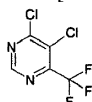
Tiempo de retención de HPLC: 0,68 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

15

Segunda Etapa**4,5-Dicloro-6-(trifluorometil)pirimidina**

20

[Fórmula 168]



Se añadió cloruro de fosforilo (1,4 mL, 15,1 mmoles) a 5-cloro-6-(trifluorometil)pirimidin-4 (3H)-ona (150,0 mg, 0,756 mmoles), y la mezcla se agitó a 100°C durante 1,5 horas. Se añadió agua con hielo a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (121,5 mg) en forma de un producto bruto.

LCMS: m/z 217 [M+H]⁺

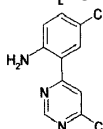
Tiempo de retención de HPLC: 1,03 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo de Referencia 93>

30

4-Cloro-2-(6-cloropirimidin-4-il)anilina

[Fórmula 169]



35

Se añadió dioxano (9,6 mL) al éster de pinacol de ácido 2-amino-4-cloro-fenilborónico (608 mg, 2,4 mmoles), 4,6-dicloropiridina (892 mg, 6,0 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (138 mg, 0,12 mmoles) y fosfato de potasio (2,03 g, 9,6 mmoles), y la mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (349,6 mg, 59%).

LCMS: m/z 240 [M+H]⁺

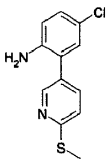
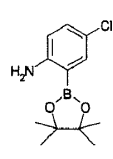
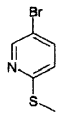
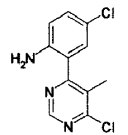
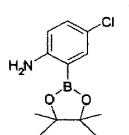
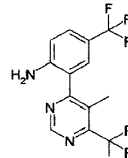
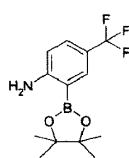
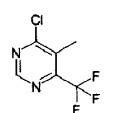
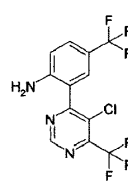
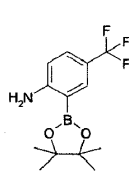
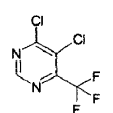
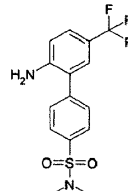
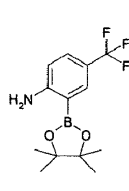
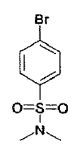
Tiempo de retención de HPLC: 1,14 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

45

Los derivados de ácido borónico y haluros de descritos en la siguiente Tabla se utilizaron para sintetizar los intermedios de anilina descritos en la siguiente Tabla llevando a cabo operaciones similares a las del Ejemplo de Referencia 93.

50

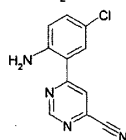
[Tabla 28]

Ejemplo de Referencia Núm.	Anilina	Derivado de ácido borónico	Haluro	Anilina intermedia m/z
94				251 [M+H] ⁺
95				255 [M+H] ⁺
96				322 [M+H] ⁺
97				342 [M+H] ⁺
98				345 [M+H] ⁺

<Ejemplo de Referencia 99>

5 **6-(2-Amino-5-clorofenil)pirimidin-4-carbonitrilo**

[Fórmula 170]

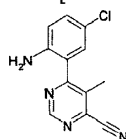


- 10 Se utilizó 4-cloro-2-(6-cloropirimidin-4-il)anilina, y se realizaron operaciones similares a las del Ejemplo de Referencia 63 para sintetizar el compuesto del título.
 LCMS: m/z 265 [M+H]⁺
 Tiempo de retención de HPLC: 1,16 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

15 <Ejemplo de Referencia 100>

6-(2-Amino-5-clorofenil)-5-metilpirimidin-4-carbonitrilo

[Fórmula 171]



Se utilizó 4-cloro-2-(6-cloropirimidin-4-il)anilina, y se realizaron operaciones similares a las del Ejemplo de Referencia 63 para sintetizar el compuesto del título.

LCMS: m/z 245 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,75 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplos 238 a 300>

Se utilizaron los reactivos de anilina apropiados de los Ejemplos de Referencia 94 a 100 descritos en la Tabla 30, los derivados de benzaldehído apropiados del Ejemplo de Referencia 3 y los conocidos de la bibliografía o comercializados, y las aminas apropiadas de los Ejemplos de Referencia 85 a 90 y las conocidas de la bibliografía o comercializadas para sintetizar los compuestos descritos en la siguiente Tabla llevando a cabo operaciones similares a las de las Etapas tercera a quinta del ejemplo 237.

Condiciones de purificación: HPLC

Fase móvil: MeCN/agua (sin aditivos), MeCN/agua (ácido fórmico al 0,1%), MeCN/agua (NEt₃ al 0,1%) o CHCl₃

Columna:

YMC-Actus ODS-A (100 × 20 mm D.I., S-5 μm, 12 nm)

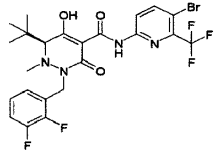
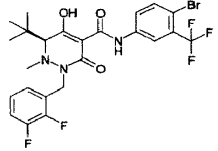
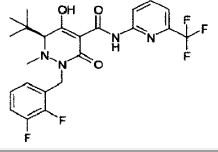
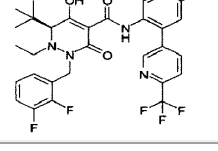
YMC-Actus Triart C₁₈ (100 × 30 mm D.I., S-5 μm, 12 nm)

YMC-Actus Triart C₁₈ (50 × 30 mm D.I., S-5 μm, 12 nm)

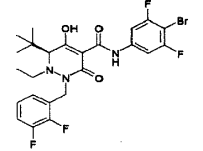
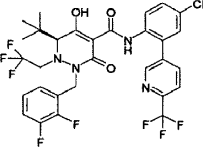
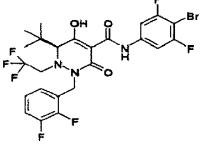
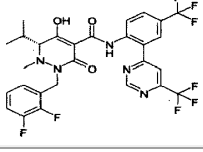
JAI JAIGEL-H (600 × 20 mm D.I., GPC)

[Tabla 29-1]

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] +
238		QC-SMD-TFA05	1,71	643
239		QC-SMD-TFA05	1,71	609
240		SQD-AA05	1,72	544
241		QC-SMD-TFA05	1,74	523

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] +
242		QC-SMD-TFA05	1,72	577
243		QC-SMD-TFA05	1,75	576
244		QC-SMD-TFA05	1,65	499
245		QC-SMD-TFA05	1,75	623

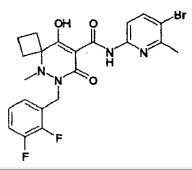
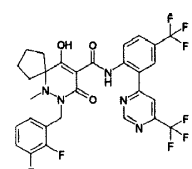
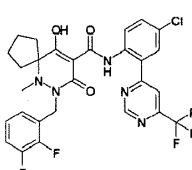
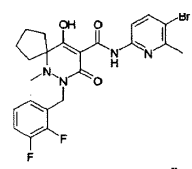
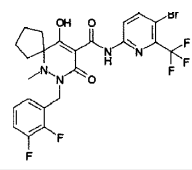
[Tabla 29-2]

246		QC-SMD-TFA05	1,78	558
247		QC-SMD-TFA05	1,71	677
248		SQD-AA05	1,59	612
249		QC-SMD-TFA05	1,69	630

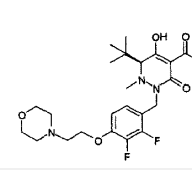
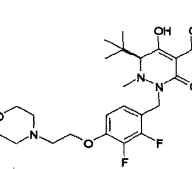
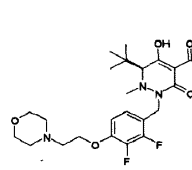
250		QC-SMD-TFA05	1,69	596
251		QC-SMD-TFA05	1,67	595
252		QC-SMD-TFA05	1,69	630
253		QC-SMD-TFA05	1,68	629
254		QC-SMD-TFA05	1,70	530

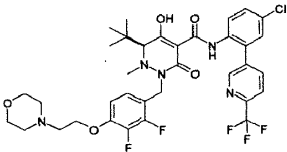
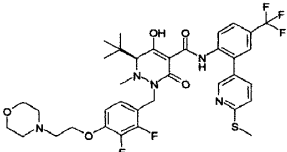
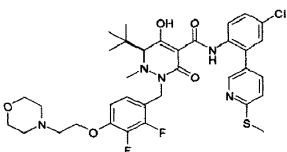
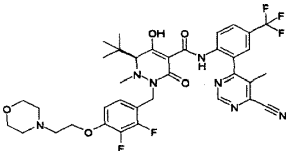
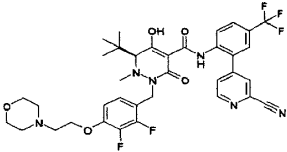
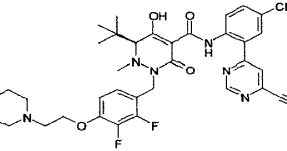
[Tabla 29-3]

255		QC-SMD-TFA05	1,69	594
256		QC-SMD-TFA05	1,68	593
257		QC-SMD-TFA05	1,71	528
258		QC-SMD-TFA05	1,69	561

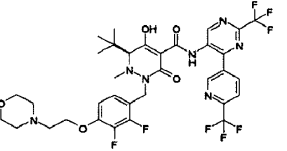
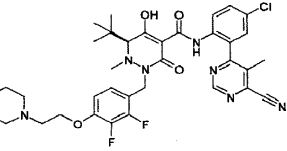
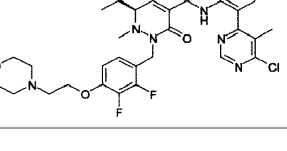
259		QC-SMD-TFA05	1,70	507
260		SQD-AA05	1,20	642
261		SQD-AA05	1,23	608
262		QC-SMD-TFA05	1,74	521
263		QC-SMD-TFA05	1,72	575

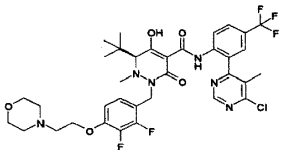
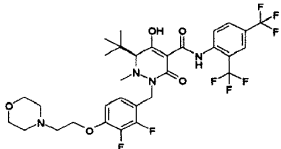
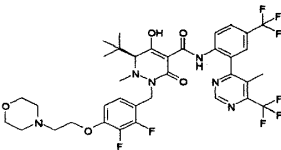
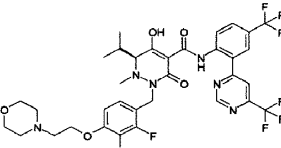
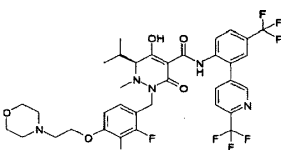
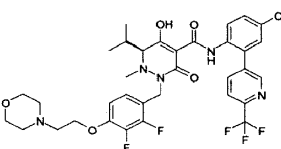
[Tabla 29-4]

264		QC-SMD-TFA05	1,36	773
265		QC-SMD-TFA05	1,35	739
266		QC-SMD-TFA05	1,36	772

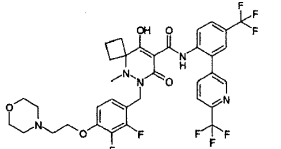
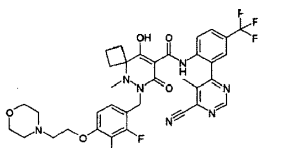
267		QC-SMD-TFA05	1,34	738
268		QC-SMD-TFA05	1,36	750
269		QC-SMD-TFA05	1,33	716
270		QC-SMD-TFA05	1,31	744
271		QC-SMD-TFA05	1,30	729
272		QC-SMD-TFA05	1,28	696

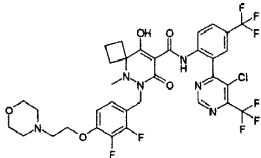
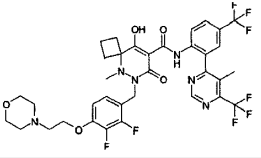
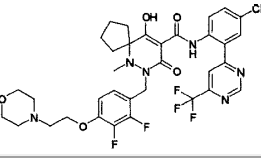
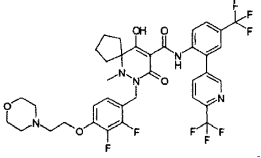
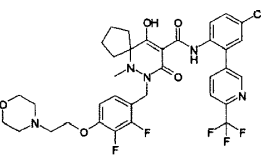
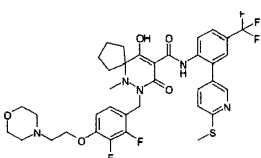
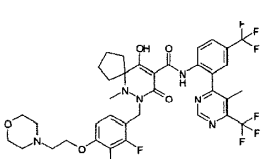
[Tabla 29-5]

273		QC-SMD-TFA05	1,26	774
274		QC-SMD-TFA05	1,30	710
275		QC-SMD-TFA05	1,33	719

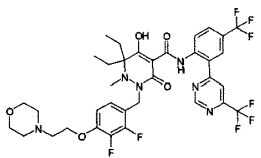
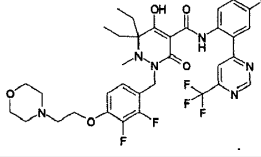
276		QC-SMD-TFA05	1,36	753
277		QC-SMD-TFA05	1,34	695
278		QC-SMD-TFA05	1,38	787
279		QC-SMD-TFA05	1,33	759
280		QC-SMD-TFA05	1,32	758
281		QC-SMD-TFA05	1,30	724

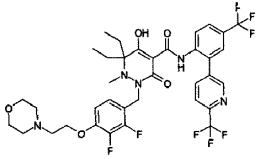
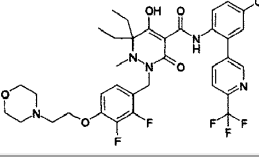
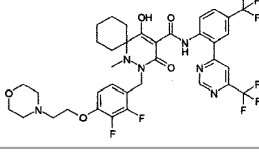
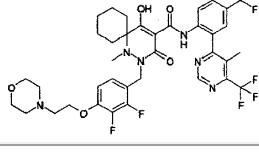
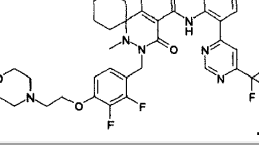
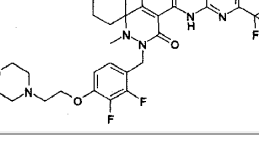
[Tabla 29-6]

282		QC-SMD-TFA05	1,31	756
283		QC-SMD-TFA05	1,27	728

284		QC-SMD-TFA05	1,35	791
285		QC-SMD-TFA05	1,33	771
286		QC-SMD-TFA05	1,33	737
287		QC-SMD-TFA05	1,34	770
288		QC-SMD-TFA05	1,32	736
289		QC-SMD-TFA05	1,34	748
290		QC-SMD-TFA05	1,35	785

[Tabla 29-7]

291		QC-SMD-TFA05	1,36	773
292		QC-SMD-TFA05	1,34	739

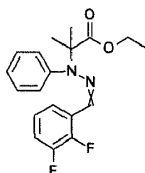
293		QC-SMD-TFA05	1,35	772
294		QC-SMD-TFA05	1,33	738
295		SMD-TFA05	1,35	785
296		SMD-TFA05	1,35	799
297		SMD-TFA05	1,33	751
298		SMD-TFA05	1,33	718

<Ejemplo de Referencia 101>

2-(2,3-Difluorobencil)-5-hidroxi-6,6-dimetil-3-oxo-1-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-carboxilato de metilo

Primera Etapa

[Fórmula 172]



Se disolvieron fenilhidrazina (0,76 g, 7,1 mmoles) y 2-bromo-2-metilpropionato de etilo (1,93 g, 9,9 mmoles) en N,N-diisopropiletilamina (1,00 g, 7,8 mmoles), y la mezcla se agitó y calentó en atmósfera de nitrógeno a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto. Se añadieron metanol (6 mL) y 2,3-difluorobenzaldehído (0,77 mL, 7,1 mmoles) al producto bruto obtenido, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a

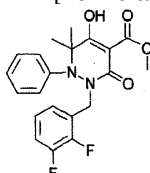
temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C-18 de fase inversa sobre gel de sílice (agua con ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%) para obtener etil 2-(2-(2,3-difluorobenciliden)-1-fenilhidrazinil)-2-metilpropanoato (0,51 g, 21%) en forma de un aceite de color amarillo.

LCMS: m/z 347 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,12 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Segunda Etapa

[Fórmula 173]



Se utilizó 2-(2-(2,3-difluorobenciliden)-1-fenilhidrazinil)-2-metilpropanoato de etilo obtenido en la primera etapa, y se realizaron operaciones similares a las del Ejemplo de Referencia 1-2 para obtener el compuesto del título (0,38 g, 65%) en forma de aceite de color amarillo.

LCMS: m/z 403 [M+H]⁺

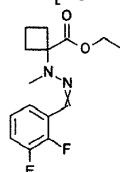
Tiempo de retención de HPLC: 0,97 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo de Referencia 102>

6-(2,3-Difluorobencil)-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxilato de metilo

Primera Etapa

[Fórmula 174]



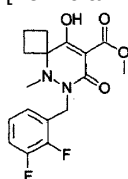
Se disolvieron metilhidrazina (0,10 g, 2,17 mmoles) y 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo (0,23 g, 1,1 mmoles) en N,N-diisopropiletilamina (0,30 g, 2,3 mmoles), y la mezcla se agitó y calentó bajo atmósfera de nitrógeno a 110°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto. El producto bruto obtenido se añadió a la mezcla de reacción, y a continuación, se añadieron metanol (2 mL) y 2,3-difluoro-benzaldehído (0,12 mL, 1,1 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C-18 de fase inversa sobre gel de sílice (agua con ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%) para obtener 1-(2-(2,3-difluorobenciliden)-1-metilhidrazinil)ciclobutanocarboxilato (36 mg, 11%) en forma de un aceite incoloro.

LCMS: m/z 297 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,15 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Segunda Etapa

[Fórmula 175]



Se utilizó el 1-(2-(2,3-difluorobenciliden)-1-metilhidrazinil)ciclobutanocarboxilato de etilo obtenido en la Primera Etapa, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Segunda Etapa del Ejemplo de Referencia 101 para

obtener el compuesto del título (50 mg, 78%) en forma de aceite de color rojo.

LCMS: m/z 353 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,93 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

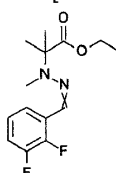
5 <Ejemplo de Referencia 103>

2-(2,3-Difluorobencil)-5-hidroxi-1,6,6-trimetil-3-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-carboxilato de metilo

Primera Etapa

10

[Fórmula 176]



15

Se disolvieron metilhidrazina (0,46 g, 10,0 mmoles) y 2-bromo-2-metilpropionato de etilo (1,07 g, 5,5 mmoles) en tetrahidrofurano (5,0 mL), y a continuación, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,84 g, 6,5 mmoles), y la mezcla se agitó y calentó en atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 66 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron metanol (60 mL) y 2,3-difluoro-benzaldehído (0,55 mL, 5,0 mmoles) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C-18 de fase inversa sobre gel de sílice (agua con ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo de ácido fórmico al 0,1%) para obtener 2-[2-(2,3-difluorobenciliden)-1-metilhidrazinil]-2-metilpropionato de etilo (0,8 g, 56%) en forma de un aceite incoloro.

20

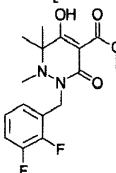
LCMS: m/z 285 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,00 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

25

Segunda Etapa

[Fórmula 177]



30

Se utilizó el 2-[2-(2,3-difluorobenciliden)-1-metilhidrazinil]-2-metilpropionato de etilo obtenido en la Primera Etapa, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Segunda Etapa del Ejemplo de Referencia 101 para obtener el compuesto del título (650 mg, 68%) en forma de aceite de color amarillo.

LCMS: m/z 341 [M+H]⁺

35

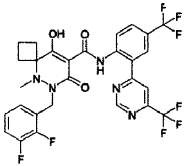
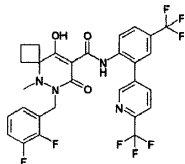
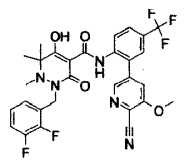
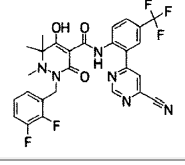
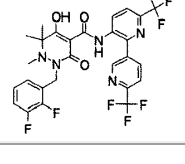
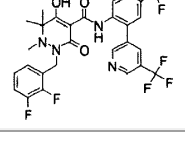
Tiempo de retención de HPLC: 0,81 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Los reactivos de anilina apropiados y los intermedios éster apropiados de los Ejemplos de Referencia 101 a 103 se utilizaron para sintetizar los compuestos descritos en la siguiente Tabla llevando a cabo operaciones similares a las de la quinta etapa del ejemplo 237.

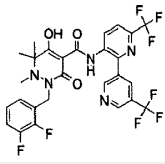
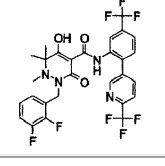
40

[Tabla 30-1]

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
299		QC-SMD-TFA05	1,73	678

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
300		QC-SMD-TFA05	1,68	628
301		QC-SMD-TFA05	1,67	627
302		QC-SMD-TFA05	1,56	602
303		QC-SMD-TFA05	1,58	573
304		QC-SMD-TFA05	1,59	616
305		QC-SMD-TFA05	1,63	615

[Tabla 30-2]

306		QC-SMD-TFA05	1,58	616
307		QC-SMD-TFA05	1,63	615

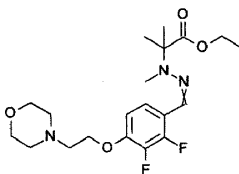
308		QC-SMD-TFA05	1,62	653
309		QC-SMD-TFA05	1,63	581
310		QC-SMD-TFA05	1,65	593
311		QC-SMD-TFA05	1,59	587
312		QC-SMD-TFA05	1,62	607

<Ejemplo 313>

5 2-[[2,3-Difluoro-4-(2-morfolino-4-iletoxi)fenil]metil]-5-hidroxi-1,6,6-trimetil-3-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]piridazin-4-carboxamida

Primera Etapa

[Fórmula 178]



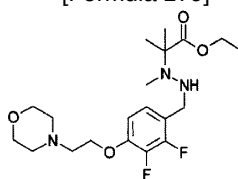
10 Se utilizaron metilhidrazina, 2-bromo-2-metilpropionato de etilo y el reactivo aldehído sintetizado en el Ejemplo de Referencia 3, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Primera Etapa del Ejemplo de Referencia 103 para obtener 2-(2-(2,3-difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)benciliden)-1-metilhidrazinil)-2-metilpropanoato de etilo.

15 LCMS: m/z 414 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,96 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Segunda Etapa

[Fórmula 179]



El 2-(2-(2,3-difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)benciliden)-1-metilhidrazinil)-2-metilpropanoato de etilo (50 mg, 0,12 mmoles) obtenido en la Primera Etapa se disolvió en una solución de ácido clorhídrico al 10%-metanol (1,8 mL), se añadió borano-piridina (28 mg, 0,30 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa de hidrógeno fosfato de dipotasio 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 2-(2-(2,3-difluoro-4-(2-

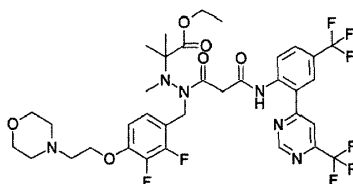
morfolinoetoxi)bencil)-1-metilhidrazinil)-2-metilpropanoato de etilo en forma de un producto bruto.

LCMS: m/z 416 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,63 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Tercera Etapa

[Fórmula 180]



El producto bruto de 2-(2-(2,3-difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)bencil)-1-metil-2-(3-oxo-3-((4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)amino)propanoil)hidrazinil)-2-metilpropanoato de etilo obtenido en la Segunda Etapa se disolvió en acetato de etilo (800 µL), y a continuación, se añadieron el reactivo de ácido carboxílico sintetizado en la Primera Etapa del Ejemplo de Referencia 82, piridina (20 µL, 0,242 mmoles) y 2,4,6-trióxido de tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano (una solución en acetato de etilo, 92 µL, 0,145 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 2-(2-(2,3-difluoro-4-(2-

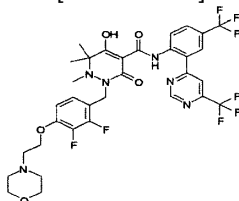
morfolinoetoxi)bencil)-1-metil-2-(3-oxo-3-((4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)amino)propanoil)hidrazinil)-2-metilpropanoato etilo en forma de un producto bruto.

LCMS: m/z 791 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,19 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Cuarta Etapa

[Fórmula 181]



Se utilizó el 2-(2-(2,3-difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)bencil)-1-metil-2-(3-oxo-3-((4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)amino)propanoil)hidrazinil)-2-metilpropanoato de etilo obtenido en la Tercera Etapa, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Tercera Etapa del Ejemplo de Referencia 1-1 para sintetizar el compuesto del título (35,1 mg, 39% de rendimiento en tres etapas).

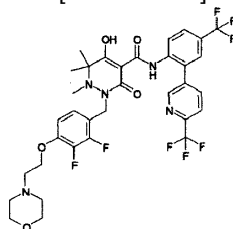
LCMS: m/z 745 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,27 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

<Ejemplo 314>

2-[[2,3-Difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-5-hidroxi-1,6,6-trimetil-3-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]piridazin-4-carboxamida

[Fórmula 182]



Se utilizaron el 2-(2-(2,3-difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)bencil)-1-metilhidrazinil)-2-metilpropanoato de etilo sintetizado en la segunda etapa del Ejemplo 313 y el reactivo de ácido carboxílico sintetizado en la Primera Etapa del Ejemplo de Referencia 81 y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 313 para sintetizar el compuesto del título (36,6 mg, 41% de rendimiento de tres etapas).

LCMS: m/z 744 [M+H]⁺

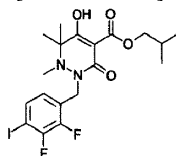
Tiempo de retención de HPLC: 1,28 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

<Ejemplo 315>

2-[[2,3-Difluoro-4-(3-morfolin-4-ilprop-1-inil)fenil]metil]-5-hidroxi-1,6,6-trimetil-3-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]piridazin-4-carboxamida

Primera Etapa

[Fórmula 183]



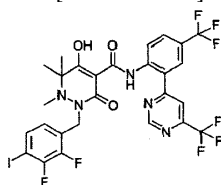
Se utilizaron 2,3-Difluoro-4-yodobenzaldehído y 3-isobutilo-3-oxopropionato, y se realizaron operaciones similares a las de la Primera y Segunda Etapa del Ejemplo de Referencia 103 para sintetizar 2-(2,3-difluoro-4-yodobencil)-5-hidroxi-1,6,6-trimetil-3-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-carboxilato de isobutilo.

LCMS: m/z 509 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,10 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Segunda Etapa

[Fórmula 184]



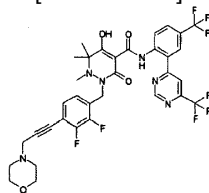
Se utilizaron éster isobutílico de ácido (2-(2,3-difluoro-4-yodobencil)-5-hidroxi-1,6,6-trimetil-3-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-carboxílico sintetizado en la Primera Etapa y 4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)anilina (Ejemplo de Referencia 50), y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Quinta Etapa del ejemplo 237 para sintetizar 2-(2,3-difluoro-4-yodobencil)-5-hidroxi-1,6,6-trimetil-3-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-carboxamida.

LCMS: m/z 742 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,25 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Tercera Etapa

[Fórmula 185]



Se utilizó la masa de yodo sintetizada en la Segunda Etapa y 4-(prop-2-in-1-il)morfolina, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 123 para sintetizar el compuesto del título.

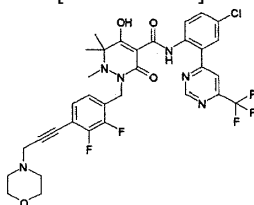
LCMS: m/z 739 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,31 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

<Ejemplo 316>

N-[4-Cloro-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-2-[[2,3-difluoro-4-(3-morfolin-4-ilprop-1-inil)fenil]metil]-5-hidroxi-1,6,6-trimetil-3-oxopiridazin-4-carboxamida

[Fórmula 186]



Se utilizó el reactivo de anilina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 53, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 315 para sintetizar el compuesto del título.

LCMS: m/z 705 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,29 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

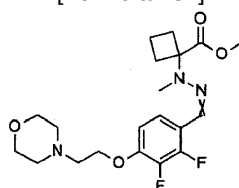
<Ejemplo 317>

6-[[2,3-Difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida

Primera Etapa

1-[[[2,3-Difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metilidenamino]-metilamino]ciclobutano-1-carboxilato de metilo

[Fórmula 187]



Se disolvió hidrocloreto de 1-(metilamino)ciclobutanocarboxilato de metilo (Ejemplo de Referencia 85) (300 mg, 1,67 mmoles) en ácido acético (16,7 mmoles, 956 µL) y agua (956 µL), y a continuación, se añadió nitrito de sodio (132 mg, 1,91 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió zinc (1,09 g, 16,7 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas. Después de filtrar la mezcla de reacción, se añadieron metanol (9,56 mL) y 2,3-difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)benzaldehído (324 mg, 1,19 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidrogenofosfato de dipotasio 1 M y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (aminosílice, hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (402 mg, 82%).

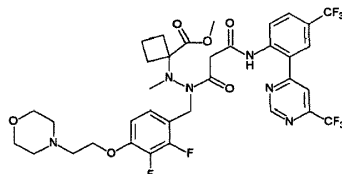
LCMS: m/z 412 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,91 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Segunda Etapa

1-[[[2,3-Difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil-3-oxo-3-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidina -4-il]anilino]propanoil]amino]-metilamino]ciclobutano-1-carboxilato de metilo

[Fórmula 188]



Se disolvió 1-[[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metilidenamino]-metilamino]ciclobutano-1-carboxilato de metilo (27,5 g, 66,9 mmoles) en acetato de etilo (158 mL), y a continuación, se añadió ácido clorhídrico (una solución 4 M en acetato de etilo, 158 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió 5-etil-2-metilpiridina-borano (19,9 mL, 134 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Después de añadir una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 M, 115 mL) y una solución acuosa de fosfato de potasio (1 M, 50,0 mL) a la mezcla de reacción, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con solución acuosa 1 M de hidrogenofosfato de dipotasio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 1-[[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metilamino]-metilamino]ciclobutano-1-carboxilato de metilo en forma de un producto bruto. El producto bruto obtenido y 3-oxo-3-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]anilino]propanoato (Primera Etapa del Ejemplo de Referencia 82) (27,6 g, 70,2 mmoles) se disolvieron en acetato de etilo (279 mL) y N,N-dimetilformamida (139 mL), y a continuación, se añadieron piridina (5,40 mL, 66,9 mmoles) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano (una solución 1,7 M en acetato de etilo, 79,0 mL, 134 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 M de hidrógeno fosfato de dipotasio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,15 g, 100%).

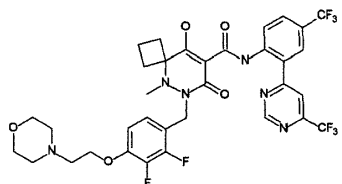
LCMS: m/z 789,1 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,01 minutos (condiciones de análisis SMD-FA05)

Tercera Etapa

6-[[[2,3-Difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida

[Fórmula 189]



Se disolvió 1-[[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil-3-oxo-3-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]anilino]propanoil]amino]-metilamino]ciclobutano-1-carboxilato de metilo (1,14 g, 1,45 mmoles) en metanol (7,27 mL) y N,N-dimetilformamida (7,27 mL), y a se añadieron continuación carbonato de potasio (602 mg, 4,36 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron ácido fórmico y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (metanol/agua) para obtener el compuesto del título (840 mg, 76%).

LCMS: m/z 757,4 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,27 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Aunque existen tautómeros de algunos de los compuestos del título, se pueden observar isómeros en algunos casos y no en otros casos según el tipo de disolvente para la medición. Por ejemplo, el RMN ¹H y el RMN ¹³C de los principales tautómeros en cloroformo-D son los siguientes.

<Ejemplo 317: Tautómero mayoritario>

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 16,58 (1H, s), 12,81 (1H, s), 9,60 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,95 (1H, s), 7,90 (1H, d, J =

1,6 Hz), 7,80 (1H, dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz), 7,02 (1H, ddd, $J = 8,6, J_{CF} = 7,2, 1,6$ Hz), 6,72 (1H, ddd, $J = 8,6, J_{CF} = 7,2, 1,6$ Hz), 5,06 (1H, brs), 4,20 (1H, brs), 4,20 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 3,74 (4H, t, $J = 4,1$ Hz), 2,85 (2H, brs), 2,61 (4H, brs), 2,52 (1H, m), 2,41 (3H, s), 1,85-1,83 (3H, m), 1,73 (1H, m), 1,60 (1H, m).

RMN C^{13} ($CDCl_3$) δ : 186,1 (qC), 169,8 (qC), 165,7 (qC), 162,8 (qC), 159,3 (qC), 156,6 (qC, q, $J = 36,4$ Hz), 150,4 (qC, dd, $J = 248,7, 10,5$ Hz), 147,8 (qC, d, $J = 5,5$ Hz), 141,3 (qC, dd, $J = 248,1, 14,6$ Hz), 138,8 (qC), 128,3 (CH, q, $J = 3,3$ Hz), 127,7 (qC), 127,1 (CH), 127,0 (qC, q, $J = 33,4$ Hz), 125,1 (CH), 124,7 (CH), 123,6 (qC, q, $J = 271,8$ Hz), 120,5 (qC, q, $J = 275,4$ Hz), 118,2 (qC, d, $J = 12,4$ Hz), 115,9 (CH, q, $J = 2,5$ Hz), 109,6 (CH, d, $J = 1,9$ Hz), 92,3 (qC), 67,9 (CH_2), 66,9 ($CH_2 \times 2$), 64,2 (qC), 57,5 (CH_2), 54,1 ($CH_2 \times 2$), 41,6 (CH_2), 35,1 (CH_3), 32,4 (CH_2), 24,5 (CH_2), 13,4 (CH_2).

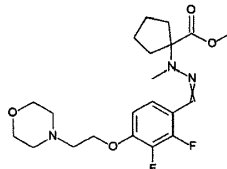
<Ejemplo 318>

7-[[2,3-Difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida

Primera Etapa

1-[[[2,3-Difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metilidenamino]-metilamino]ciclopentano-1-carboxilato de metilo

[Fórmula 190]



Se disolvió hidrocloreto de 1-(metilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo (300 mg, 1,55 mmoles) en ácido acético (15,5 mmoles, 887 μ L) y agua (887 μ L), y a continuación, se añadió nitrito de sodio (122 mg, 1,77 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadió zinc (1,01 g, 15,5 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas. Después de filtrar la mezcla de reacción, se añadieron metanol (8,87 mL) y 2,3-difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)benzaldehído (300 mg, 1,11 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 M de hidrógeno fosfato dipotásico y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (aminosílice, hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (375 mg, 80%).

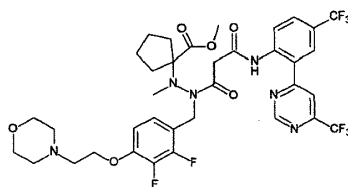
LCMS: m/z 426,2 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,93 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Segunda Etapa

Ácido 1-[[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil-3-oxo-3-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]anilino]propanoil]amino]-metilamino]ciclopentano-1-carboxílico

[Fórmula 191]



Se disolvió 1-[[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metilidenamino]-metilamino]ciclopentano-1-carboxilato de metilo (29,8 g, 70,3 mmoles) en acetato de etilo (172 mL), y a continuación, se añadió ácido clorhídrico (una solución 4 M en acetato de etilo, 172 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió 5-etil-2-metilpiridina-borano (20,9 mL, 141 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Después de añadir una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 M, 125 mL) y una solución acuosa de fosfato de potasio (1 M, 50,0 mL) a la mezcla de reacción, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 M de fosfato de potasio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 1-[[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metilamino]metilamino]ciclopentano-1-carboxilato de metilo en forma de un producto bruto.

El producto bruto obtenido y 3-oxo-3-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]anilino]propanoato (Primera Etapa del Ejemplo de Referencia 82) (29,0 g, 73,8 mmoles) se disolvieron en acetato de etilo (293 mL) y N,N-dimetilformamida (146 mL), y a continuación, se añadieron piridina (5,67 mL, 70,3 mmoles) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano (una solución 1,7 M en acetato de etilo, 83,0 mL, 141 mmoles) a 0°C, y la

mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidrogenofosfato de dipotasio 1 M y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con metanol para obtener el compuesto del título (39,4 g, 70%).

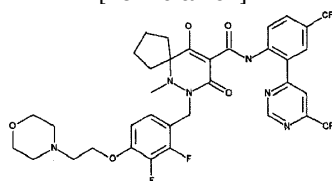
LCMS: m/z 803,1 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,03 minutos (condiciones de análisis SMD-FA05)

Tercera Etapa

7-[[2,3-Difluoro-4-(2-morfolin-4-yetoxifenimetil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]penil] 6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida

[Fórmula 192]



Se disolvió ácido 1-[[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil-[3-oxo-3-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]anilino]propanoil]amino]-metilamino]ciclopentano-1carboxílico (15,0 g, 18,7 mmoles) en metanol (94,0 mL) y N,N-dimetilformamida (94,0 mL), y a continuación, se añadió carbonato de potasio (7,76 g, 56,1 mmoles) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron ácido fórmico y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (metanol/agua) para obtener el compuesto del título (13,3 g, 92%).

LCMS: m/z 771,3 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,29 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Aunque existen tautómeros de algunos de los compuestos del título, se pueden observar isómeros en algunos casos y no en otros casos según el tipo de disolvente para la medición. Por ejemplo, el RMN ¹H y el RMN ¹³C de los principales tautómeros en cloroformo-D son los siguientes.

<Ejemplo 318: Tautómero mayoritario>

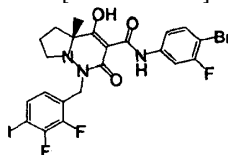
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 16,55 (1H, s), 12,83 (1H, s), 9,62 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,1, 7,4 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 8,1, 7,4 Hz), 5,05 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,21 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,19 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,84 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,60 (4H, m), 2,48 (3H, s), 2,16 (1H, m), 1,74 (2H, m), 1,59 (1H, m), 1,52 (1H, m), 1,47 (2H, m), 1,31 (2H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 187,7 (qC), 169,9 (qC), 165,7 (qC), 163,2 (qC), 159,3 (CH), 156,6 (qC, q, J_{CF} = 36,3 Hz), 150,4 (qC, dd, J_{CF} = 248,7, 10,5 Hz), 147,9 (qC, d, J_{CF} = 5,8 Hz), 141,3 (qC, dd, J_{CF} = 248,3, 14,7 Hz), 138,8 (qC), 128,3 (CH, q, J_{CF} = 3,3 Hz), 127,8 (qC), 127,1 (CH, q, J_{CF} = 3,9 Hz), 126,9 (qC, q, J_{CF} = 33,4 Hz), 125,5 (CH), 124,7 (CH), 123,6 (qC, q, J_{CF} = 272,1 Hz), 120,5 (qC, q, J_{CF} = 275,4 Hz), 117,8 (qC, d, J_{CF} = 12,9 Hz), 116,0 (CH, q, J_{CF} = 2,5 Hz), 109,7 (CH), 93,1 (qC), 71,4 (qC), 68,1 (CH₂), 66,9 (CH₂x2), 57,5 (CH₂), 54,2 (CH₂x2), 41,7 (CH₂), 37,6 (CH₂), 36,8 (CH₂), 31,4 (CH₂), 24,8 (CH₂), 23,3 (CH₂).

<Ejemplo 319> (referencia)

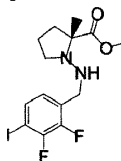
(4aR)-N-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1-[(2,3-difluoro-4-yodofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 193]



Primera Etapa

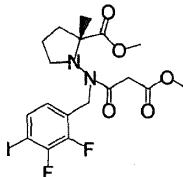
[Fórmula 194]



Se utilizaron hidrocloreuro de éster metílico de ácido (R)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico y 2,3-difluorobenzaldehído, y a continuación, el éster metílico de ácido (R)-1-((2,3-difluoro-4-yodobenciliden)amino)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (2,24 g, 5,49 mmoles) obtenido llevando a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 1 se disolvió en ácido acético (5,0 mL) y metanol (5,5 mL), y a continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,76 g, 28,0 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y el producto resultante se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener éster metílico de ácido (R)-1-((2,3-difluoro-4-yodobencil)amino)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico en forma de un producto bruto.

Segunda Etapa

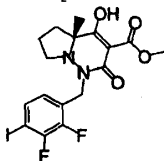
[Fórmula 195]



El producto bruto obtenido en la primera etapa se disolvió en tetrahidrofurano (5,5 mL), y a continuación, se añadieron fosfato tripotásico (2,38 g, 11,2 mmoles) y éster metílico de ácido clorocarbonilacético (1,00 mL, 9,06 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener éster metílico de ácido (S)-1-[(3-fluoro-bencil)-(2-metoxycarbonil-acetilo)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico de metilo en forma de un producto bruto.

Tercera Etapa

[Fórmula 196]



El producto bruto obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,5 mL) y a continuación, se añadió carbonato de cesio (672 mg, 2,06 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 5,5 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (4aR)-1-[(2,3-difluoro-4-yodofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de metilo en forma de un producto bruto.

Cuarta Etapa

El producto bruto (328 mg, 0,686 mmoles) obtenido en la Tercera Etapa y 4-bromo-3-fluoroanilina (145 mg, 0,763 mmoles) se disolvieron en tolueno (3,4 mL), y la mezcla se agitó a 110°C durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se dejó enfriar, se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (402 mg, 92%) como un sólido de color blanco grisáceo.

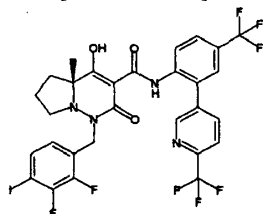
LCMS: m/z 479 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,97 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo 320> (referencia)

(4aR)-1-[(2,3-Difluoro-4-yodofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 197]



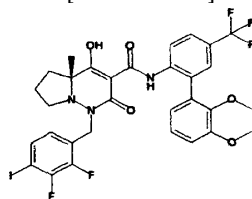
Se disolvieron éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[(2,3-difluoro-4-yodofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (Ejemplo de Referencia 5) (100 mg, 0,192 mmoles) y 4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)anilina (Ejemplo de Referencia 42) (73,6 mg 0,240 mmoles) en tolueno (0,96 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 40 minutos. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa para obtener el compuesto del título (120 mg, 83%) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

LCMS: m/z 753 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,93 minutos (condiciones de análisis SQD-FA50)

<Ejemplo 321> (referencia)**(4R)-1-[(2,3-Difluoro-4-yodofenil)metil]-N-[2-(2,3-dimetoxifenil)-4-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-si]piridazin-3-carboxamida**

[Fórmula 198]



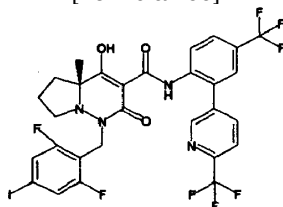
Se utilizaron éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[(2,3-difluoro-4-yodofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (Ejemplo de Referencia 5) y 2',3'-dimetoxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-amina (Ejemplo de Referencia 16), y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Cuarta Etapa del Ejemplo 319 para sintetizar el compuesto del título.

LCMS: m/z 744 [M+H]⁺

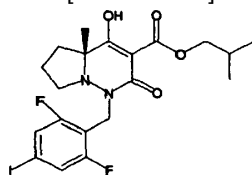
Tiempo de retención de HPLC: 1,19 minutos (SMD-TFA05)

<Ejemplo 322> (referencia)**(4aR)-1-[(2,6-Difluoro-4-yodofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridina-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-si]piridazin-3-carboxamida**

[Fórmula 199]

**Primera Etapa**

[Fórmula 200]



Se utilizó 2,6-difluoro-4-yodobenzaldehído, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de las Etapas Primera a Tercera del Ejemplo 319 para sintetizar éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[(2,6-difluoro-4-yodofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico.

LCMS: m/z 521 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,51 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Segunda Etapa

Se utilizaron éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[(2,6-difluoro-4-yodofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico y 4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)anilina (Ejemplo de Referencia 42), y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Cuarta Etapa del Ejemplo 319 para sintetizar el compuesto del título.

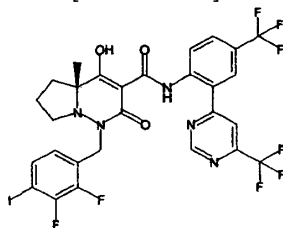
LCMS: m/z 753 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,76 minutos (condiciones de análisis QC-SMD-TFA05)

<Ejemplo 323> (referencia)

(4aR)-1-[(2,3-Difluoro-4-yodofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidina-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 201]



Se utilizaron éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[(2,3-sifluoro-4-yodofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (Ejemplo de Referencia 5) y 4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)anilina (Ejemplo de Referencia 50), y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Cuarta Etapa del Ejemplo 319 para sintetizar el compuesto del título.

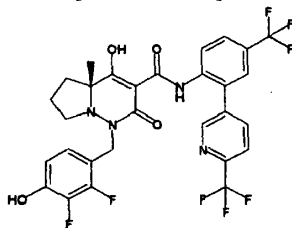
LCMS: m/z 754 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,93 minutos (condiciones de análisis SQD-FA50)

<Ejemplo 324> (referencia)

(4aR)-1-[(2,3-Difluoro-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 202]



Se disolvieron éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[(2,3-difluoro-4-yodofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (Ejemplo de Referencia 5) (1,086 g, 1,444 mmoles), yoduro de cobre (31,2 mg, 0,164 mmoles) y 2-metil-8-quinolínol (52,7 mg, 0,331 mmoles) en dimetilsulfóxido (4,1 mL) en atmósfera

de nitrógeno, se añadieron hidróxido de tetrabutilamonio (4,24 g, 6,54 mmoles) y agua (1,56 mL), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadieron ácido clorhídrico 1 N (5,1 mL), agua (30 mL) y una cantidad apropiada de N-acetil-L-cisteína a la mezcla de reacción, y el producto resultante se extrajo con etilo acetato. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título (834 mg, 90%) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido.

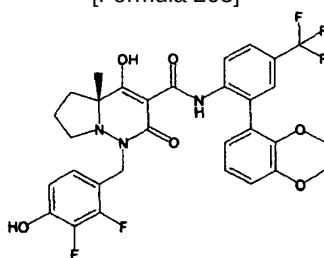
LCMS: m/z 643 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,12 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo 325> (referencia)

(4aR)-1-[2,3-(Difluoro-4-hidroxifenil)metil]-N-[2-(2,3-dimetoxifenil)-4-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 203]



Se utilizó (4aR)-1-[2,3-(difluoro-4-yodofenil)metil]-N-[2-(2,3-dimetoxifenil)-4-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (Ejemplo 321), y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 324 para sintetizar el compuesto del título.

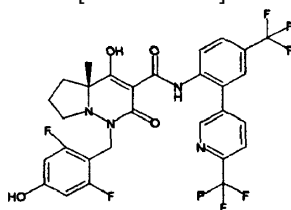
LCMS: m/z 634 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,14 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo 326> (referencia)

(4aR)-1-[(2,6-Difluoro-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridina-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 204]



Se utilizó (4aR)-1-[(2,6-Difluoro-4-yodofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridina-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (Ejemplo 322), y se realizaron operaciones similares a las del Ejemplo 324 para sintetizar el compuesto del título.

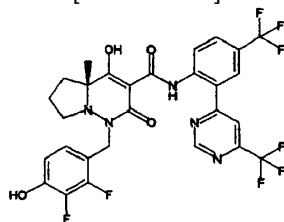
LCMS: m/z 643 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,12 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo 327>

(4aR)-1-[(2,3-Difluoro-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidina-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-si]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 205]



Se utilizó (4aR)-1-[(2,3-Difluoro-4-yodofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolidin-3-carboxamida (Ejemplo 323), y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 324 para sintetizar el compuesto del título

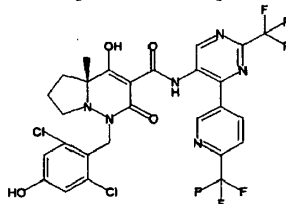
LCMS: m/z 644 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,11 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo 328> (referencia)

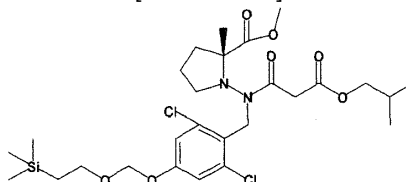
(4aR)-1-[(2,6-Dicloro-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[2-(trifluorometil)-4-[6-(trifluorometil)piridina-3-il]pirimidin-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolidin-3-carboxamida

[Fórmula 206]



Primera Etapa

[Fórmula 207]



Se suspendió hidrocloreto de (R)-2-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (20 g, 111 mmoles) en diclorometano (100 mL), y a continuación, se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (25 g, 145 mmoles), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió tolueno para la eliminación azeotrópica, y a continuación, el residuo se suspendió en diclorometano (250 mL), se añadió nitrito de sodio (11,4 g, 165 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y a continuación, se concentró a presión reducida para obtener éster metílico de ácido (S)-1-nitroso-pirrolidin-2-carboxílico en forma de un producto bruto. El producto bruto obtenido (362 mg, 2,10 mmoles) se disolvió en ácido acético (10 mL) y metanol (1,0 mL), y a continuación, se añadió zinc (725 mg, 11,2 mmoles) a 9°C, y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 9°C durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, el producto filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron metanol (1,0 mL) y 2,4-dicloro-4-hidroxibenzaldehído (200 mg, 1,05 mmoles) al residuo resultante, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y a continuación, se concentró a presión reducida, y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener (R)-1-((2,6-dicloro-4-hidroxibenciliden)amino)-2-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo. El producto obtenido (5,3 g, 16,0 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (50 mL), y a continuación, se añadieron 2-(clorometoxi)etil trimetilsilano (3,2 g, 19,2 mmoles) y carbonato de cesio (6,3 g, 19,3 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 25°C durante 24 horas. Se añadió agua (100 mL) a la mezcla de reacción, y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL) tres veces. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y a continuación, se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró y el producto resultante se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto de (R)-1-((2,6-dicloro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)benciliden)amino)-2-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color

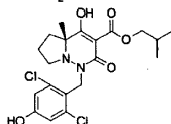
blanco. El producto bruto obtenido se utilizó para obtener (R)-1-N-(2,6-dicloro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)bencil)-3-isobutoxi-3-oxopropanamido)-2-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo llevando a cabo la Primera y Segunda Etapa del Ejemplo de Referencia 1-1.

LCMS: m/z 461 [M+H]⁺

5 Tiempo de retención de HPLC: 4,73 minutos (condiciones de análisis Ph-SMD-TFA05)

Segunda Etapa

[Fórmula 208]



10 Se disolvió (R)-1-N-(2,6-dicloro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)bencil)-3-isobutoxi-3-oxopropanamido)-2-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (7,02 g, 11,6 mmoles) en diclorometano (85 mL), se añadió ácido trifluoroacético (35 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener (R)-1-N-(2,6-dicloro-4-hidroxibencil)-3-isobutoxi-3-oxopropanamido)-2-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (5,0 g, 91%). Se utilizó el (R)-1-N-(2,6-dicloro-4-hidroxibencil)-3-isobutoxi-3-oxopropanamido)-2-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo obtenido (5,0 g, 10,5 mmoles), y se realizaron operaciones similares a las de la Tercera Etapa del Ejemplo de Referencia 1-1 para obtener éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico.

LCMS: m/z 443 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de HPLC: 1,32 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Tercera Etapa

25 Se utilizaron éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico y 2-(trifluorometil)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-5-amina (Ejemplo de Referencia 70), y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 21 para obtener el compuesto del título.

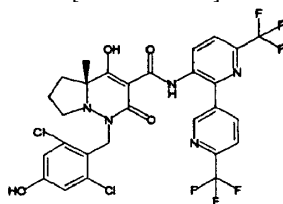
LCMS: m/z 677 [M+H]⁺

30 Tiempo de retención de HPLC: 1,51 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 329> (referencia)

35 **(4aR)-1-[2,6-(6-Dicloro-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[6-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**

[Fórmula 209]



40 Se utilizaron éster 2-metilpropílico de ácido (4aR)-1-[(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (segunda etapa del ejemplo 328) y 6,6'-bis(trifluorometil)-[2,3'-bipiridina]-3-amina (Ejemplo de Referencia 44), y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Tercera Etapa del Ejemplo 328 para obtener el compuesto del título.

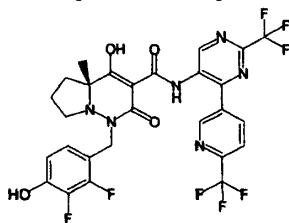
LCMS: m/z 676 [M+H]⁺

45 Tiempo de retención de HPLC: 1,55 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 330> (referencia)

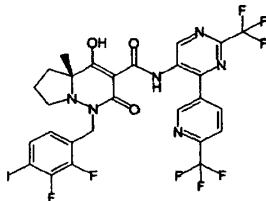
50 **(4aR)-1-[2,3-(6-Difluoro-4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[2-(trifluorometil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**

[Fórmula 210]

**Primera Etapa**

5

[Fórmula 211]



Se utilizaron (4aR)-1-[(2,3-difluoro-4-yodofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de metilo (Tercera Etapa del ejemplo 319) y 2-(trifluorometil)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-5-amina (Ejemplo de Referencia 70) y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Cuarta Etapa del Ejemplo 319 para sintetizar ((4aR)-1-[(2,3-difluoro-4-yodofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxoN-[2-(trifluorometil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida.

LCMS: m/z 755 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,05 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA50)

Segunda Etapa

Se utilizó el derivado de yoduro obtenido en la Primera Etapa, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del ejemplo 324 para sintetizar el compuesto del título.

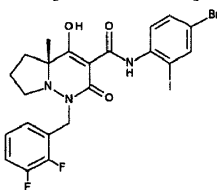
LCMS: m/z 645 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,43 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

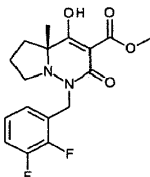
<Ejemplo 331> (referencia)

(4aR)-N-(4-Bromo-2-yodofenil)-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

[Fórmula 212]

**Primera Etapa**

[Fórmula 213]



Se utilizaron hidrocloreto de éster metílico de ácido (R)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico y 2,3-difluorobenzaldehído, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de las Etapas Primera a Tercera del Ejemplo 319 para sintetizar (4aR)-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de metilo.

Segunda Etapa

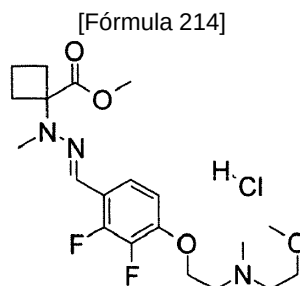
Se utilizaron (4aR)-1-[(2,3-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de metilo y 4-bromo-2-yodoanilina como reactivos, y se realizaron operaciones similares a las del Ejemplo 21 para sintetizar el compuesto del título.

LCMS: m/z 618 [M+H]⁺

5 Tiempo de retención de HPLC: 1,16 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo de Referencia 104>

10 **Hidrocloreto de 1-[(E)-[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metilidenamino]-metilamino]ciclobutano-1-carboxilato de metilo**



15 Se disolvió 1-[(E)-[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metilidenamino]-metilamino]ciclobutano-1-carboxilato de metilo (Tercera Etapa del Ejemplo 13) (300 mg, 0,726 mmoles) en 2-butanona (1,50 mL), y se añadió hidrocloreto de piridina (84,0 mg, 0,727 mmoles) a 25°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron heptano (1,50 mL) y un cristal semilla (1,00 mg, 0,00222 mmoles) a la mezcla de reacción, y a continuación, la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió heptano (3,00 mL) a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó durante 16 horas y a continuación, el cristal depositado se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título (271 mg, 88%).

Punto de fusión: 108°C

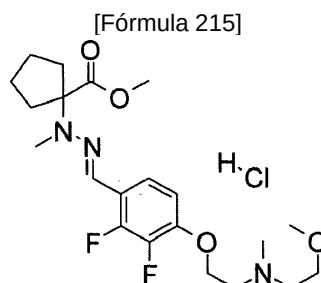
25 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 10,32 (1H, brs), 7,44 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,07 (1H, m), 4,49 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,72 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,63 (3H, s), 3,55-3,36 (4H, m), 3,44 (3H, s), 2,87 (3H, brs), 2,80 (3H, s), 2,48 (4H, m), 1,93 (2H, m).

El cristal semilla utilizado en el Ejemplo de Referencia 104 se obtuvo por medio del siguiente método.

30 Se disolvió 1-[(E)-[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metilidenamino]-metilamino]ciclobutano-1-carboxilato de metilo (75,3 mg, 0,182 mmoles) en dimetilsulfóxido (0,317 mL) y se añadió ácido clorhídrico 2 M (93,0 µL, 0,186 mmoles). La solución preparada (15,0 µL) se liofilizó, se añadieron 2-butanona (15,0 µL) y heptano (15,0 µL) al polvo obtenido a 25°C, y la mezcla se agitó durante 4 días para obtener un depósito.

35 <Ejemplo de Referencia 105>

Hidrocloreto de 1-[(E)-[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metilidenamino]-metilamino]ciclopentano-1-carboxilato de metilo



45 Se disolvió 1-[(E)-[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metilidenamino]-metilamino]ciclopentano-1-carboxilato de metilo (primer paso del ejemplo 14) (300 mg, 0,702 mmoles) en 2-butanona (3,00 mL), se añadió hidrocloreto de piridina (81,0 mg, 0,701 mmoles) a 25°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron heptano (1,00 mL) y un cristal semilla (1,00 mg, 0,00215 mmoles) a la mezcla de reacción, y a continuación, la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió heptano (2,00 mL) a la mezcla de reacción, a

continuación, la mezcla se agitó durante 2 horas y el cristal depositado se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título (225 mg, 69%).

Punto de fusión: 97°C

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 10,34 (1H, brs), 7,44 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,08 (1H, m), 4,50 (2H, t, $J = 4,4$ Hz), 3,72 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,60 (3H, s), 3,55-3,44 (4H, m), 3,35 (3H, s), 2,87 (3H, brs), 2,85 (3H, s), 2,25 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,70 (4H, m).

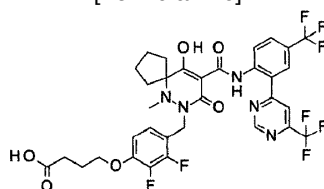
El cristal semilla utilizado en el Ejemplo de Referencia 105 se obtuvo por medio del siguiente método.

Se disolvió 1-[[*(E)*]-2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metilidenamino]-metilamino]ciclopentano-1-carboxilato de metilo (50,0 mg, 0,117 mmoles) en 2-butanona (0,500 mL), se añadió hidrocloreto de piridina (15,0 mg, 0,130 mmoles) a 25°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron heptano (0,500 mL) e hidrocloreto de 1-[[*(E)*]-2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metilidenamino]-metilamino]ciclobutano-1-carboxilato de metilo (1,00 mg, 0,00222 mmoles) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 1 hora. El cristal depositado se recogió mediante filtración para obtener un depósito (36,6 mg).

<Ejemplo 332>

4-[2,3-Difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenilo]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]butanoato

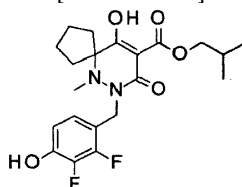
[Fórmula 216]



Primera Etapa

Éster 2-metilpropílico de ácido 7-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxílico

[Fórmula 217]



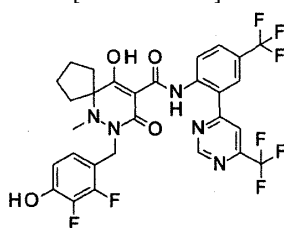
Se utilizaron 2,3-difluoro-4-hidroxibenzaldehído e hidrocloreto de 1-(metilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo (Ejemplo de Referencia 87) para sintetizar el compuesto del título mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 1-1.

LCMS: m/z 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,18 minutos (SMD-TFA05)

Segunda Etapa

[Fórmula 218]



Se utilizaron éster 2-metilpropílico de ácido 7-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-6,7-

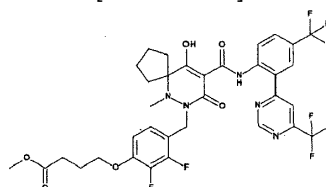
diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxílico y 4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]anilina (Ejemplo de Referencia 50) para sintetizar 7-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida con referencia al Ejemplo 21.

LCMS: m/z 658 [M+H]⁺

5 Tiempo de retención de HPLC: 1,57 minutos (SMD-TFA05)

Tercera Etapa

[Fórmula 219]



10 Se añadió carbonato de cesio (20,4 mg, 0,113 mmoles) a una solución de 7-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (24,7 mg, 0,038 mmoles) y 4-bromobutirato de metilo (24,48 mg, 0,075 mmoles) en acetonitrilo (0,4 mL), y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (0,063 mL, 0,375 mmoles), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El resultante se diluyó con N,N-dimetilformamida (0,6 mL) y se purificó mediante HPLC para obtener 4-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]butirato de metilo (10,6 mg, 37%).

20 Condiciones de purificación: HPLC

Fase móvil: MeCN/agua (ácido fórmico al 0,1%)

YMC-Actus Triart C₁₈ (50 × 30 mm D.I., S-5 µm, 12 nm)

LCMS: m/z 758 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,72 minutos (SMD-FA05)

25 Cuarta Etapa

30 Se añadió trimetilsilanolato de potasio (5,38 mg, 0,042 mmoles) a una solución de 4-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]butirato de metilo (10,6 mg, 0,014 mmoles) en tetrahidrofurano (0,4 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se concentró, el producto resultante se diluyó con N,N-dimetilformamida (0,6 mL) y se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título (6,2 mg, 60%).

35 Condiciones de purificación: HPLC

Fase móvil: MeCN/agua (ácido fórmico al 0,1%)

YMC-Actus Triart C₁₈ (50 × 30 mm D.I., S-5 µm, 12 nm)

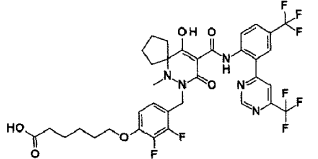
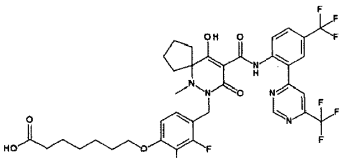
LCMS: m/z 744 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,60 minutos (SMD-FA05)

40 En los Ejemplos 333 a 335, se utilizaron los bromuros de alquilo apropiados, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 332 para sintetizar los compuestos descritos en la siguiente Tabla.

[Tabla 31]

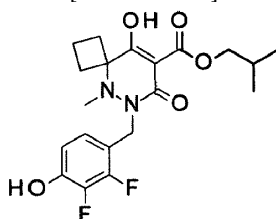
Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
333		SMD-FA05	1,62	758

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
334		SMD-TFA05	1,64	772
335		SMD-TFA05	1,67	786

<Ejemplo de Referencia 106>

- 5 **Éster 2-metilpropílico de ácido 6-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxílico**

[Fórmula 220]

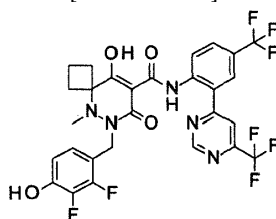


- 10 Se utilizó hidrocloreto de 1-(metilamino)ciclobutanocarboxilato de metilo como sustancia de partida (Ejemplo de Referencia 85) para sintetizar el compuesto del título mediante un método similar al del Ejemplo 332.
LCMS: m/z411 [M+H]⁺
Tiempo de retención de HPLC: 1,18 minutos (SMD-TFA05)

15 <Ejemplo de Referencia 107>

6-[(2,3-Difluoro-4-hidroxifenil)metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida

- 20 [Fórmula 221]

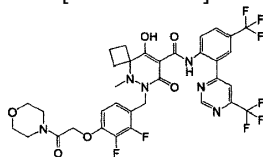


- 25 Se utilizó hidrocloreto de 1-(metilamino)ciclobutano-1-carboxilato de metilo como sustancia de partida para sintetizar el compuesto del título mediante un método similar al del Ejemplo 332.
LCMS: m/z 658 [M+H]⁺
Tiempo de retención de HPLC: 1,48 minutos (SMD-TFA05)

<Ejemplo 336>

- 30 **8-[[2,3-Difluoro-4-(2-morfolin-2-oxo-etoxi)fenil]metil]-5-hidroxi-9-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4il]fenil]-8,9-diazaespiro[3,5]non-5-eno-6-carboxamida**

[Fórmula 222]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida y 2-cloro-1-morfolin-4-il-etanona (Kapanda, Coco N. Journal of Medicinal Chemistry, 52 (22), 7310-7314; 2009) por medio de un método similar al de la Tercera Etapa del ejemplo 322.

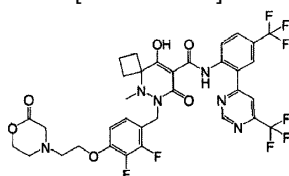
LCMS: m/z 771 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,43 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 337>

8-[[2,3-Difluoro-4-[2-(2-oxomorfolin-4-il)etoxi]fenil]metil]-1,5-hidroxi-9-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-8,9-diazaespiro[3,5]non-5-eno-6-carboxamida

[Fórmula 223]



El compuesto del título se obtuvo a partir de 6-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida y 4-(2-hidroxietil)morfolin-2-ona (Khromov-Borisov, N. V. y Remizov, A. L., Zhurnal Obshchei Khimii, 23, 598-605; 1953) realizando operaciones similares a las del Ejemplo 407.

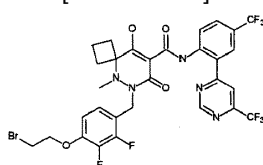
LCMS: m/z 771 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,38 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo de Referencia 108>

6-[[4-(2-Bromoetoxi)-2,3-difluorofenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida

[Fórmula 224]



Se disolvió 6-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida (Ejemplo de Referencia 107) (3,00 g, 4,66 mmoles) en acetona (23,3 mL), a continuación, 1,2-dibromoetano (6,85 mL, 79,0 mmoles) y carbonato de potasio (1,29 g, 9,32 mmoles) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 15 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, la capa acuosa se separó mediante un separador de fases, el producto resultante se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (acetónitrilo/agua) para obtener el compuesto del título (3,19 g, 91%).

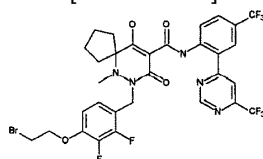
LCMS: m/z 749 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,58 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo de Referencia 109>

7-[[4-(2-Bromoetoxi)-2,3-difluorofenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida

[Fórmula 225]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-[(2,3-difluoro-4-hidroxibencil)-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (Ejemplo 332) de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 106.

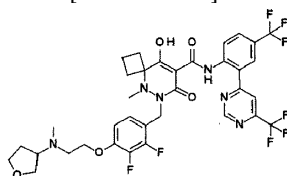
LCMS: m/z 764 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,62 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 338>

6-[[2,3-Difluoro-4-[2-[metil(oxolan-3-il)amino]etoxi]fenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida

[Fórmula 226]



Se disolvieron 6-[[4-(2-bromoetoxi)-2,3-difluorofenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida (10,0 mg, 13,0 μmoles) y N-metiltetrahydrofurano-3-amina (2,70 mg, 27,0 μmoles) en N,N-dimetilformamida (100 μL), a continuación, se añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4,6 μL, 27,0 μmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (0,5 mg, 1,33 μmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con N,N-dimetilformamida (0,5 mL) y se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título (8,0 mg, 78%).

Condiciones de purificación: HPLC

Fase móvil: MeCN/agua (ácido fórmico al 0,1%)

Columna: YMC-Actus Triart C₁₈ (50 × 30 mm D.I., S-5 μm, 12 nm)

LCMS: m/z 771 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,31 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplos 339 a 380>

Se utilizaron varias aminas que se conocían de la bibliografía o comercializadas, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 338 para sintetizar los compuestos descritos en la siguiente Tabla. Obsérvese que, si la amina era hidrocloreto, la amina no se utilizó directamente para la reacción y se utilizó para la reacción después de que se permitiera que actuara el ácido yodhídrico (57% en peso, 2 peso equivalente) y se formara el hidroyoduro correspondiente.

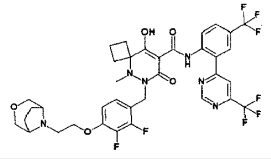
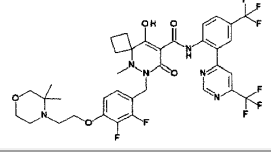
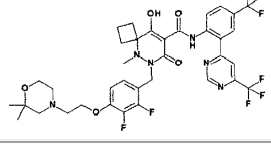
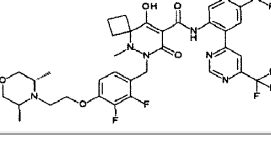
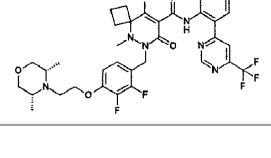
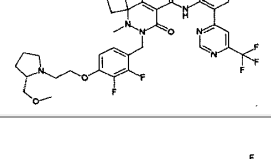
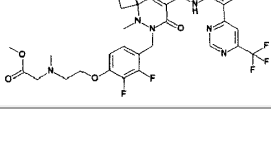
Condiciones de purificación: HPLC

Fase móvil: MeCN/agua (ácido fórmico al 0,1%)

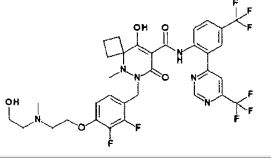
Columna: YMC-Actus Triart C₁₈ (50 × 30 mm D.I., S-5 μm, 12 nm, 100 × 30 mm D.I., S-5 μm, 12 nm).

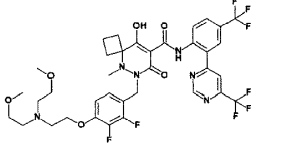
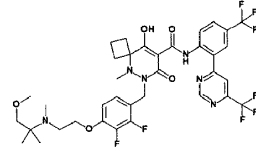
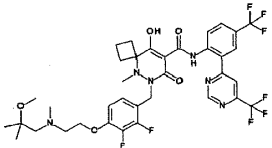
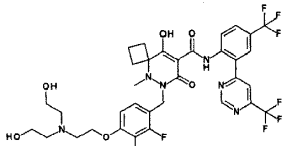
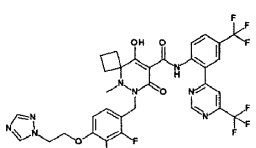
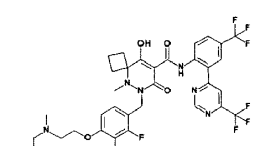
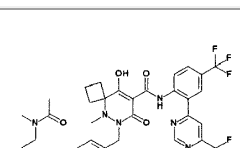
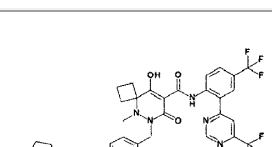
[Tabla 32-1]

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] +
339		SMD-TFA05	1,34	769

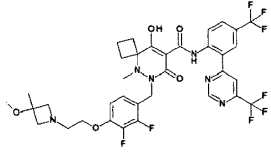
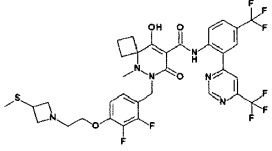
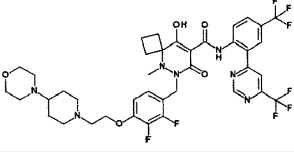
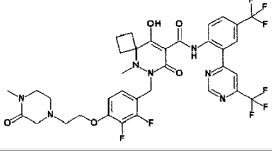
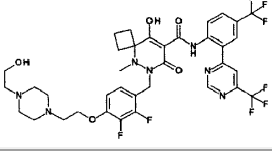
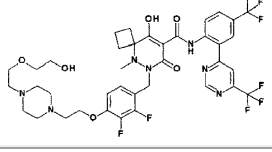
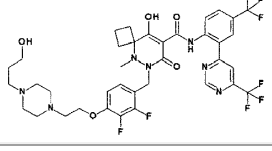
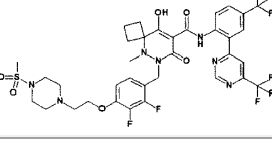
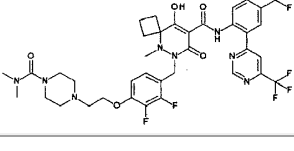
Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] +
340		SMD-TFA05	1,34	783
341		SMD-TFA05	1,34	785
342		SMD-TFA05	1,35	785
343		SMD-TFA05	1,34	785
344		SMD-TFA05	1,35	785
345		SMD-TFA05	1,37	785
346		SMD-TFA05	1,33	773

[Tabla 32-2]

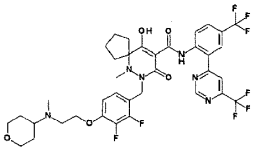
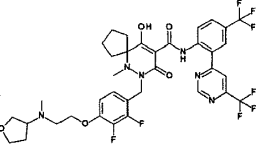
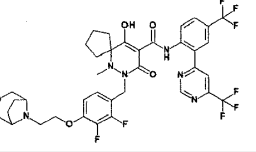
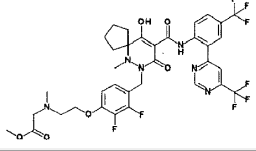
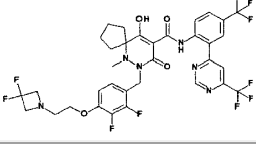
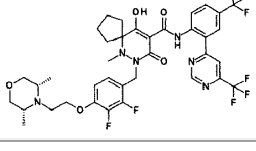
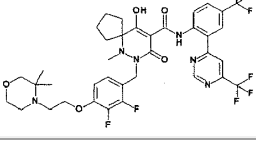
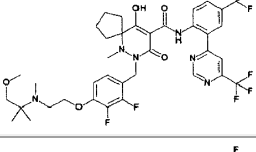
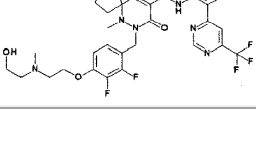
347		SMD-TFA05	1,28	745
-----	---	-----------	------	-----

348		SMD-TFA05	1,37	803
349		SMD-TFA05	1,38	787
350		SMD-TFA05	1,38	787
351		SMD-TFA05	1,27	775
352		SMD-TFA05	1,51	739
353		SMD-TFA05	1,28	786
354		SMD-TFA05	1,31	800
355		SMD-TFA05	1,35	799

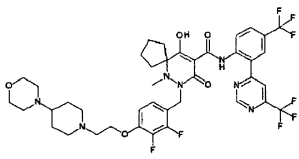
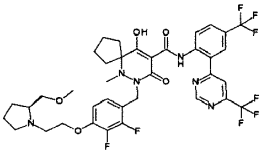
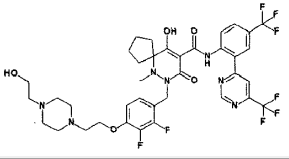
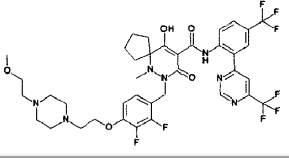
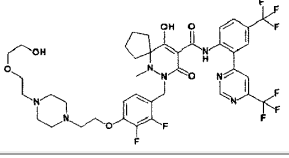
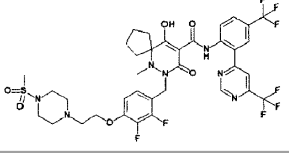
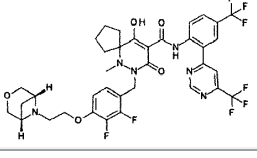
[Tabla 32-3]

356		SMD-TFA05	1,35	771
357		SMD-TFA05	1,35	773
358		SMD-TFA05	1,16	840
359		SMD-TFA05	1,29	784
360		SMD-TFA05	1,22	800
361		SMD-TFA05	1,23	844
362		SMD-TFA05	1,23	814
363		SMD-TFA05	1,31	834
364		SMD-TFA05	1,30	827

[Tabla 32-4]

365		SMD-TFA05	1,35	799
366		SMD-TFA05	1,34	785
367		SMD-TFA05	1,36	797
368		SMD-TFA05	1,34	787
369		SMD-TFA05	1,39	777
370		SMD-TFA05	1,37	799
371		SMD-TFA05	1,36	799
372		SMD-TFA05	1,40	801
373		SMD-TFA05	1,31	759

[Tabla 32-5]

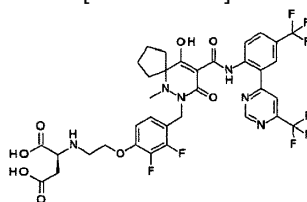
374		SMD-TFA05	1,19	854
375		SMD-TFA05	1,40	799
376		SMD-TFA05	1,25	814
377		SMD-TFA05	1,30	828
378		SMD-TFA05	1,26	858
379		SMD-TFA05	1,34	848
380		SMD-TFA05	1,37	783

<Ejemplo 381>

5

(2S)-2-[2-[2,3-Difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etilamino]butanodioato

[Fórmula 227]



Se disolvió hidrocloreto de éster dimetílico de L-aspartato (142 mg, 0,72 mmoles) en metanol (1,00 mL), se añadió ácido yodhídrico (57% en peso, 95,0 μ l) y la mezcla se agitó durante 1 minuto. Después de que la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron metanol y tolueno para la eliminación azeotrópica para obtener hidroyoduro de éster dimetílico de L-aspartato en forma de un producto bruto. El yoduro de amina resultante y 7-[[4-(2-bromoetoxi)-2,3-difluorofenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (110 mg, 0,14 mmoles) (Ejemplo de Referencia 109) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (480 μ L), y a continuación, se añadieron fosfato de potasio (92,0 mg, 0,43 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (5,3 mg, 14,0 μ moles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (480 μ L), se añadió trimetilsilanolato de potasio (92,0 mg, 0,72 mmoles) y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos y a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con ácido fórmico y agua, y el producto resultante se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título (71,5 mg, 61%).

Condiciones de purificación: HPLC

Fase móvil: MeCN/agua (ácido fórmico al 0,1%)

Columna: YMC-Actus Triart C₁₈ (100 $\times$ 30 mm D.I., S-5 μ m, 12 nm)

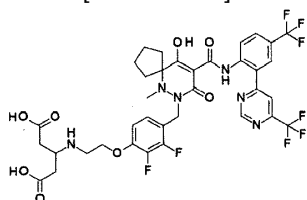
LCMS: m/z 817 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,32 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 382>

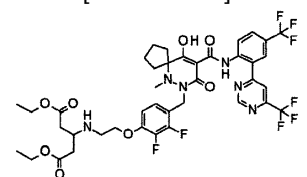
3-[2-[2,3-Difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etilamino]pentanodioato

[Fórmula 228]



Primera Etapa

[Fórmula 229]



Se utilizaron 7-[[4-(2-bromoetoxi)-2,3-difluorofenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (Ejemplo de Referencia 109) y 3-aminopentanodioato de dietilo como reactivos, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 337 para sintetizar 3-[2-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etilamino]pentanodioato de dietilo.

Segunda Etapa

Se disolvió 3-[2-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etilamino]pentanodioato de dietilo (48,0 mg, 54,0 μ moles) en tetrahidrofurano (200 μ L), se añadió trimetilsilanolato de potasio (34,7 mg, 0,27 mmoles) y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con ácido fórmico y agua y se purificó mediante

HPLC para obtener el compuesto del título (32,4 mg, 72%).

Condiciones de purificación: HPLC

Fase móvil: MeCN/agua (ácido fórmico al 0,1%)

Columna: YMC-Actus Triart C₁₈ (50 × 30 mm D.I., S-5 µm, 12 nm)

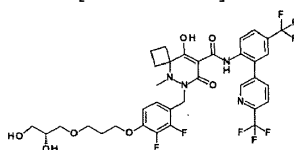
LCMS: m/z 831 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,32 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 383>

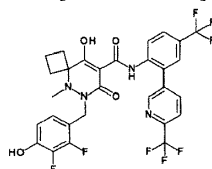
6-[[4-[3-[(2R)-2,3-Dihidroxiopropoxi]propoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida

[Fórmula 230]



Primera Etapa

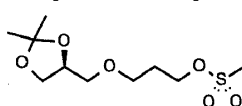
[Fórmula 231]



Se utilizaron éster 2-metilpropílico de ácido 6-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxílico (Ejemplo de Referencia 106) y 4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]anilina (Ejemplo de Referencia 13) como reactivos, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Tercera Etapa del Ejemplo 149 para sintetizar 6-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida.

Segunda Etapa

[Fórmula 232]



Se disolvieron (S)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)propan-1-ol (300 mg, 1,58 mmoles) y trietilamina (0,33 mL, 2,37 mmoles) en tetrahidrofurano (7,88 mL), se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,15 mL, 1,89 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se añadió una solución acuosa 1 N de hidrogenofosfato de dipotasio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener metanosulfonato de 3-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]propilo (316 mg, 75%).

LCMS: m/z 269 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,77 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Tercera Etapa

Se disolvieron 6-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida (15,0 mg, 23,0 µmoles) y metanosulfonato de 3-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]propilo (8,77 mg, 33,0 µmoles) en acetonitrilo (117 µL), se añadió carbonato de cesio (22,8 mg, 233 µmoles), y la mezcla se agitó a 75°C durante 1,5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa de ácido clorhídrico (6N, 38,9 µL, 233 µmoles) y metanol (38,9 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 6 N a la mezcla de reacción, y después de que la mezcla

se filtró y se concentró, el producto resultante se diluyó con N,N-dimetilformamida (0,5 mL) y se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título (11,9 mg, 66%).

Condiciones de purificación: HPLC

Fase móvil: MeCN/agua (ácido fórmico al 0,1%)

5 Columna: YMC-Actus Triart C₁₈ (100 × 30 mm D.I., S-5 µm, 12 nm)

LCMS: m/z 775 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,40 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplos 384 a 400>

10

Se utilizaron bromuros (2-[2-(3-bromopropoxi)etoxi]oxano, 2-[2-(4-bromobutoxi)etoxi]oxano, 2-[2-(5-bromopentoxi)etoxi]oxano, 2-[3-(3-bromopropoxi)propoxi]oxano, 2-[3-(4-bromobutoxi)propoxi]oxano, 2-[3-(5-bromopentoxi)propoxi]oxano sintetizados por medio de un método similar al de la Primera Etapa del Ejemplo 147 utilizando alcohol (2-(oxan-2-iloxi)etanol, 3-(oxan-2-iloxi)propan-1-ol) y dibromuros (1,3-dibromopropano, 1,4-dibromobutano, 1,5-dibromopentano) conocidos de la bibliografía o comercializados, y metanosulfonato de 3-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]propilo (Ejemplo 383), (S)-4-((4-bromobutoxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (Ejemplo de Referencia 74) y (S)-4-(((5-bromopentil)oxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (Ejemplo de Referencia 78), 7-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida sintetizada por medio de un método similar al de la Primera Etapa del

20

Ejemplo 383 utilizando éster 2-metilpropílico de ácido 7-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxílico (Ejemplo 332) y 4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]anilina (Ejemplo de Referencia 13), 6-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida (Ejemplo 383), 6-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-

25

diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida (Ejemplo de Referencia 107), o 7-(2,3-difluoro-4-hidroxibencil)-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (Ejemplo 332), y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 383 para sintetizar los compuestos descritos en la siguiente Tabla.

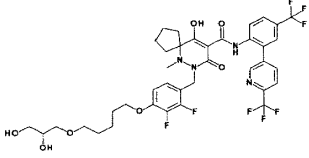
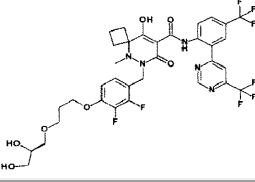
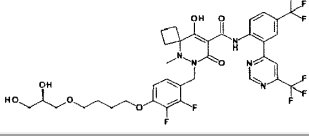
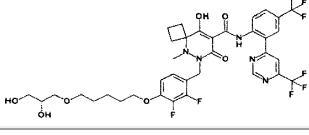
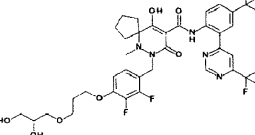
Condiciones de purificación: HPLC

30 Fase móvil: MeCN/agua (ácido fórmico al 0,1%)

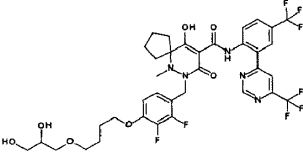
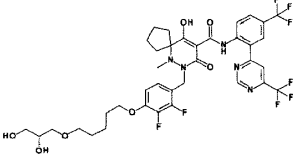
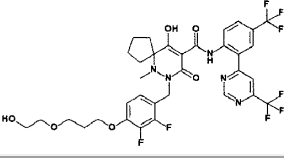
Columna: YMC-Actus Triart C₁₈ (50 × 30 mm D.I., S-5 µm, 12 nm, 100 × 30 mm D.I., S-5 µm, 12 nm)

[Tabla 33-1]

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] +
384		SMD-TFA05	1,51	789
385		SMD-TFA05	1,54	803
386		SMD-TFA05	1,43	789
387		SMD-TFA05	1,54	803

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] +
388		SMD-TFA05	1,57	817
389		SMD-TFA05	1,50	776
390		SMD-TFA05	1,52	790
391		SMD-TFA05	1,55	804
392		SMD-TFA05	1,52	790

[Tabla 33-2]

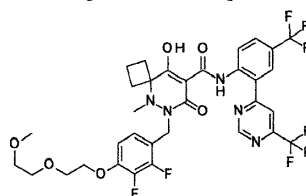
393		SMD-TFA05	1,55	804
394		SMD-TFA05	1,58	818
395		SMD-TFA05	1,63	760

396		SMD-TFA05	1,65	774
397		SMD-TFA05	1,68	788
398		SMD-TFA05	1,66	774
399		SMD-TFA05	1,68	788
400		SMD-TFA05	1,57	802

<Ejemplo 401>

5 6-[[2,3-Difluoro-4-[2-(2-metoxietan)etoxifenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida

[Fórmula 233]



10 El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida (Ejemplo de Referencia 107) y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano de manera similar al de la Tercera Etapa del Ejemplo de Referencia 383.

LCMS: m/z 746 [M+H]⁺

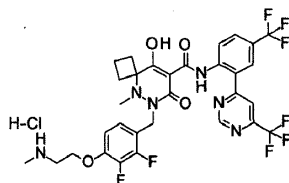
15 Tiempo de retención de HPLC: 1,66 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 402>

20 6-(2,3-Difluoro-4-(2-(metil(oxetan-3-il)amino)etoxi)bencil)-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida

Primera Etapa

[Fórmula 234]



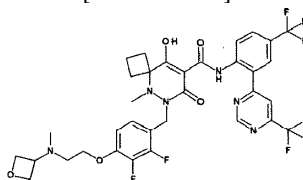
Se disolvió 6-(4-(2-bromoetoxy)-2,3-difluorobencil)-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida (10,0 mg, 0,013 mmoles) (Ejemplo de Referencia 108) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (100 μ L), y a continuación, se añadieron una solución de metilamina-tetrahidrofurano 2,0 M (400 μ L, 0,800 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (4,6 μ L, 0,027 mmoles), a continuación, yoduro de tetrabutilamonio (0,5 mg, 0,001 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución 0,5 M de ácido clorhídrico-metanol (80 μ L, 0,040 mmoles), y se añadieron n-butanol y tolueno para la eliminación azeotrópica para obtener hidrocloreto de 6-(2,3-difluoro-4-(2-(metilamino)etoxy)bencil)-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida en forma de un producto bruto.

LCMS: m/z 701 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,27 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Segunda Etapa

[Fórmula 235]



Se disolvió el producto bruto de hidrocloreto de 6-(2,3-difluoro-4-(2-(metilamino)etoxy)bencil)-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida en 1,2-dicloroetano (0,5 mL), a continuación, se añadieron oxetan-3-ona (6,25 μ L, 0,104 mmoles), triacetoxi-borohidruro de sodio (16,5 mg, 0,078 mmoles) y ácido acético (10 μ L, 0,175 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron nuevamente oxetan-3-ona (6,25 μ L, 0,104 mmoles) y triacetoxi-borohidruro de sodio (16,5 mg, 0,078 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con N,N-dimetilformamida, el producto resultante se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título (3,8 mg, rendimiento en dos etapas del 39%).

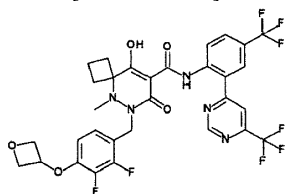
LCMS: m/z 757 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,25 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 403>

6-(2,3-Difluoro-4-(oxetan-3-iloxi)bencil)-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida

[Fórmula 236]



Se disolvió 6-[(2,3-difluoro-4-hidroxi)fenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida (Ejemplo de Referencia 107) en acetonitrilo (200 μ L), a continuación, se añadieron oxetan-3-il 4-metilbencenosulfonato (14,2 mg, 0,062 mmoles) y carbonato de cesio (30,4 mg, 0,093 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Después de que la mezcla de reacción se diluyó con N,N-dimetilformamida y agua, el producto resultante se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título (14,1 mg, 65%).

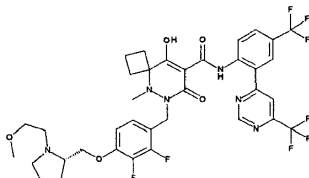
LCMS: m/z 700 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,62 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 404>

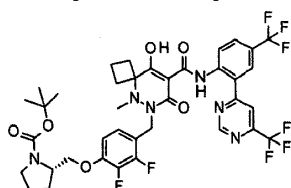
6-[[2,3-Difluoro-4-[[[(2S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida

[Fórmula 237]



Primera Etapa

[Fórmula 238]



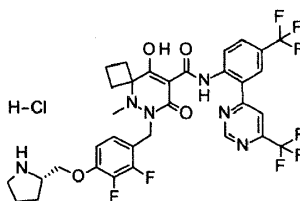
Se disolvieron 6-[[2,3-difluoro-4-(hidroxifenil)metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida (Ejemplo de Referencia 107) (100 mg, 0,16 mmoles) y 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (62,6 mg, 0,31 mmoles) en tetrahidrofurano (311 μ L), a continuación, se añadió N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (53,5 mg, 0,31 mmoles) y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (acetonitrilo/agua) para obtener (2S)-2-[[2,3-difluoro-4-[[9-hidroxi-5-metil-7-oxo-8-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-6-il]metil]fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (115 mg, 90%).

LCMS: m/z 827 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,68 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Segunda Etapa

[Fórmula 239]



Se añadió ácido clorhídrico (una solución en dioxano, 4 N, 1,00 mL, 4,00 mmoles) a (2S)-2-[[2,3-difluoro-4-[[9-hidroxi-5-metil-7-oxo-8-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-6-il]metil]fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (104 mg, 0,13 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió tolueno para la eliminación azeotrópica para obtener hidrocloreto de (S)-6-(2,3-difluoro-4-(pirrolidin-2-ilmetoxi)bencil)-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida (3,5) 96 mg, 100%).

LCMS: m/z 727 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,27 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Tercera Etapa

Se disolvieron hidrocloreto de (S)-6-(2,3-difluoro-4-(pirrolidin-2-ilmetoxi)bencil)-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida (10,0 mg, 13,0 μ moles) y 1-bromo-2-metoxietano (3,64 mg, 26,0 μ moles) en N,N-dimetilformamida (100 μ L), a continuación, se añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (6,9 μ L, 39,0 μ moles) y yoduro de tetrabutilamonio (0,5 mg, 1,31 μ moles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con N,N-dimetilformamida

(0,5 mL) y se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título (3,2 mg, 31%).

Condiciones de purificación: HPLC

Fase móvil: MeCN/agua (ácido fórmico al 0,1%)

Columna: YMC-Actus Triart C₁₈ (50 × 30 mm D.I., S-5 µm, 12 nm)

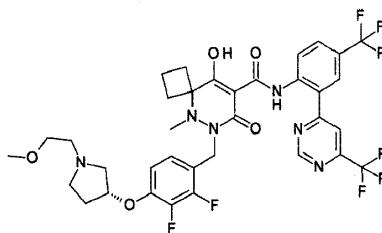
5 LCMS: m/z 785 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,32 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 405>

10 **6-[[2,3-Difluoro-4-[(3R)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il]oxifenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida**

[Fórmula 240]



15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida (Ejemplo de Referencia 107) y 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo de una manera similar a la de la Primera a Tercera Etapas del Ejemplo 404.

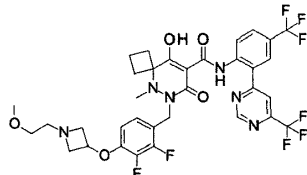
20 LCMS: m/z 771 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,30 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 406>

25 **6-[[2,3-Difluoro-4-[1-(2-metoxietil)azetidín-3-il]oxifenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida**

[Fórmula 241]



30 El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida (Ejemplo de Referencia 107) y 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de terc-butilo de una manera similar a la de la Primera a Tercera Etapas del Ejemplo 404.

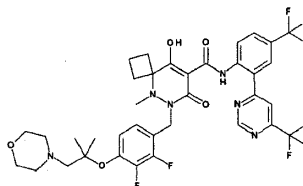
35 LCMS: m/z 756 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,33 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 407>

40 **6-[[2,3-Difluoro-4-(2-metil-1-morfolin-4-ilpropan-2-il)oxifenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida**

[Fórmula 242]



45

Se añadió una solución en tetrahidrofurano (1 M) (0,109 mL, 0,109 mmoles) de trimetilfosfina durante 30 segundos a una solución de 6-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida (10 mg, 0,016 mmoles), 2-metil-2-morfolinopropan-1-ol (17 mg, 0,106 mmoles) y N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (18,7 mg, 0,106 mmoles) en tetrahidrofurano (0,3 mL) en un estado en el que se calentaron a 60°C. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se insufló nitrógeno en el producto resultante para eliminar el disolvente. El residuo se disolvió en dimetilformamida y ácido fórmico, y el producto resultante se purificó mediante HPLC (agua con ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo de ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título (4,3 mg, 34%).

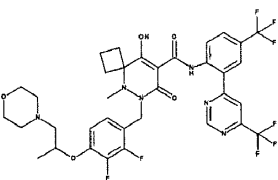
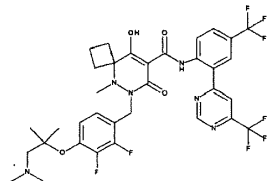
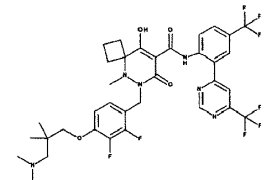
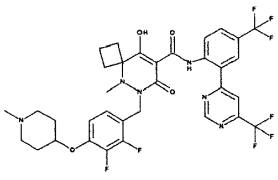
LCMS: m/z 785 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,30 minutos (SMD-TFA05)

<Ejemplos 408 a 411>

Se utilizaron los alcoholes alquílicos apropiados, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 407 para sintetizar los compuestos descritos en la siguiente Tabla.

[Tabla 34]

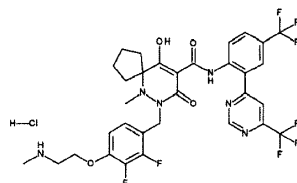
Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
408		SMD-TFA05	1,30	771
409		SMD-TFA05	1,31	742
410		SMD-TFA05	1,33	756
411		SMD-TFA05	1,30	741

<Ejemplo 412>

7-(2,3-Difluoro-4-(2-(metil(oxetan-3-il)amino)etoxi)bencil)-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida

Primera Etapa

[Fórmula 243-1]



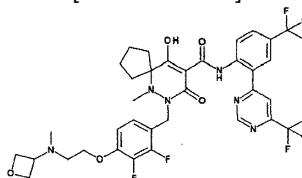
Se utilizó 7-[[4-(2-bromoetoxi)-2,3-difluorofenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidina-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (20,0 mg, 0,026 mmoles) (Ejemplo de Referencia 109), y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Primera Etapa del Ejemplo 402 para obtener un producto bruto de hidrocloreto de 7-(2,3-difluoro-4-(2-(metilamino)etoxi)bencil)-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida.

LCMS: m/z 715 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,29 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Segunda Etapa

[Fórmula 243-2]



Se utilizó hidrocloreto de 7-(2,3-difluoro-4-(2-(metilamino)etoxi)bencil)-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida, y se realizaron operaciones similares a las de la segunda etapa del ejemplo 402 para obtener el compuesto del título (11,3 mg, rendimiento en dos etapas del 56%).

LCMS: m/z 771 [M+H]⁺

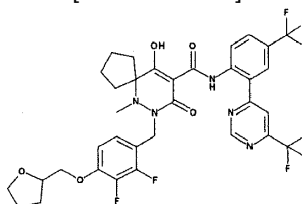
Tiempo de retención de HPLC: 1,19 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 12,72 (1H, s), 9,59 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,24 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,16 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,04 (1H, t, J = 7,6 Hz), 5,07 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,52 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,41 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,16 (3H, t, J = 5,4 Hz), 3,66 (1H, q, J = 6,5 Hz), 2,67 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,46 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,01 (1H, m), 1,59 (3H, m), 1,27 (3H, m), 1,07 (1H, m).

<Ejemplo 413>

6-[[2,3-Difluoro-4-[1-(2-metoxietil)azetidín-3-il]oxifenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida

[Fórmula 243-3]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida (Ejemplo de Referencia 107) y 2-(clorometil)tetrahidrofurano de manera similar a la de la Tercera Etapa de Ejemplo 383.

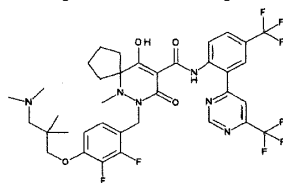
LCMS: m/z 742 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,61 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 414>

7-(4-(3-(Dimetilamino)-2,2-dimetilpropoxi)-2,3-difluorobencil)-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida

[Fórmula 243-4]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida y 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropan-1-ol por medio de un método similar al del Ejemplo 407.

LCMS: m/z 771 [M+H]⁺

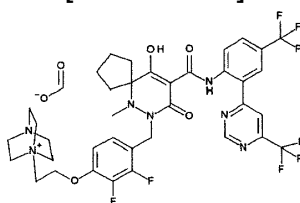
Tiempo de retención de HPLC: 1,25 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 16,47 (1H, s), 12,87 (1H, s), 9,60 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,95 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,99 (1H, m), 6,72 (1H, m), 5,04 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,4,19 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,80 (2H, s), 2,48 (3H, s), 2,43-2,36 (8H, m), 1,85-1,32 (10H, m), 1,02 (6H, s).

<Ejemplo 415>

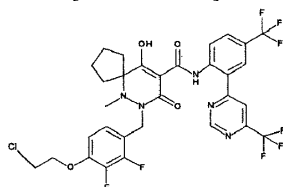
Formiato de 1-(2-(2,3-difluoro-4-((10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-((4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo)fenil)carbamoil)-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il)metil)fenoxi)etil)-1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan-1-ilo

[Fórmula 243-5]



Primera Etapa

[Fórmula 244]



Una solución de éster 2-metilpropílico de ácido 7-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxílico, 4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]anilina (100 mg, 0,152 mmoles), 1,2-dicloroetano (151 mg, 1,52 mmoles) y carbonato de potasio (42 mg, 0,304 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,01 mL) se calentó a 60°C durante 18 horas. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida y ácido fórmico, y la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna C-18 de fase inversa sobre gel de sílice (agua con ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%) para obtener 7-(4-(2-cloroetoxi)-2,3-difluorobencil)-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo)fenil)-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (91 mg, 83%).

LCMS: m/z 720 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,697 minutos (SMD-TFA05)

Segunda Etapa

Una solución de 7-(4-(2-cloroetoxi)-2,3-difluorobencil)-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (93 mg, 0,126 mmoles), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (142 mg, 1,26 mmoles) y carbonato de potasio (175 mg, 1,26 mmoles) en acetona (3,16 mL) se agitó a 60°C durante 4 días. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se insufló gas nitrógeno en el producto resultante para eliminar el disolvente. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida y ácido fórmico, y el producto resultante se purificó mediante HPLC (agua con ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título (78 mg, 73%).

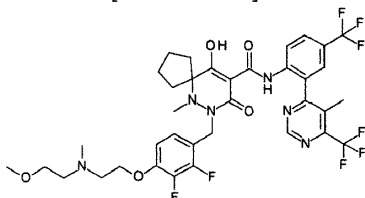
LCMS: m/z 796 [M]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,05 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo 416>

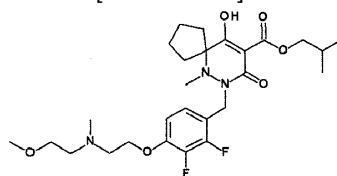
6-[[2,3-Difluoro-4-[1-(2-metoxietil)azetidín-3-il]oxifenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidín-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida

[Fórmula 245]



Primera Etapa

[Fórmula 246]



se sintetizó éster 2-metilpropílico de ácido 7-[[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxílico a partir del 1-[[[E]-[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]hidrocloruro de]metilidenamino]-metilamino]ciclopentano-1-carboxilato de metilo (Ejemplo de Referencia 105) de una manera similar a la de la Cuarta Etapa del Ejemplo 237.

LCMS: m/z 540 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,11 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Segunda Etapa

El compuesto del título se sintetizó a partir de éster 2-metilpropílico de ácido 7-[[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxílico y 2-(5-metil-6-(trifluorometil)pirimidín-4-il)-4-(trifluorometil)anilina (Ejemplo de Referencia 96) de manera similar a la de la Quinta Etapa del Ejemplo 237.

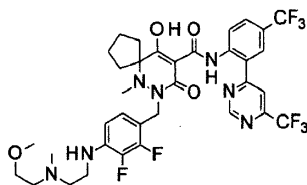
LCMS: m/z 787 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,41 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 417>

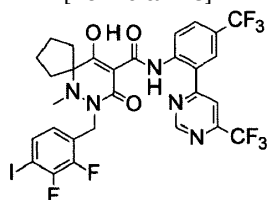
7-(2,3-Difluoro-4-((2-((2-metoxietil)(metil)amino)etil)amino)bencil)-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidín-4-il)fenil)-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida

[Fórmula 247]



Primera Etapa

[Fórmula 248]



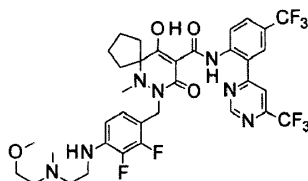
Se utilizaron 2,3-difluoro-4-yodobenzaldehído e hidrocloreto de metil 1-(metilamino)ciclopentano carboxilato de metilo, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Tercera a Quinta Etapas del Ejemplo 13 para sintetizar el compuesto del título (2,69 g, rendimiento en tres etapas de 69%).

LCMS: m/z 768 [M+H]⁺

5 Tiempo de retención de HPLC: 0,99 minutos (condiciones de análisis SQD-FA50)

Segunda Etapa

[Fórmula 249]



10

Se añadió dimetilsulfóxido (1,07 mL) a una mezcla de 7-(2,3-difluoro-4-yodobencil)-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (205 mg, 0,267 mmoles), yoduro de cobre(I) (10,2 mg, 0,053 mmoles), 2-((2,6-dimetilfenil)amino)-2-oxoacetato (20,6 mg, 0,107 mmoles), fosfato de potasio (284 mg, 1,336 mmoles) y N1-(2-metoxietil)-N1-metiletano-1,2-diamina (70,6 mg, 0,534 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 5 horas. Se añadió amoníaco acuoso a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa para obtener el compuesto del título (210 mg, 95%).

15

LCMS: m/z 772 [M+H]⁺

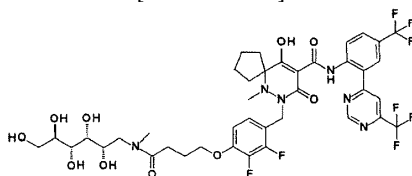
20 Tiempo de retención de HPLC: 0,83 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo 418>

7-[[[2,3-Difluoro-4-[4-[metil-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil]amino]-4-oxobutoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida

25

[Fórmula 250]



30

Se disolvió 4-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenilo]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]butanoato (40 mg, 0,054 mmoles) (Ejemplo 332) en N,N-dimetilformamida (1 mL), a continuación, se añadieron (2R,3R,4R,5S)-6-(metilamino)hexano-1,2,3,4,5-pentol (31,5 mg, 0,161 mmoles), HATU (40,9 mg, 0,108 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (20,86 mg, 0,161 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción (0,2 mL), y el producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa para obtener el compuesto del título (32 mg, 65%) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

35

LCMS: m/z 921 [M+H]⁺

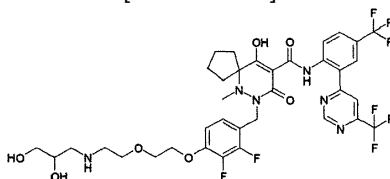
40 Tiempo de retención de HPLC: 1,01 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo 419>

7-[[[4-[2-[2-(2,3-Dihidroxipropilamino)etoxi]etoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida

45

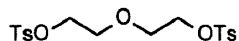
[Fórmula 251]



Primera Etapa**2-[2-(4-Metilfenil)sulfoniloxietoxi]-4-metilbencenosulfonato de etilo**

5

[Fórmula 252]



Se disolvieron 2,2'-oxidietanol (200 mg, 1,9 mmoles) y trietilamina (572 mg, 5,65 mmoles) en diclorometano (10 mL), a continuación, se añadió cloruro de tosilo (898 mg, 4,7 moles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (620 mg, 79%) como un cristal blanco similar a una placa.

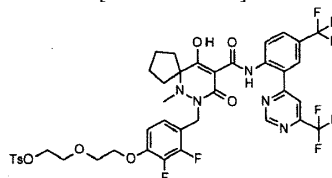
LCMS: m/z 415 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,88 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Segunda Etapa**4-Metilbencenosulfonato de 2-[2-[2,3-Difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etoxi]etilo**

20

[Fórmula 253]



Se disolvió 7-[[2,3-difluoro-4-hidroxifenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (100 mg, 0,152 mmoles) en acetonitrilo (5 mL), a continuación, se añadieron oxibis(etano-2,1-diil)bis(4-metilbencenosulfonato) obtenidos en la primera etapa (252 mg, 0,61 mmoles) y carbonato de cesio (49,6 mg, 0,152 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa para obtener el compuesto del título (115 mg, 84%) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

LCMS: m/z 900 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,25 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Tercera Etapa

Se disolvieron 4-metilbencenosulfonato 2-[2-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etoxi]etilo obtenido en la Segunda Etapa (30 mg, 0,033 mmoles) y 3-aminopropano-1,2-diol (9,11 mg, 0,1 mmoles) en acetonitrilo (1 mL), y la mezcla se agitó a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa para obtener el compuesto del título (18 mg, 66%) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

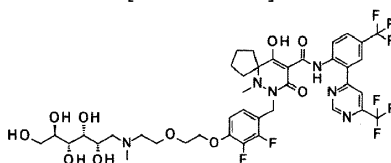
LCMS: m/z 819 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,82 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo 420>**7-[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-[metil-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino]etoxi]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida**

50

[Fórmula 254]



Se utilizó (2R,3R,4R,5S)-6-(metilamino)hexano-1,2,3,4,5-pentol como materia prima, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 419 para sintetizar el compuesto del título.

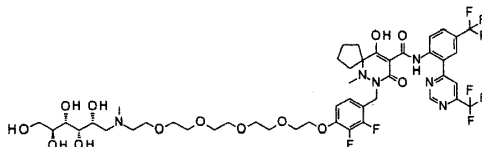
LCMS: m/z 923 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,79 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo 421>

- 5 **7-[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-[2-[2-[2-[metil-[(2R,3S,4S,5S)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida**

[Fórmula 255]



Se utilizó 2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etanol como materia prima, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 419 para sintetizar el compuesto del título.

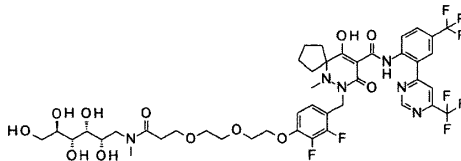
LCMS: m/z 1055 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,81 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo 422>

- 7-[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-[3-metil-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino]-3-oxopropoxi]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida

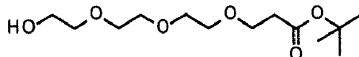
[Fórmula 256]



Primera Etapa

3-[2-[2-(2-Hidroxietoxi)etoxi]etoxi]propanoato de terc-butilo

[Fórmula 257]



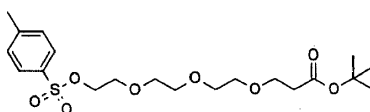
Se disolvió 2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etanol (2 g, 13,3 mmdl) en THF (5 mL) y se añadió NaH (8 mg, 0,2 moles). Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió lentamente prop-2-enoato de terc-butilo (0,5 g, 3,9 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título objetivo (488 mg, 45%) en forma de un aceite transparente incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,68-3,65 (4H, m), 3,62-3,55 (10H, m), 2,47 (2H, t, J = 6,4 Hz), 1,44 (9H, s).

Segunda Etapa

3-[2-[2-[2-(4-Metilfenil)sulfonioxietoxi]etoxi]etoxi]propanoato de terc-butilo

[Fórmula 258]



Se disolvieron 3-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]propanoato de terc-butilo (488 mg, 1,75 mmoles) y trietilamina (532 mg, 5,26 mmoles) en diclorometano (15 mL) y se añadió cloruro de tosilo (435 mg, 2,28 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se

purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1: 2) para obtener el compuesto del título (550 mg, 73 %) en forma de aceite transparente incoloro.

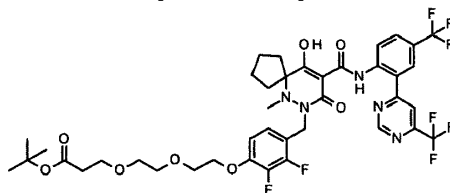
LCMS: m/z 450 [M+H₂O]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,90 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Tercera Etapa

3-[2-[2-[2,3-Difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etoxi]etoxi]propanoato de terc-butilo

[Fórmula 259]



Después de disolver 3-[2-[2-[2-(4-metilfenil)sulfoniloxietoxi]etoxi]etoxi]propanoato de terc-butilo (70 mg, 0,18 mmoles) y 7-[[2,3-difluoro-4-hidroxifenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (79 mg, 0,12 mmoles) en acetonitrilo (2 mL), se añadió carbonato de cesio (117 mg, 1,36 moles) y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de añadir agua (0,1 mL) a la mezcla de reacción, el producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa para obtener el compuesto del título (18 mg, 66%) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

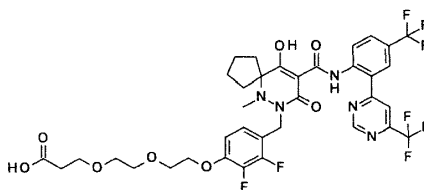
LCMS: m/z 874 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,29 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Cuarta Etapa

3-[2-[2-[2,3-Difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etoxi]etoxi]propanoato

[Fórmula 260]



Se disolvió 3-[2-[2-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etoxi]etoxi]propanoato de terc-butilo (100 mg, 0,114 mmoles) en diclorometano (2 mL) y se añadió TFA (0,54 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, el producto resultante se concentró para separar el TFA por destilación. El residuo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

LCMS: m/z 818 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,15 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Quinta etapa

Se disolvieron 3-[2-[2-[2,3-Difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etoxi]etoxi]propanoato (40 mg, 0,05 mmoles), 3-aminopropano-1,2-diol (9 mg, 0,1 moles) y HATU (37,2 mg, 0,1 moles) en DMF (1 mL), a continuación, se añadió diisopropiltilamina (12,6 mg, 0,1 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua (0,1 mL) a la mezcla de reacción, y el producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa para obtener el compuesto del título (18 mg, 41%) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

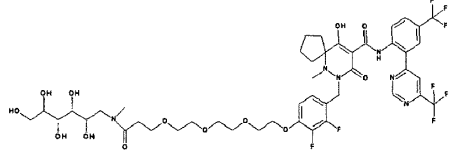
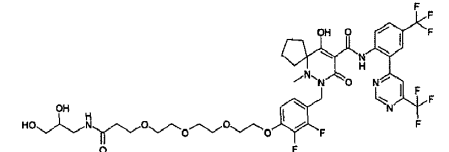
LCMS: m/z 995 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,01 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplos 423 y 424>

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla se sintetizaron llevando a cabo Etapas similares a las del Ejemplo 422 utilizando 2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etanol como sustancia de partida.

[Tabla 35]

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
423		SQD-FA05	1,02	1039
424		SQD-FA05	1,06	935

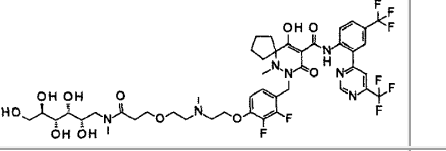
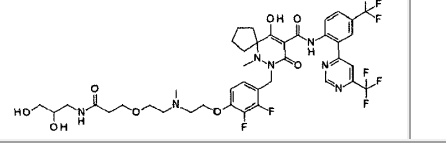
5

<Ejemplos 425 y 426>

Los compuestos descritos en la siguiente Tabla se sintetizaron realizando Etapas similares a las del Ejemplo 422 utilizando 2-[2-hidroxietil(metil)amino]etanol como sustancia de partida.

10

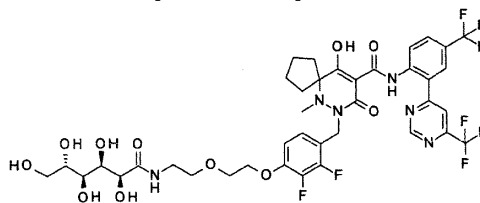
[Tabla 36]

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
425		SQD-FA05	0,77	1008
426		SQD-FA05	0,78	904

<Ejemplo 427>

15 **7-[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-[[[(2S,3R,4S,5S)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanoil]amino]etoxi]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxoN-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida**

[Fórmula 261]



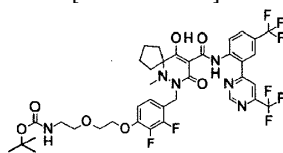
20

Primera Etapa

N-[2-[2-[2,3-Difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-

il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etoxi]etil]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 262]



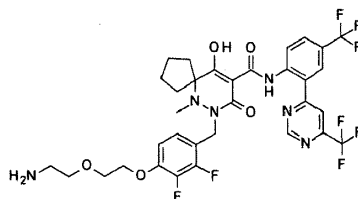
Después de disolver N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]carbamato de terc-butilo (28 mg, 0,137 mmoles), 7-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (30 mg, 0,046 mmoles) y TMAD (15,7 mg, 0,091 mmoles) en THF (1 mL), se añadió tributilfosfina (18,5 mg, 0,091 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas, el producto resultante se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa para obtener el compuesto del título (28 mg, 74%) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

LCMS: m/z 845 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,25 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Segunda Etapa**7-[[4-[2-(2-Aminoetoxi)etoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida**

[Fórmula 263]



Se disolvió N-[2-[2-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etoxi]etil]carbamato de terc-butilo (30 mg, 0,036 mmoles) en acetato de etilo (0,3 mL), a continuación, se añadió acetato de etilo 4N-HCl (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

LCMS: m/z 745 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,81 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Tercera Etapa

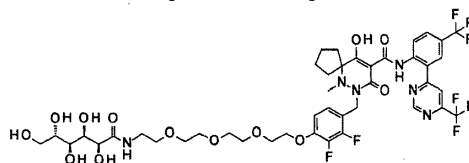
Se disolvieron 7-[[4-[2-(2-Aminoetoxi)etoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (42 mg, 0,054 mmoles) y (3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-ona (19,2 mg, 0,108 mmoles) en metanol (1 mL), y el producto resultante se agitó en un tubo sellado a 70°C durante 20 horas. Se añadió agua (0,1 mL) a la mezcla de reacción, y el producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa para obtener el compuesto del título (30 mg, 61%) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

LCMS: m/z 923 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,00 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo 428>**7-[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-[2-[[2S,3R,4S,5S)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanoil]amino]etoxi]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida**

[Fórmula 264]



El compuesto del título se sintetizó llevando a cabo Etapas similares a las del Ejemplo 427 utilizando N-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etil]carbamato de terc-butilo como sustancia de partida.

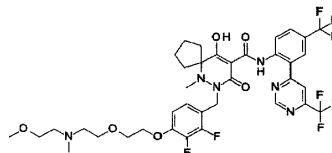
LCMS: m/z 1011 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,01 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

<Ejemplo 429>

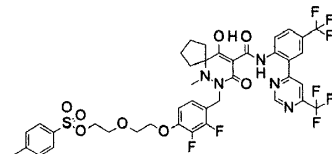
7-[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida

[Fórmula 265]



Primera Etapa

[Fórmula 266]



Se añadieron 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(4-metilfenil)sulfoniloxietoxi]etilo (79 mg, 0,192 mmoles) y carbonato de cesio (15,6 mg, 0,048 mmoles) a una solución de 7-[[2,3-difluoro-4-hidroxifenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (segunda etapa del ejemplo 332) (31,5 mg, 0,048 mmoles) en acetonitrilo (1 mL), y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido fórmico y la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa para obtener 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-es-7-il]metil]fenoxi]etoxi]etilo (35,9 mg, 83%).

LCMS: m/z 900 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,73 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Segunda Etapa

Se añadió 2-metoxi-N-metiletanamina (0,043 mL, 0,399 mmoles) a una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etoxi]etilo (35,9 mg, 0,04 mmoles) en acetonitrilo (0,6 mL), y la mezcla se agitó a 50°C durante 6 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa para obtener el compuesto del título (22,3 mg, 68%).

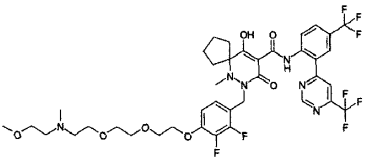
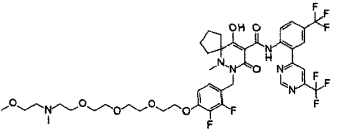
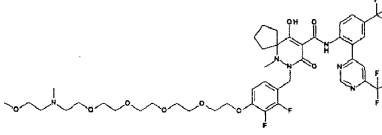
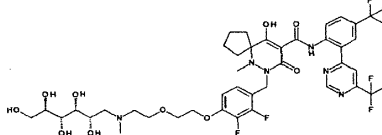
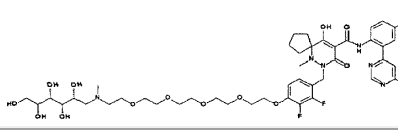
LCMS: m/z 817 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,43 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplos 430 a 434>

Se utilizaron agentes alquilantes apropiados y aminas comerciales para sintetizar los compuestos descritos en la siguiente Tabla llevando a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 429.

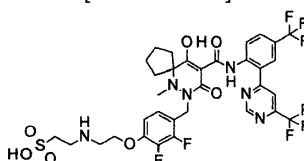
[Tabla 37]

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS	Tiempo de retención (min)	m/z
				[M+H] ⁺
430		SMD-TFA05	1,45	861
431		SMD-TFA05	1,46	905
432		SMD-TFA05	1,46	949
433		SQD-FA05	0,79	923
434		SQD-FA05	0,81	1055

<Ejemplo 435>

- 5 **Ácido 2-[2-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxietilato]amino] etanosulfónico**

[Fórmula 267]

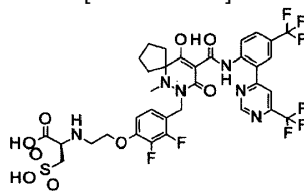


- 10 Se disolvió 7-[[4-(2-bromoetoxi)-2,3-difluorofenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (20 mg, 26,0 µmoles) (Ejemplo de Referencia 109) en N,N-dimetilformamida (200 µL), a continuación, se añadieron fosfato de potasio (27,8 mg, 0,13 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (1,0 mg, 2,6 µmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. Después
- 15 de que la mezcla de reacción se diluyó con ácido fórmico y agua y se filtró, el producto resultante se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título (8,0 mg, 38%).
- Condiciones de purificación: HPLC
Fase móvil: MeCN/agua (ácido fórmico al 0,1%)
Columna: YMC-Actus Triart C₁₈ (50 × 30 mm D.I., S-5 µm, 12 nm)
- 20 LCMS: m/z 809,1 [M+H]⁺
Tiempo de retención de HPLC: 1,32 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 436>

2-[2-[2,3-Difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etilamino]etanosulfónico

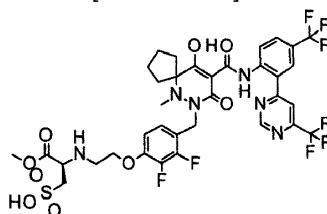
[Fórmula 268]



Primera Etapa

Ácido (2R)-2-[2-[2,3-Difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etilamino]-3-metoxi-3-oxopropano-1-sulfónico

[Fórmula 269]



El ácido (2R)-2-[2-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etilamino]-3-metoxi-3-oxopropano-1-sulfónico se sintetizó a partir de 7-[[4-(2-bromoetoxi)-2,3-difluorofenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (Ejemplo de Referencia 109) e hidrocloreto de ácido (R)-2-amino-3-metoxi-3-oxopropano-1-sulfónico de manera similar a la del Ejemplo 381.

LCMS: m/z 867,0 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,37 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Segunda Etapa

El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido (2R)-2-[2-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]etilamino]-3-metoxi-3-oxopropano-1-sulfónico de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 381.

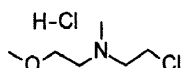
LCMS: m/z 853,0 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,31 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo de Referencia 110>

Hidrocloreto de 2-cloro-N-(2-metoxietil)-N-metiletanamina

[Fórmula 270]



Primera Etapa

Se disolvió 2-metoxi-N-metiletanamina (17,0 g, 191 mmoles) en tolueno (381 mL), a continuación, se añadieron 2-bromoetanol (13,6 mL, 191 mmoles) y trietilamina (26,6 mL, 191 mmoles), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se secó sobre sulfato de magnesio, y el producto resultante se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 2-((2-metoxietil)(metil)amino)etanol (16,5 g) en forma de un producto bruto.

Segunda Etapa

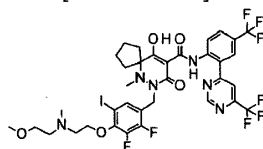
Se disolvió 2-((2-metoxietil)(metil)amino)etanol (16,4 g, 124 mmoles) en acetato de etilo (124 mL), a continuación, se añadió cloruro de tionilo (13,4 mL, 186 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (20,5 g, 88%).

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 10,36 (1H, brs), 4,00 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,70 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,51-3,43 (4H, m), 3,30 (3H, s), 2,81 (3 H, s).

<Ejemplo 437>

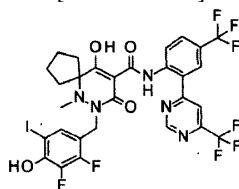
7-[[2,3-Difluoro-5-yodo-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida

[Fórmula 271]



Primera Etapa

[Fórmula 272]



Se disolvió 6-[(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida (Ejemplo de Referencia 107) (500 mg, 0,76 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,54 mL), a continuación, se añadió N-yodosuccinimida (222 mg, 0,99 mmoles) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió metanol a la mezcla de reacción, y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna C_{18} de fase inversa (acetónitrilo/agua) para obtener 7-[(2,3-difluoro-4-hidroxi-5-yodofenil)metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (569 mg, 96%).

LCMS: m/z 784,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,67 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Segunda Etapa

Se disolvieron 7-[(2,3-difluoro-4-hidroxi-5-yodofenil)metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (341 mg, 0,43 mmoles), hidrócloruro de 2-cloro-N-(2-metoxietil)-N-metiletanamina (82,0 mg, 0,43 mmoles), carbonato de cesio (425 mg, 1,31 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (16,1 mg, 44,0 μmoles) y metanol (17,7 μL) en acetonitrilo (4,35 mL), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 65°C durante 1,5 horas. Se añadió una solución acuosa de ácido fórmico a la mezcla de reacción, y el producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna C_{18} de fase inversa (acetónitrilo/agua) para obtener el compuesto del título (341 mg, 87%).

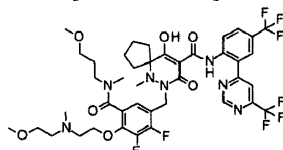
LCMS: m/z 899,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,46 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 438>

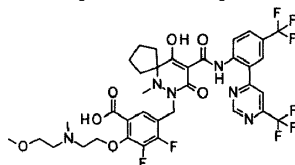
7-[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]-5-[3-metoxipropil(metil)carbamoil]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida

[Fórmula 273]



Primera Etapa

[Fórmula 274]



Se disolvieron 7-[[2,3-difluoro-5-yodo-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (140 mg, 156 μ moles), un complejo de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio cloroformo (16,1 mg, 16,0 μ moles), xantfos (9,0 mg, 16,0 μ moles), cloruro de litio (39,6 mg, 0,94 mmoles), formiato de litio (40,5 mg, 0,78 mmoles) y trimetilsilanolato de potasio (60,0 mg, 0,47 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,04 mL), a continuación, se añadió anhídrido acético (58,5 μ L, 0,62 mmoles) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 85°C durante 30 minutos. Se añadieron N,N-dimetilformamida y metanol a la mezcla de reacción, y el producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (acetonitrilo/agua) para obtener 3,4-difluoro-5-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]-2-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi] benzoato (98,4 mg, 77%).

LCMS: m/z 817,3 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,41 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

Segunda Etapa

Se disolvieron 3,4-difluoro-5-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]-2-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]benzoato (15,0 mg, 18,0 μ moles), 3-metoxi-N-metilpropan-1-amina (3,79 mg, 37,0 μ moles), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (10,5 mg, 28,0 μ moles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (9,6 μ L, 55,0 μ moles) en N,N-dimetilformamida (100 μ L), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 40°C durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa de ácido fórmico a la mezcla de reacción, y el producto resultante se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título (8,0 mg, 38%).

Condiciones de purificación: HPLC

Fase móvil: MeCN/agua (ácido fórmico al 0,1%)

Columna: YMC-Actus Triart C₁₈ (50 × 30 mm D.I., S-5 μ m, 12 nm)

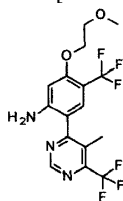
LCMS: m/z 902,1 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,17 minutos (condiciones de análisis SMD-FA05)

<Ejemplo de Referencia 111>

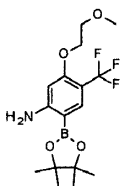
5-(2-Metoxietoxi)-2-[5-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-4-(trifluorometil)anilina

[Fórmula 275]



Primera Etapa

[Fórmula 276]



Se disolvieron 2-yodo-5-(2-metoxietoxi)-4-(trifluorometil)anilina (1,30 g, 3,60 mmoles) (Ejemplo de Referencia 13), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,74 g, 10,8 mmoles), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (172 mg, 0,36 mmoles), acetato de potasio (1,06 g, 10,8 mmoles) y acetato de paladio (40,0 mg, 0,18 mmoles) en dioxano (12,0 mL), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 110°C durante 4 horas. Se

añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, la mezcla se filtró, el producto resultante se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa (acetonitrilo/agua) para obtener 5-(2-metoxietoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (183 mg, 14%).

5 LCMS: m/z 362,3 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 0,99 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

Segunda Etapa

10 Se disolvieron 5-(2-metoxietoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (183 mg, 0,51 mmoles), 4-cloro-5-metil-6-(trifluorometil)pirimidina (Ejemplo de Referencia 91) (199 mg, 1,01 mmoles), un complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano (41,7 mg, 51,0 μmoles) y carbonato de potasio (210 mg, 1,52 moles) en dioxano (2,94 mL) y agua (0,44 mL), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, la capa acuosa se separó mediante un separador de fases, el producto resultante se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (180 mg, 90%).

15 LCMS: m/z 396,1 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,24 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

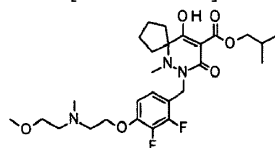
20

<Ejemplo de Referencia 112>

Éster 2-metilpropílico de ácido 7-[[[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxílico

25

[Fórmula 277]



30 Se utilizó hidrocloreuro de 1-[[[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metilidenamino]-metilamino]ciclopentano-1-carboxilato de metilo (Ejemplo de Referencia 105) y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Cuarta Etapa del Ejemplo 237 para sintetizar el compuesto del título.

LCMS: m/z 540,2 [M+H]⁺

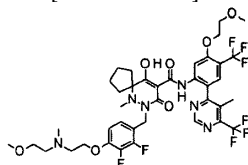
Tiempo de retención de HPLC: 1,11 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

35 <Ejemplo 439>

7-[[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-N-[5-(2-metoxietoxi)-2-[5-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-4-(trifluorometil)fenil]-6-metil-8-oxo-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida

40

[Fórmula 278]



Se utilizaron éster 2-metilpropílico de ácido 7-[[[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxílico y 5-(2-metoxietoxi)-2-[5-metil-6-

45 (trifluorometil)pirimidin-4-il]-4-(trifluorometil)anilina, y se llevaron a cabo operaciones similares a las de la Quinta Etapa del Ejemplo 237 para sintetizar el compuesto del título.

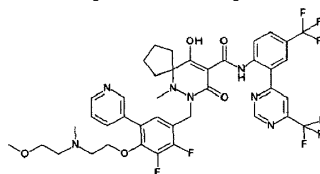
LCMS: m/z 861,4 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,40 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

50 <Ejemplo 440>

9-[[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]-5-(3-piridinil)fenil]metil]-6-hidroxi-10-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-9,10-diazaespiro[4,5]dec-6-eno-7-carboxamida

[Fórmula 279]



Se disolvió 7-[[2,3-difluoro-5-yodo-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida (10 mg, 11,0 μmoles) (Ejemplo 437) en 1,2-dimetoxietano (80 μL), etanol (80 μL) y agua (80 μL), a continuación, se añadieron borato de 3-piridinilo (2,1 mg, 17,0 μmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (3,9 mg, 3,3 μmoles), y carbonato de sodio (3,9 mg, 33 μmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. Después de que la mezcla de reacción se diluyó con ácido fórmico y agua y se filtró, el producto resultante se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título (2,3 mg, 24%).

Condiciones de purificación: HPLC

Fase móvil: MeCN/agua (ácido fórmico al 0,1%)

Columna: YMC-Actus Triart C₁₈ (50 × 30 mm D.I., S-5 μm, 12 nm)

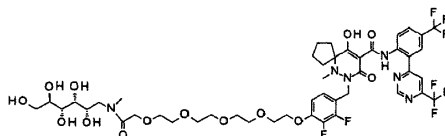
LCMS: m/z 850 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,26 minutos (condiciones de análisis SMD-TFA05)

<Ejemplo 441>

7-[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-[2-[2-[2-[metil-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino]-2-oxoetoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida

[Fórmula 280]



El compuesto del título se sintetizó llevando a cabo Etapas y operaciones similares a las del Ejemplo 422 utilizando 2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etanol y 2-bromoacetato de terc-butilo como sustancia de partida.

LCMS: m/z 1069 [M+H]⁺

Tiempo de retención de HPLC: 1,00 minutos (condiciones de análisis SQD-FA05)

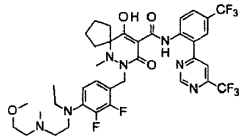
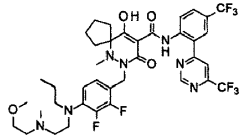
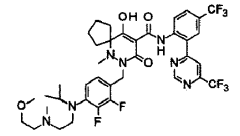
<Ejemplos 442 a 445>

Se utilizaron el compuesto de anilina del Ejemplo 417 y los aldehídos o cetonas apropiados, y se llevaron a cabo las siguientes operaciones para sintetizar los compuestos descritos en la siguiente Tabla.

Se disolvieron 7-(2,3-difluoro-4-((2-((2-metoxietil(metil)amino)etil)amino)bencil)-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil)-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida y el correspondiente aldehído o cetona en tetrahidrofurano, y se añadió ácido sulfúrico 18 M de una cantidad equivalente a una quinta parte de la cantidad de tetrahidrofurano a 0°C. Posteriormente, se añadió tetrahidroborato de sodio en tres lotes, y la mezcla se agitó a 0°C o a temperatura ambiente durante 3 horas y más. Se añadieron trietilamina, agua y dimetilsulfóxido a la mezcla de reacción, y la solución resultante se purificó mediante cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa para sintetizar los compuestos de los Ejemplos descritos en la siguiente Tabla.

[Tabla 38]

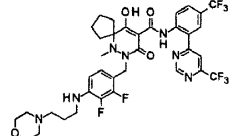
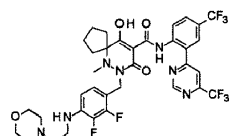
Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
442		SQD-AA05	1,21	786

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
443		SQD-AA05	1,22	800
444		SQD-AA05	1,24	814
445		SQD-AA05	1,23	814

<Ejemplos 446 y 447>

5 Se utilizó el derivado de yoduro apropiado del Ejemplo 417, 3-morfolinopropan-1-amina y 2-morfolinoetanamina, y se llevaron a cabo operaciones similares a las del Ejemplo 417 para sintetizar los compuestos descritos en la siguiente Tabla.

[Tabla 39]

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Condiciones de análisis LCMS Núm.	Tiempo de retención (min)	m/z [M+H] ⁺
446		SQD-AA50	0,88	784
447		SQD-AA50	0,87	770

10 <Ejemplo de Referencia 113>

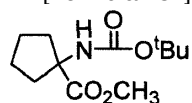
1 -((Metilamino)ciclopentanocarboxilato 4-toluenosulfonato de metilo

Primera Etapa

15

1 -((terc-Butoxicarbonil)amino)ciclopentanocarboxilato de metilo

[Fórmula 281]



20

Se disolvió hidrocloreto de ácido 1-aminociclopentanocarboxílico (3,00 g, 18,1 mmoles) en metanol (18,0 mL), a continuación, se añadió cloruro de tionilo (1,32 mL, 18,1 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron agua (6,00 mL) y trietilamina (7,55 mL, 54,3 mmoles) al residuo resultante. Se añadieron a esta solución dicarbonato de

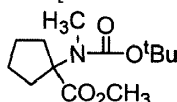
di-terc-butilo (3,95 g, 18,1 mmoles) y éster terc-butil metílico (24,0 mL), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La capa acuosa se separó, se añadió tetrahidrofurano (9,00 mL) a la capa orgánica, y el producto resultante se concentró a presión reducida. Se añadió tetrahidrofurano (15,0 mL) al residuo resultante, y el producto resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 7,28 (1H, brs), 3,58 (3H, s), 2,10-1,80 (4H, m), 1,67-1,55 (4H, m), 1,36 (9H, s).

Segunda Etapa

1-((terc-Butoxicarbonil)metilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo

[Fórmula 282]



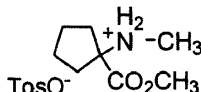
Se disolvió 1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentanocarboxilato de metilo obtenido en la Primera Etapa en 1-metil-2-pirrolidinona (24,0 mL), a continuación, se añadieron hidróxido de sodio (1,45 g, 36,2 mmoles) y yoduro de metilo (3,38 mL, 54,3 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 7 horas. Se añadió agua (30,0 mL) a esta mezcla de reacción a temperatura ambiente, y el producto resultante se extrajo con acetato de isopropilo (15,0 mL) dos veces. La capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% (15,0 mL) y una solución acuosa de cloruro de sodio al 10% (15,0 mL). La capa orgánica resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (5,88 g, 83%).

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 3,60 (3H, s), 2,87 (3H, s), 2,20-2,10 (2H, m), 1,96-1,87 (2H, m), 1,75-1,60 (4H, m), 1,34 (9H, s).

Tercera Etapa

4-Toluenosulfonato de 1-(metilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo

[Fórmula 283]

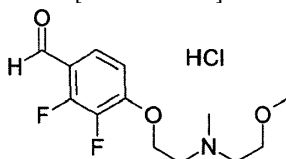


El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentanocarboxílico de una manera similar a la de los Ejemplos de Referencia 87 y 88.

<Ejemplo de Referencia 114>

2,3-Difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]hidrocloruro de benzaldehído

[Fórmula 284]



Se disolvió 2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]benzaldehído (200 mg, 0,73 mmoles) en 1 mL de dimetoxietano. Se añadió hidrocloruro de piridina (85 mg, 0,73 mmoles) y la mezcla se agitó. El cristal generado se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (68 mg, 30%).

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 10,99 (1H, brs), 10,07 (1H, s), 7,73 (1H, m), 7,30 (1H, m), 4,67 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,75 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,30 (3H, s), 3,30-3,74 (4H, m), 2,87 (3H, brd, $J = 3,7$ Hz).

Prueba farmacológica

Ejemplo de Prueba 1: Efecto inhibitorio sobre la captación de $^{33}\text{PO}_4$ en vesículas de membrana del ribete en cepillo del intestino delgado de ratas

Se prepararon vesículas de membrana del ribete en cepillo (VMRC) utilizando la región superior del intestino delgado de cada rata hembra Wistar (4-5 semanas de edad). La preparación de las VMRC se realizó de acuerdo con

el método de Murer et al. (Murer H, Hopfer U, Kinne R. Sodium/proton antiport in brush-border-membrane vesicles isolated from rat small intestine and kidney. 1976. J Am Soc Nephrol. 1998 Jan; 9 (1): 143-50). La actividad de transporte de ^{33}P de las VMRC del intestino delgado se determinó por el método de filtración rápida. Cada compuesto de prueba se añadió a una concentración final de 1 μM al tampón A (NaCl 110 mM, manitol 60 mM y HEPES 10 mM (pH 7,5)) que contenía 340 kBq/ml de $^{33}\text{PO}_4$, o se añadió DMSO al tampón B (KCl 110 mM, manitol 60 mM y HEPES 10 mM (pH 7,5)) que contenía 340 kBq/ml de $^{33}\text{PO}_4$ y cada solución resultante se añadió a la muestra de VMRC y reaccionó durante 60 segundos. A continuación, se añadió tampón C (NaCl 110 mM, KH_2PO_4 1 mM y se añadió HEPES 10 mM (pH 7,5)) helado a cada mezcla de reacción, que se filtró por succión inmediatamente a través de un filtro Millipore. El filtro se lavó con tampón C, y cada muestra se disolvió en un centelleador líquido. La cantidad de absorción de $^{33}\text{PO}_4$ en las VMRC se midió utilizando un contador de centelleo líquido. La tasa de inhibición se determinó de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\text{Tasa (\%)} \text{ de inhibición} = (1 - (\text{Cantidad de captación de } ^{33}\text{PO}_4 \text{ en las VMRC complementadas con el compuesto de ensayo y tratadas con tampón A} - \text{Cantidad de captación de } ^{33}\text{PO}_4 \text{ en las VMRC complementadas con DMSO y tratadas con tampón B}) / \text{Cantidad de captación de } ^{33}\text{PO}_4 \text{ en las VMRC complementadas con DMSO y tratadas con tampón A} - \text{Cantidad de captación de } ^{33}\text{PO}_4 \text{ en las VMRC complementadas con DMSO y tratadas con tampón B})) \times 100$$

La tasa de inhibición de la captación de $^{33}\text{PO}_4$ en las vesículas de la membrana del ribete en cepillo del intestino delgado de la rata por 1 μM del compuesto de prueba (la tasa de inhibición de la absorción) se muestra en las Tablas 40-1 a 40-8.

[Tabla 40-1]

Núm. de Ejemplo	Tasa de inhibición de la captación (%) (1 μM)
1	28
2	19
3	11
4	32
5	54
6	48
7	69
8	37
9	63
10	37
11	22
12	27
13	58
14	29
15	42
16	38
17	33
18	12
19	41
20	21
21	61
22	50
23	84
24	76

ES 2 811 126 T3

Núm. de Ejemplo	Tasa de inhibición de la captación (%) (1 µM)
25	82
26	72
27	76
28	72
29	75
30	71
31	76
32	73
33	77
34	99
35	79
36	80
37	89
38	90
39	90
40	87
41	84
42	67
43	79
44	94
45	73
46	71
47	91
48	87
49	85
50	79
51	72
52	57
53	72
54	72
55	85
56	88
57	71
58	46
59	84
60	78
61	71
62	73

[Tabla 40-2]

Núm. de Ejemplo	Tasa de inhibición de la captación (%) (1 μ M)
63	72
64	77
65	98
66	96
67	91
68	84
69	74
70	79
71	97
72	92
73	74
74	82
75	74
76	77
77	80
78	71
79	71
80	75
81	74
82	100
83	90
84	91
85	71
86	83
87	84
88	39
89	67
90	91
91	87
92	81
93	56
94	73
95	80
96	83
97	89
98	53
99	82
100	69

Núm. de Ejemplo	Tasa de inhibición de la captación (%) (1 μ M)
101	57
102	65
103	78
104	73
105	72
106	79
107	54
108	54
109	52
110	57
111	56
112	43
113	84
114	86
115	85
116	72
117	78
118	81
119	71
120	66
121	72
122	82
123	87
124	81

[Tabla 40-3]

Núm. de Ejemplo	Tasa de inhibición de la captación (%) (1 μ M)
125	76
126	71
127	95
128	72
129	63
130	72
131	87
132	71
133	83
134	94
135	90
136	80

Núm. de Ejemplo	Tasa de inhibición de la captación (%) (1 µM)
137	92
138	93
139	88
140	77
141	83
142	76
143	71
144	72
145	78
146	71
147	57
148	75
149	80
150	87
151	92
152	54
153	73
154	73
155	77
156	59
157	89
158	84
159	89
160	77
161	94
162	73
163	79
164	64
165	75
166	73
167	73
168	72
169	73
170	73
171	78
172	72
173	73
174	87
175	85

Núm. de Ejemplo	Tasa de inhibición de la captación (%) (1 μ M)
176	75
177	85
178	81
179	83
180	75
181	85
182	86
183	82
184	79
185	83
186	88

[Tabla 40-4]

Núm. de Ejemplo	Tasa de inhibición de la captación (%) (1 μ M)
187	80
188	93
189	73
190	84
191	87
192	88
193	82
194	80
195	76
196	90
197	82
198	75
199	79
200	80
201	77
202	75
203	91
204	87
205	86
206	76
207	73
208	90
209	76
210	71
211	72
212	98

Núm. de Ejemplo	Tasa de inhibición de la captación (%) (1 μ M)
213	79
214	91
215	86
216	76
217	83
218	82
219	95
220	96
221	82
222	97
223	77
224	74
225	76
226	71
227	82
228	77
229	73
230	75
231	80
232	79
233	75
234	73
235	65
236	60
237	51
238	47
239	48
240	72
241	86
242	69
243	63
244	71
245	40
246	52
247	51
248	45

[Tabla 40-5]

Núm. de Ejemplo	Tasa de inhibición de la captación (%) (1 μ M)
249	50

Núm. de Ejemplo	Tasa de inhibición de la captación (%) (1 μ M)
250	52
251	43
252	53
253	40
254	58
255	80
256	79
257	71
258	87
259	52
260	70
261	77
262	43
263	66
264	48
265	52
266	62
267	71
268	63
269	80
270	75
271	60
272	43
273	41
274	43
275	42
276	68
277	41
278	69
279	53
280	50
281	41
282	55
283	45
284	46
285	62
286	50
287	47
288	61

Núm. de Ejemplo	Tasa de inhibición de la captación (%) (1 µM)
289	55
290	59
291	47
292	44
293	47
294	40
295	21
296	17
297	36
298	10
299	45
300	74
301	79
302	79
303	42
304	51
305	66
306	58
307	41
308	63
309	68
310	63

[Tabla 40-6]

Núm. de Ejemplo	Tasa de inhibición de la captación (%) (1 µM)
311	65
312	74
313	65
314	72
315	63
316	64
317	57
318	43
332	3
333	29
334	22
335	30
336	44
337	47
338	66

Núm. de Ejemplo	Tasa de inhibición de la captación (%) (1 µM)
339	66
340	63
341	64
342	43
343	68
344	58
345	73
346	42
347	28
348	31
349	55
350	45
351	22
352	27
353	26
354	31
355	36
356	58
357	45
358	34
359	37
360	21
361	20
362	17
363	11
364	36
365	34
366	38
367	43
368	26
369	43
370	41
371	38
372	38
373	27
374	42
375	31
376	33
377	29

Núm. de Ejemplo	Tasa de inhibición de la captación (%) (1 μ M)
378	35
379	137
380	43
381	28
382	21
383	126

[Tabla 40-7]

Núm. de Ejemplo	Tasa de inhibición de la captación (%) (1 μ M)
384	39
385	39
386	36
387	23
388	15
389	29
390	58
391	42
392	47
393	45
394	45
395	39
396	38
397	40
398	34
399	42
400	36
401	39
402	54
403	71
404	43
405	30
406	27
407	30
408	47
409	43
410	49
411	32
412	52
413	34
414	27

Núm. de Ejemplo	Tasa de inhibición de la captación (%) (1 μ M)
415	21
416	50
417	48
418	29
419	22
420	19
421	24
422	29
423	5
424	17
425	5
426	24
427	12
428	14
429	41
430	29
431	26
432	11
433	19
434	24
435	11
436	12
437	45
438	
439	35
440	28
441	22
442	24
443	28

[Tabla 40-8]

Núm. de Ejemplo	Tasa de inhibición de la captación (%) (1 μ M)
444	24
445	29
446	31
447	50

Ejemplo de prueba 2: Efecto inhibitor sobre la captación de $^{33}\text{PO}_4$ en células que expresan NaPi-IIb humana

5

Las células CHO se transfectaron con plásmidos de expresión de NaPi-IIb humano, y se obtuvo una línea celular que expresaba NaPi-IIb humano estable utilizando G418. Las células que expresaban NaPi-IIb humano se inocularon en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante la noche en una incubadora con CO_2 . El medio se

reemplazó por tampón A (cloruro de colina 145 mM, KCl 3 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 0,5 mM, Glucosa 5 mM y MES 5 mM (pH 6,5)) y a continuación, se reemplazó por tampón B (NaCl 145 mM, KCl 3 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 0,5 mM, Glucosa 5 mM y MES 5 mM (pH 6,5) complementado con cada compuesto de prueba a una concentración final de 1,3, 10 o 30 µM o tampón A complementado con DMSO. Después de un tiempo determinado, se añadió a esto un volumen 1/20 de Tampón A que contenía ³³PO₄ y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de lavar con tampón A helado, se añadió un centelleador líquido a cada mezcla de reacción, y la cantidad de captación de ³³PO₄ se midió utilizando TopCount. La tasa de inhibición se determinó de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\text{Tasa (\%)} \text{ de inhibición} = (1 - (\text{Cantidad de captación de } ^{33}\text{PO}_4 \text{ en el pocillo complementado con el compuesto de ensayo y tratado con tampón A} - \text{Cantidad de captación de } ^{33}\text{PO}_4 \text{ en el pocillo complementado con DMSO y tratado con tampón B}) / \text{Cantidad de captación de } ^{33}\text{PO}_4 \text{ en el pocillo complementado con DMSO y tratado con tampón A} - \text{Cantidad de captación de } ^{33}\text{PO}_4 \text{ en el pocillo complementado con DMSO y tratado con tampón B})) \times 100$$

Los valores de CI₅₀ (µM) se calcularon a partir de una línea recta que une dos puntos que se cruzan con la tasa de inhibición del 50%. Los valores de CI₅₀ de algunos compuestos contra la captación de ³³PO₄ en las células que expresan NaPi-IIb humano se muestran en las Tablas 41-1 a 41-7.

[Tabla 41-1]

Núm. de Ejemplo	CI50 (µM)
13	7,3
14	8,9
21	2,8
22	7,9
23	6,9
24	8,1
25	10,1
26	2,2
27	9,0
28	4,1
29	2,0
30	2,3
31	3,3
32	2,8
33	6,0
34	7,0
35	12,6
36	6,1
37	3,7
38	6,7
39	8,5
40	6,5
41	6,6
42	5,0
43	8,3
44	30,0
45	13,0

ES 2 811 126 T3

Núm. de Ejemplo	CI50 (μM)
46	14,1
47	7,1
48	16,3
49	12,9
50	8,3
51	16,0
52	16,8
53	9,5
54	2,3
55	15,3
56	7,2
57	10,3
58	30,0
59	7,4
60	8,8
61	5,6
62	6,4
63	8,7
64	6,5
65	16,2
66	17,3
67	2,0
68	2,6
69	8,9
70	8,4
71	7,8
72	8,3
73	2,3
74	4,1
76	6,6
77	8,9
78	5,2
79	6,7
80	12,5
81	17,5
82	11,1
83	10,6

[Tabla 41-2]

Núm. de Ejemplo	CI50 (μM)
84	7,9
85	6,2
86	5,3
87	8,3
89	4,8
90	2,4
91	15,7
92	20,2
93	17,4
94	8,8
95	5,4
96	2,8
97	2,7
98	10,6
99	4,3
100	6,7
101	9,4
102	10,9
103	11,0
104	10,8
105	6,3
106	12,0
107	25,9
108	26,1
109	9,4
110	19,8
111	20,0
112	30,0
113	15,5
114	7,9
115	6,9
116	8,1
117	9,5
118	9,1
119	9,2
120	20,5
121	16,0
122	8,6
123	14,8

Núm. de Ejemplo	CI50 (μM)
124	2,5
125	1,3
126	5,5
127	17,6
128	12,0
129	13,7
130	8,9
131	15,3
132	5,0
133	13,1
134	19,7
135	12,3
136	17,6
137	19,7
138	11,9
139	17,0
140	16,2
141	7,8
142	17,6
143	6,7
144	2,1
145	7,1
146	10,2

[Tabla 41-3]

Núm. de Ejemplo	CI50 (μM)
147	21,5
148	8,5
149	19,7
150	9,0
151	8,4
152	20,6
153	6,2
154	2,5
155	2,3
156	3,2
157	19,1
158	12,8
159	11,4
160	7,3

Núm. de Ejemplo	CI50 (μM)
161	11,5
162	15,1
163	6,8
164	5,0
165	1,8
166	10,5
167	4,3
168	2,6
169	2,6
170	2,2
171	2,2
172	2,4
173	1,9
174	2,2
175	3,4
176	4,0
177	11,1
178	8,2
179	18,9
180	5,7
181	4,8
182	5,1
183	9,1
184	3,1
185	4,9
186	5,5
187	6,7
188	6,1
189	5,5
190	5,1
191	14,5
192	16,5
193	6,4
194	19,3
195	4,6
196	2,8
197	7,0
198	2,4
199	1,8

Núm. de Ejemplo	CI50 (μM)
200	1,3
201	1,3
202	6,1
203	2,0
204	1,0
205	1,6
206	2,0
207	6,5
208	6,6

[Tabla 41-4]

Núm. de Ejemplo	CI50 (μM)
209	4,8
210	1,7
211	5,7
212	2,9
213	6,4
214	7,0
215	6,2
216	8,0
217	4,7
218	7,2
219	4,2
220	12,2
221	6,6
222	17,6
223	17,9
224	7,2
225	5,1
226	3,1
227	3,7
228	5,7
229	1,5
230	2,1
231	5,6
232	4,2
233	2,3
234	9,4
235	4,8
236	24,7

Núm. de Ejemplo	CI50 (μM)
237	12,8
238	8,5
239	8,5
240	9,1
241	16,5
242	7,8
243	7,4
244	7,3
245	7,7
246	8,6
247	8,2
248	17,6
249	9,8
250	17,9
251	7,6
252	9,5
253	4,4
254	9,7
255	9,8
256	4,4
257	6,0
258	2,7
259	10,0
260	6,4
261	7,7
262	9,9
263	3,0
264	19,4
265	13,3
266	11,6
267	7,5
268	7,4
269	4,5
270	14,6

[Tabla 41-5]

Núm. de Ejemplo	CI ₅₀ (μM)
271	17,3
272	19,5
273	13,2

ES 2 811 126 T3

Núm. de Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)
274	17,0
275	16,8
276	15,8
277	17,8
278	6,6
279	18,7
280	11,9
281	18,8
282	11,1
283	17,7
284	7,8
285	8,5
286	15,8
287	8,0
288	11,0
289	16,3
290	7,0
291	14,7
292	18,4
293	10,7
294	13,4
295	17,0
296	10,0
297	18,3
298	>30
299	18,8
300	9,3
301	2,6
302	7,8
303	16,0
304	3,5
305	5,9
306	8,4
307	4,6
308	12,6
309	6,5
310	4,7
311	8,2
312	6,3

Núm. de Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)
313	18,3
314	11,8
315	9,8
316	14,2
317	9,6
318	8,6
332	23,9
333	19,5
334	10,3
335	8,7
336	19,7
337	17,0
338	13,4
339	19,1
340	10,0
341	7,6
342	8,8
343	21,0
344	13,7
345	7,7
346	6,9
347	25,2

[Tabla 41-6]

Núm. de Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)
348	26,1
349	8,3
350	16,9
351	25,5
352	16,7
353	23,9
354	26,0
355	15,0
356	21,9
357	21,8
358	9,2
359	18,4
360	23,1
361	20,2
362	18,8

Núm. de Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)
363	28,0
364	20,9
365	12,2
366	16,3
367	14,0
368	14,7
369	21,8
370	18,2
371	8,5
372	16,3
373	23,5
374	16,4
375	17,8
376	21,4
377	8,7
378	18,0
379	27,3
380	20,2
381	22,0
382	21,0
383	20,9
384	11,0
385	6,2
386	18,9
387	10,7
388	6,9
389	24,6
390	7,8
391	7,0
392	15,8
393	8,1
394	6,7
395	15,2
396	9,5
397	8,6
398	9,9
399	7,8
400	9,2
401	14,5

Núm. de Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)
402	12,8
403	6,3
404	10,1
405	27,7
406	23,1
407	6,9
408	14,6
409	10,5

[Tabla 41-7]

Núm. de Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)
410	8,4
411	12,8
412	19,0
413	11,3
414	4,6
415	18,5
416	5,8
417	2,2
418	10,9
419	24,8
420	18,6
421	19,5
423	20,0
424	29,0
425	28,1
426	26,1
427	17,4
428	23,0
429	7,7
430	4,6
431	6,2
432	6,3
433	18,6
434	19,5
435	17,1
436	14,0
437	19,5
438	21,9
439	18,9

Núm. de Ejemplo	CI ₅₀ (μM)
440	22,6
441	21,4
442	6,3
443	8,9
444	7,4
445	9,2
446	11,1
447	15,8

Ejemplo de prueba 3: Efecto inhibitor sobre la captación de ³³PO₄ en la célula que expresa PiT-1 humano

5 Las células CHO se transfectaron con plásmidos de expresión de PiT-1 humanos o vectores vacíos para preparar células que expresaban PiT-1 humano y células que expresaban vectores vacíos. Las células que expresaban PiT-1 humano o las células que expresaban vectores vacíos se inocularon en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante la noche en una incubadora con CO₂. El medio se reemplazó por tampón A (cloruro de colina 145 mM, KCl 3 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 0,5 mM, Glucosa 5 mM y MES 5 mM (pH 6,5)) y a continuación, se reemplazó por tampón B (NaCl 145 mM, KCl 3 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 0,5 mM, Glucosa 5 mM y MES 5 mM (pH 6,5)) complementado con cada compuesto a una concentración final de 0,24, 1,2, 6 o 30 μM o tampón B complementado con DMSO. Después de un tiempo determinado, se añadió a esto un volumen 1/20 de Tampón A que contenía ³³PO₄ y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de lavar con tampón helado A, se añadió un centelleador líquido a cada mezcla de reacción, y la cantidad de captación de ³³PO₄ se midió utilizando TopCount. La tasa de inhibición se determinó de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\text{Tasa (\% de inhibición)} = (1 - (\text{Cantidad de captación de } ^{33}\text{PO}_4 \text{ en el pocillo complementado con compuesto que contiene células que expresan PiT-1 humano} - \text{Cantidad de captación de } ^{33}\text{PO}_4 \text{ en el pocillo complementado con compuesto que contiene células que expresan vectores vacíos}) / \text{Cantidad de captación de } ^{33}\text{PO}_4 \text{ en el pocillo complementado con DMSO que contiene células que expresan PiT-1 humano} - \text{Cantidad de captación de } ^{33}\text{PO}_4 \text{ en el pocillo complementado con DMSO que contiene células que expresan vectores vacíos})) \times 100$$

25 Los valores de CI₅₀ (μM) se calcularon a partir de una línea recta que une dos puntos que se cruzan con la tasa de inhibición del 50%. Los valores de CI₅₀ de algunos compuestos contra la captación de PO₄³³ en las células humanas que expresan PiT-1 se muestran en la Tabla 42.

[Tabla 42]

Núm. de Ejemplo	CI ₅₀ (μM)
13	1,9
14	2,2
21	3,3
22	1,8
52	3,1
129	6,5
140	3,8
147	4,4
152	5,3
156	3,9
157	3,8
164	4,1

Núm. de Ejemplo	CI ₅₀ (μM)
196	5,6
264	4,6
265	4,6
267	4,1
269	7,9
270	3,4
317	3,3
318	3,3
333	3,6
345	1,2
410	2,9
414	1,9
416	0,9
418	4,1

Ejemplo de prueba 4: Efecto inhibitorio sobre la captación de ³³PO₄ en la célula que expresa PiT-2 humano

5 Las células CHO se transfectaron con plásmidos de expresión de PiT-2 humano o vectores vacíos para preparar células que expresan PiT-2 humano y células que expresan vectores vacíos. Las células que expresan PiT-2 humano o las células que expresan vectores vacíos se inocularon en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante la noche en una incubadora con CO₂. El medio se reemplazó por tampón A (cloruro de colina 145 mM, KCl 3 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 0,5 mM, Glucosa 5 mM y MES 5 mM (pH 6,5)) y a continuación, se reemplazó por tampón B (NaCl 145 mM, KCl 3 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 0,5 mM, Glucosa 5 mM y MES 5 mM (pH 6,5)) complementado con cada compuesto a una concentración final de 0,24, 1,2, 6 o 30 μM o tampón B complementado con DMSO. Después de un tiempo determinado, se añadió a esto un volumen 1/20 de tampón A que contenía ³³PO₄ y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de lavar con tampón A helado, se añadió un centelleador líquido a cada mezcla de reacción, y la cantidad de captación de ³³PO₄ se midió utilizando TopCount. La tasa de inhibición se determinó de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\text{Tasa (\%)} \text{ de inhibición} = (1 - (\text{Cantidad de captación de } ^{33}\text{PO}_4 \text{ en el pocillo complementado con compuesto y que contiene células que expresan PiT-2 humano} - \text{Cantidad de captación de } ^{33}\text{PO}_4 \text{ en el pocillo complementado con compuesto y que contiene células que expresan vectores vacíos}) / \text{Cantidad de captación de } ^{33}\text{PO}_4 \text{ en el pocillo complementado con DMSO que contiene células que expresan PiT-2 humano} - \text{Cantidad de captación de } ^{33}\text{PO}_4 \text{ en el pocillo complementado con DMSO y que contiene células que expresan vectores vacíos})) \times 100$$

25 Los valores de CI₅₀ (μM) se calcularon a partir de una línea recta que une dos puntos que se cruzan con la tasa de inhibición del 50%. Los valores de CI₅₀ de algunos compuestos contra la captación de ³³PO₄ en las células humanas que expresan PiT-2 se muestran en la Tabla 43.

[Tabla 43]

Núm. de Ejemplo	CI ₅₀ (μM)
13	2,7
14	2,6
21	3,6
22	3,2
52	4,0
129	8,7

Núm. de Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)
140	3,8
147	8,4
152	3,5
156	7,2
157	3,9
164	4,1
196	6,2
264	3,8
265	4,3
267	4,7
269	10,6
270	3,6
317	2,9
318	3,7
333	10,4
345	1,4
410	3,3
414	1,2
416	1,4
418	4,6

Ejemplo de prueba 5: Efecto supresor sobre el aumento de la concentración de fósforo en suero de rata con insuficiencia renal inducida por adenina

- 5 La adenina se administró por vía oral a cada rata macho Wistar (de 7 a 8 semanas de edad) para perjudicar las funciones renales y, por lo tanto, preparar un modelo de hiperfosfatemia (Katsumata K, Kusano K, Hirata M, Tsunemi K, Nagano N, Burke SK, Fukushima N. Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. *Kidney Int.* 2003 Aug; 64 (2): 441-50). Cada compuesto de prueba se mezcló a una razón de 0,1% de concentración en masa con el alimento. El animal fue alimentado con una cantidad dada de alimento durante 3 días. Se utilizó un grupo que recibió alimento no complementado con un compuesto de prueba como grupo patológico de referencia, y un grupo al que no se administró adenina que recibió alimento no complementado con un compuesto de prueba se utilizó como grupo normal. Tres días después del comienzo de la administración del compuesto de prueba, se recogió sangre de la vena yugular y se recogió suero. Las concentraciones séricas de fósforo se midieron por el método Fiske-Subbarow. La tasa de supresión de un aumento en la concentración de fósforo en suero se determinó de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\text{Tasa (\%)} \text{ de supresión del aumento de la concentración de fósforo en suero} = (1 - \frac{[(\text{Concentración de fósforo en suero del grupo patológico tratado con compuesto de ensayo}) - (\text{Concentración de fósforo en suero del grupo normal})]}{[(\text{Concentración de fósforo en suero del grupo patológico de referencia}) - (\text{Concentración de fósforo en suero del grupo normal})]}) \times 100$$

Como resultado, se confirmó que cada compuesto de prueba tenía un efecto supresor sobre un aumento en la concentración de fósforo en suero. La Tabla 44 muestra la tasa (%) de supresión del aumento en la concentración de fósforo en suero por cada compuesto de prueba.

[Tabla 44-1]

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre de compuesto	Tasa de inhibición (%)
13		6-[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida	25%
14		7-[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida	39%
21		(4aR)-1-[(2,3-Difluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	24%
22		(4aR)-N-[2-(6-Ciano-5-metilpirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	26%
52		(4aR)-N-[2-(2-Cianopiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	20%

[Tabla 44-2]

129		Ácido 6-[4-[(4aR)-4-Hidroxi-4a-metil-2-oxo-3-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-1-il]metil]-2,3-difluorofenil]hex-5-inoico	17%
140		(4aR)-1-[[2,3-Difluoro-4-(3-morfolin-4-ilprop-1-inil)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	39%
147		(4aR)-1-[[4-[3-[(2R)-2,3-Dihidroxiopropoxi]propoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	35%

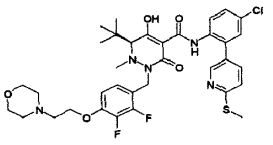
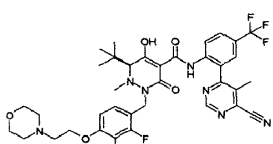
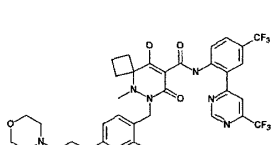
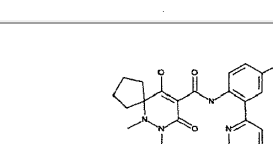
152		(4aR)-1-[[4-[4-[(2R)-2,3-Dihidroxiopropoxi]butoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	26%
156		(4aR)-1-[[4-[6-[(2R)-2,3-Dihidroxiopropoxi]hexoxi]-2,3-difluorofenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[2-(trifluorometil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	21%

[Tabla 44-3]

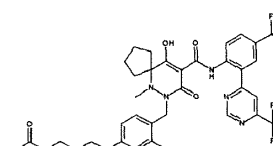
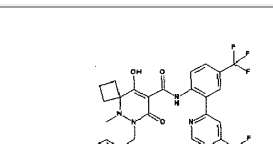
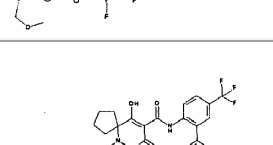
157		(4aR)-1-[[2,3-Difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	30%
164		(4aR)-1-[[2,3-Difluoro-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida; hidrocioruro	14%
196		(4aR)-N-(4-Bromo-3,5-difluorofenil)-1-[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-4a-metil-2-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	35%
264		(3S)-3-terc-Butil-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-3H-piridazin-5-carboxamida	15%
265		(3S)-3-terc-Butil-N-[4-cloro-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-piridazin-5-carboxamida	11%

[Tabla 44-4]

267		(3S)-3-terc-Butil-N-[4-cloro-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-piridazin-5-carboxamida	18%
-----	--	--	-----

269		(3S)-3-tert-Butyl-N-[4-cloro-2-(6-metilsulfanilpiridin-3-il)fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-piridazin-5-carboxamida	15%
270		(3S)-3-tert-Butyl-N-[2-(6-ciano-5-metilpirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-piridazin-5-carboxamida	20%
317		6-[[2,3-Difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida	22%
318		7-[[2,3-Difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida	32%

[Tabla 44-5]

333		Ácido 5-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoi]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-en-7-il]metil]fenoxi]pentanoico	8%
345		6-[[2,3-Difluoro-4-[2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etoxi]fenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida	19%
410		7-[[2,3-Difluoro-4-[2-[metil(oxetan-3-il)amino]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida	25%

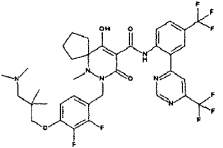
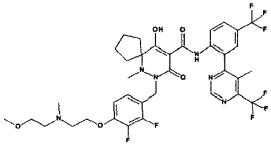
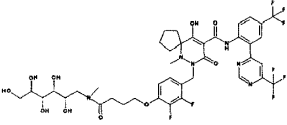
Ejemplo de prueba 6: Efecto supresor sobre el aumento de la concentración de fósforo en suero de rata con insuficiencia renal inducida por adenina

Cada rata con insuficiencia renal inducida por adenina se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de Prueba 5. Cada compuesto de prueba se mezcló a una razón de 0,05% de concentración en masa con el alimento. El animal fue alimentado con una cantidad dada de alimento durante 8 días. Se utilizó un grupo que recibió alimento no complementado con un compuesto de prueba como grupo patológico de referencia, y un grupo al que no se administró adenina que recibió alimento no complementado con un compuesto de prueba se utilizó como grupo normal. Ocho días después del comienzo de la administración del compuesto de prueba, se recogió sangre de la vena yugular y se recogió suero. Las concentraciones séricas de fósforo se midieron por el método Fiske-Subbarow. La tasa de supresión del aumento en la concentración de fósforo en suero se determinó de acuerdo con la siguiente expresión:

Tasa (%) de supresión del aumento de la concentración de fósforo en suero = $(1 - [(Concentración\ de\ fósforo\ en\ suero\ del\ grupo\ patológico\ tratado\ con\ compuesto\ de\ ensayo) - (Concentración\ de\ fósforo\ en\ suero\ del\ grupo\ normal)] / [(Concentración\ de\ fósforo\ en\ suero\ del\ grupo\ patológico\ de\ referencia) - (Concentración\ de\ fósforo\ en\ suero\ del\ grupo\ normal)]) \times 100$

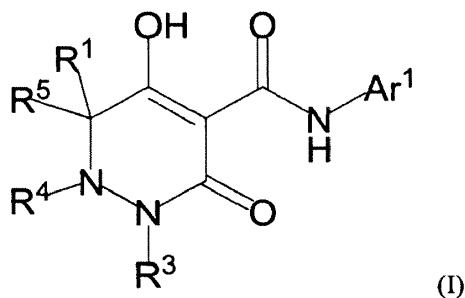
Como resultado, se confirmó que cada compuesto de prueba tenía un efecto supresor sobre el aumento en la concentración de fósforo en suero. La Tabla 45 muestra la tasa (%) de supresión del aumento en la concentración de fósforo en suero por cada compuesto de prueba.

[Tabla 45]

Núm. de Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre de compuesto	Tasa de inhibición (%)
414		7-(4-(3-(Dimetilamino)-2,2-dimetilpropoxi)-2,3-difluorobencil)-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida	37%
416		6-[[2,3-Difluoro-4-[1-(2-metoxietil)azetidin-3-il]oxifenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida	38%
418		7-[[2,3-Difluoro-4-[4-[metil-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino]-4-oxobutoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida	38%

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal:



en donde R¹, R⁴ y R⁵ se definen como en cualquiera de los siguientes apartados (1) y (2):

(1) R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀;

R⁴ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_f, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_g, (alquil C₁-C₆)carbonilo, (aril C₆-C₁₀)carbonilo, un grupo -C(O)NR³⁷R³⁸, cicloalquilo C₃-C₇, o heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros; y R⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

(2) R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo carbocíclico saturado C₃-C₆; y

R⁴ se define como antes;

R³ es alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_h o R³ es alquilo C₁-C₄ sustituido con R_e;

R³⁷ y R³⁸ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₃;

cada R_h se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, y un grupo - (O(CH₂)_a)_b-alcoxi C₁-C₄, en donde a es un número entero seleccionado entre 2 a 4, y b es un número entero seleccionado entre 1 y 4;

R_e es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_a, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_a;

cada R_f se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, carboxi, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, alcoxi C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_g;

cada R_g se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alcoxi C₁-C₆, en donde los grupos alquilo, alquinilo y alcoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y ciano;

cada R_a se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros (el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄), alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alquenilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹², (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³, un grupo -(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴² (en donde q1 es un número entero seleccionado entre 1 y 4, y q2 es un número entero seleccionado entre 2 a 6), un grupo -(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴ (en donde r1 es un número entero seleccionado entre 1 y 4, y r2 es un número entero seleccionado entre 1 y 4), un grupo -(O(CH₂)_{s1})_{s2}-NR⁴⁵-C(O)R⁴⁶ (en donde s1 y s2 son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4), un grupo -C(O)NR⁴⁷R⁴⁸, piridinilo, pirrolilo, un grupo -NR⁴⁹R⁵⁰, y un grupo

-(O(CH₂)_{y1})_{y2}-O-CH₂-C(O)NR⁵¹R⁵² (en donde r1 es un número entero seleccionado entre 1 y 4, y r2 es un número entero seleccionado entre 1 y 4);

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxi, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₄)alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, un grupo -(O(CH₂)_o)_pOH (en donde o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4), cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y un grupo -NR³⁹R⁴⁰, en donde el grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), (alcoxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₄ (en donde el radical alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), alcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, (alquil C₁-

C₄)tio, morfolino, (alquil C₁-C₃)sulfonilo y -C(O)NR⁵³R⁵⁴;

Ar¹ es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de los grupos arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Rb, Rc y Rd;

Rb, Rc y Rd se seleccionan cada uno independientemente entre alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo -SF₅, ciano, hidroxilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴ y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴;

cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, oxo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, un grupo -NR²⁷R²⁸, un grupo -SO₂NR³⁵R³⁶, (alquil C₁-C₄)tio y heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;

R²⁷ y R²⁸ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con (alcoxi C₁-C₄)carbonilo;

R³⁵ y R³⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

R³⁹ es un átomo de hidrógeno, u alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆;

R⁴⁰ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆, ((alcoxi C₁-C₄)carbonil)alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con hidroxilo, un grupo -(CH₂)_u-NR⁵⁵R⁵⁶ (en donde u es un número entero seleccionado entre 1 y 4), un grupo -CH((CH₂)_{v1}COOR⁵⁷)-(CH₂)_{v2}-COOR⁵⁷ (en donde v1 es un número entero seleccionado entre 0 y 2, y v2 es un número entero seleccionado entre 1 y 3), un grupo -(CH₂)_w-SO₃H (en donde w es un número entero seleccionado entre 1 y 4), un grupo -(CH₂)_{x1}-CH(COOH)-(CH₂)_{x2}-SO₃H (en donde x1 es un número entero seleccionado entre 0 y 2, y x2 es un número entero seleccionado entre 1 y 3), oxacicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un grupo -(CH₂)_{t1}-O-(CH₂)_{t2}-C(O)NR⁵⁸R⁵⁹ (en donde t1 y t2 son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 1 y 3);

R⁴¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁴² es alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o (alcoxi C₁-C₃)alquilo C₁-C₄;

R⁴³ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁴⁴ es alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o

R⁴³ y R⁴⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados pueden formar morfolino;

R⁴⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁴⁶ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

R⁴⁷ es alquilo C₁-C₃;

R⁴⁸ es (alcoxi C₁-C₃)alquilo C₁-C₄;

R⁴⁹ es un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

R⁵⁰ es -(CH₂)_z-NR⁶⁰R⁶¹ (z es un número entero seleccionado entre 1 y 4, R⁶⁰ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y R⁶¹ es (alcoxi C₁-C₃)alquilo C₁-C₄ o R⁶⁰ y R⁶¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados pueden formar morfolino);

R⁵¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R⁵² es alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

R⁵³ y R⁵⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

R⁵⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R⁵⁶ es (alquil C₁-C₄)carbonilo;

R⁵⁷ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R⁵⁸ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

R⁵⁹ es alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alquenilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁵, alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹², y (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³;

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxi, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH (en donde o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4), cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y un grupo -NR³⁹R⁴⁰, en donde el grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₄ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo); y

R³⁹ y R⁴⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

- 5 Rb es alcoxi C₁-C₅ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄ o un átomo de halógeno;
 Rc es un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o un grupo -SF₅; y
 Rd es ciano, hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴,
 10 arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

- 15 cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, nitro, ciano, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros (el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄), alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alquilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹², (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³, un grupo -(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴², un grupo -(O(C) H₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴, un grupo -(O(CH₂)_{s1})_{s2}-NR⁴⁵-C(O)R⁴⁶, un grupo -C(O)NR⁴⁷R⁴⁸, piridinilo, pirrolilo, un grupo -NR⁴⁹R⁵⁰, y un grupo -(O(CH₂)_{y1})_{y2}-O-CH₂-NR⁵¹R⁵²;
 20 R¹⁰ es carboxi, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH;
 R¹¹ es hidroxilo, carboxi, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o un grupo -NR³⁹R⁴⁰;
 25 R¹² es un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxi, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₄)alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o un grupo -NR³⁹R⁴⁰, en donde el grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), (alcoxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₄ (en donde el radical alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo),
 30 alcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, (alquil C₁-C₄)tio, morfolino, (alquil C₁-C₃)sulfonilo y -C(O)NR⁵³R⁵⁴;
 R¹³ es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; y
 o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

- 40 cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, nitro, ciano, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alquilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹², y (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³;
 45 cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre carboxi, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, y un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH;
 cada R¹¹ se selecciona independientemente entre hidroxilo, carboxi, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo -(O(CH₂)_o)_p-OH y cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo;
 50 cada R¹² se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros y un grupo -NR³⁹R⁴⁰;
 55 R¹³ es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; y
 o y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 2 a 4.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

- 60 cada Ra se selecciona entre un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, (carboxi)alquilo C₁-C₈, (morfolino)alquilo C₁-C₄, [HO-((CH₂)_oO)_p]alquilo C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, ((alcoxi C₁-

- C₃)carbonil)alcoxi C₁-C₃, (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₃(alcoxi C₁-C₄))alcoxi C₁-C₄, (carboxi)alcoxi C₁-C₈, (heterocicloalquil de 3 a 6 miembros)alcoxi C₁-C₆ (el radical heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ (el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), (alcoxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₄ (el radical alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), alcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, (alquil C₁-C₄)tio, morfolino, (alquil C₁-C₃)sulfonilo y (di(alquil C₁-C₃)amino)carbonilo), alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-CH((CH₂)_{v1}COOR⁵⁷)-(CH₂)_{v2}-COOR⁵⁷, [N-(oxacicloalquil de 3 a 6 miembros)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N,N-di((hidroxi)alquil C₁-C₄)-amino]alcoxi C₁-C₄, [N-((alcoxi C₁-C₃)carbonil)alquil C₁-C₃-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄ (piridinil)alcoxi C₁-C₄(pirimidinil)alcoxi C₁-C₄, (1,2,4-triazolil)alcoxi C₁-C₄, [N-(hidroxi)alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N,N-di((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)amino]alcoxi C₁-C₆, [N,N-di(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₆, [N-[N-(alquil C₁-C₄)carbonil-N-(alquil C₁-C₃)amino]alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N-[N-(alquil C₁-C₄)carbonil-amino] C₁-4alquil-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, un grupo -(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴, un grupo -(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴², alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-(CH₂)_w-SO₃H, alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-(CH₂)_{x1}-CH(COOH)-(CH₂)_{x2}-SO₃H, un grupo -(O(CH₂)_{s1})_{s2}-NR⁴⁵-C(O)R⁴⁶, un grupo -C(O)NR⁴⁷R⁴⁸, piridinilo, un grupo -NR⁴⁹R⁵⁰, un grupo -(O(CH₂)_{y1})_{y2}-O-CH₂-C(O)NR⁵¹R⁵², (carboxi)alquinilo C₂-C₆, (heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros)alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, [HO-((CH₂)_oO)_p]alquinilo C₂-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (cicloalquil C₃-C₆)alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alquinilo C₂-C₆, (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, (morfolino)(alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, oxacicloalquilo de 3 a 6 miembros y heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros (el radical heterocicloalquilo que contiene nitrógeno está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre (alcoxi C₁-C₃)alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₃)).
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde cada Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, (carboxi)alquilo C₁-C₈, (morfolino)alquilo C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, (morfolino)alcoxi C₁-C₆ (el radical morfolino puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre oxo y alquilo C₁-C₃), (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₃(alcoxi C₁-C₄))alcoxi C₁-C₄, (carboxi)alcoxi C₁-C₈ (pirrolidinil)alcoxi C₁-C₄ (el radical pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con (alquil C₁-C₃)alcoxi C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-CH((CH₂)_{v1}-COOR⁵⁷)-(CH₂)_{v2}-COOR⁵⁷, [N-(oxetanil)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N,N-di(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₆, un grupo -(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴, un grupo -(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴², alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-(CH₂)_w-SO₃H, alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-(CH₂)_{x1}-CH(COOH)-(CH₂)_{x2}-SO₃H, (carboxi)alquinilo C₂-C₆, (morfolino)alquinilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, [HO-((CH₂)_oO)_p]alquinilo C₂-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquinilo C₂-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, y (alcoxi C₁-C₃)carbonilo.
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, (carboxi)alquilo C₁-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, (morfolino)alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (carboxi)alquinilo C₂-C₆, (morfolino)alquinilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, [HO-((CH₂)_oO)_p]alquinilo C₂-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquinilo C₂-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, y (alcoxi C₁-C₃)carbonilo.
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R³ es metilo sustituido con Re.
10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R³ es bencilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes Ra en el anillo de benceno.
11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 9 y 10, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde
- Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes Ra;
 los uno a tres sustituyentes Ra son un sustituyente seleccionado entre Ri, Rj y Rk, dos sustituyentes seleccionados entre combinaciones de Ri y Rj, Ri y Rk, y Rj y Rk, o tres sustituyentes Ri, Rj y Rk;
 Ri es un átomo de halógeno o alcoxi C₁-C₃;
 Rj es un átomo de halógeno, nitro o ciano; y

Rk es hidroxilo, un átomo de halógeno, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros (el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄), alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁵, alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³, (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³, un grupo -(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴², un grupo -(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴, un grupo -(O(CH₂)_{s1})_{s2}-NR⁴⁵.C(O)R⁴⁶, un grupo -C(O)NR⁴⁷R⁴⁸, piridinilo, pirrolilo, un grupo -NR⁴⁹R⁵⁰, o un grupo -(O(CH₂)_{y1})_{y2}-O-CH₂-C(O)NR⁵¹R⁵².

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y 9 a 11, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes Ra;

los uno a tres sustituyentes Ra son un sustituyente seleccionado entre Ri, Rj y Rk, dos sustituyentes seleccionados entre combinaciones de Ri y Rj, Ri y Rk, y Rj y Rk, o tres sustituyentes Ri, Rj y Rk;

Ri es un átomo de halógeno o alcoxi C₁-C₃;

Rj es un átomo de halógeno, nitrógeno o ciano; y

Rk es hidroxilo, un átomo de halógeno, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁰, alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁵, alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹¹, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹² o (alquil C₁-C₄)tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹³.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Rk es un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, (carboxi)alquilo C₁-C₈, (morfolino)alquilo C₁-C₄, [HO-((CH₂)_oO)_p]alquilo C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, ((alcoxi C₁-C₃)carbonil)alcoxi C₁-C₃, (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₃(alcoxi C₁-C₄))alcoxi C₁-C₄, (carboxi)alcoxi C₁-C₈, (heterocicloalquil de 3 a 6 miembros)alcoxi C₁-C₆ (el radical heterocicloalquilo contiene uno a tres heteroátomos seleccionados entre O y N y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ (el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), (alcoxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₄ (el radical alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), alcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, (alquil C₁-C₄)tio, morfolino, (alquil C₁-C₃)sulfonilo y (di(alquil C₁-C₃)amino)carbonilo, alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-CH((CH₂)_{v1}COOR⁵⁷)-(CH₂)_{v2}-COOR⁵⁷, [N-(oxacicloalquil de 3 a 6 miembros)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N,N-di((hidroxilo)alquil C₁-C₄)-amino]alcoxi C₁-C₄, (N-((alcoxi C₁-C₃)carbonil)alquil C₁-C₃-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄ (piridinil)alcoxi C₁-C₄(pirimidinil)alcoxi C₁-C₄, (1,2,4-triazolil)alcoxi C₁-C₄, [N-(hidroxilo)alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N,N-di(alcoxi C₁-C₃(alquil C₁-C₃))amino]alcoxi C₁-C₆, [N,N-di(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₆, [N-[N-(alquil C₁-C₄)carbonil-N-(alquil C₁-C₃)amino]alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N-[N-(alquil C₁-C₄)carbonil-amino]alquil C₁-C₄-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, un grupo -(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴, un grupo -(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴², alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-(CH₂)_w-SO₃H, alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-(CH₂)_{x1}-CH(COOH)-(CH₂)_{x2}-SO₃H, un grupo -(O(CH₂)_{s1})_{s2}-NR⁴⁵.C(O)R⁴⁶, un grupo -C(O)NR⁴⁷R⁴⁸, piridinilo, un grupo -NR⁴⁹R⁵⁰, un grupo -(O(CH₂)_{y1})_{y2}-O-CH₂-C(O)NR⁵¹R⁵², (carboxi) alqueno C₂-C₈, (heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros)alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo, alqueno C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, [HO-((CH₂)_oO)_p]alqueno C₂-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alqueno C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (cicloalquil C₃-C₆)alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alqueno C₂-C₆, (alcoxi C₁-C₃)carbonilo, (morfolino)(alquil C₁-C₄)tio, oxacicloalquilo de 3 a 6 miembros o heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 3 a 6 miembros (el radical heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre (alcoxi C₁-C₃)alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₃).

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 o 13, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Rk es hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, (carboxi)alquilo C₁-C₈, (morfolino)alquilo C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, (morfolino)alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (alcoxi C₁-C₃(alcoxi C₁-C₄))alcoxi C₁-C₄, (carboxi)alcoxi C₁-C₈ (pirrolidinil)alcoxi C₁-C₄ (el radical pirrolidinilo está sustituido con (alquil C₁-C₃)alcoxi C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-CH((CH₂)_{v1}COOR⁵⁷)-(CH₂)_{v2}-COOR⁵⁷, [N-(oxetanil)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, [N,N-di(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₆, un grupo -(O(CH₂)_{r1})_{r2}-C(O)NR⁴³R⁴⁴, un grupo -(O(CH₂)_{q1})_{q2}-NR⁴¹R⁴², alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-(CH₂)_w-SO₃H, alcoxi C₁-C₄ sustituido con un grupo -NH-(CH₂)_{x1}-CH(COOH)-(CH₂)_{x2}-SO₃H, (carboxi) alqueno C₂-C₈, (morfolino)alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, [HO-((CH₂)_oO)_p]alqueno C₂-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alqueno C₂-C₈

sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o (alcoxi C₁-C₃)carbonilo.

15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R_k es hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, (carboxi)alquilo C₁-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, [N-((alcoxi C₁-C₃)alquil C₁-C₄)-N-(alquil C₁-C₃)amino]alcoxi C₁-C₄, (morfolino)alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, (carboxi) alquil C₂-C₈, (morfolino)alquil C₂-C₆, alquil C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, [HO-((CH₂)₆O)]alquil C₂-C₈, (alcoxi C₁-C₆)alquil C₂-C₈ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o (alcoxi C₁-C₃)carbonilo.

16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R¹, R⁴ y R⁵ se definen como en cualquiera de los siguientes apartados (1) y (2):

(1) R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o fenilo; y
R⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

(2) R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo carbocíclico saturado C₃-C₆; y

R⁴ se define como antes.

17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 6, 7, 9, 10 y 16, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R¹, R⁴ y R⁵ se definen como en los siguientes apartados (1) o (2):

(1) R¹ es alquilo C₁-C₆;

R⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o fenilo; y
R⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o

(2) R¹ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo carbocíclico saturado C₃-C₆; y

R⁴ se define como antes;

R³ es alquilo C₁-C₄ sustituido con R_e;

R_e es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_a;

cada R_a se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, alquil C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R₁₁, y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R₁₂;

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros y

-NR³⁹R⁴⁰;

R³⁹ y R⁴⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆;

Ar¹ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R_b, R_c y R_d;

R_b, R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴ y heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴;

y
cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, un grupo -SO₂NR³⁵R³⁶ (en donde R³⁵ y R³⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁-C₄) y (alquil C₁-C₄)tio

18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R_b es un átomo de halógeno;

R_c es un átomo de halógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

R_d es un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{14} , o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{14} .

19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 9, 10 y 16 a 18, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_a ;
 R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente entre morfolinilo y un grupo $-NR^{39}R^{40}$;
 R^4 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o fenilo;
 Ar^1 es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde los grupos fenilo, piridinilo y pirimidinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R_b , R_c y R_d ;
 R_b es un átomo de halógeno;
 R_c es un átomo de halógeno o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y
 R_d es un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde los grupos fenilo, piridinilo y pirimidinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{14} .

20. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 9 a 12 y 16 a 19, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Re es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes R_a ;
los uno a tres sustituyentes R_a son un sustituyente seleccionado entre R_i , R_j y R_k , dos sustituyentes seleccionados entre combinaciones de R_i y R_j , R_i y R_k , y R_j y R_k , o tres sustituyentes R_i , R_j y R_k ;
 R_i es un átomo de halógeno;
 R_j es un átomo de halógeno; y
 R_k es hidroxilo, alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{11} o alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{12} .

21. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente entre morfolinilo y [N-((metoxi)etil)-N-(metil)amino].

22. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, 9, 10 y 16, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R^1 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo carbocíclico saturado C_3-C_6 ;
 R^4 es alquilo C_1-C_4 ;
 R^3 es alquilo C_1-C_4 sustituido con R_e ;
 R_e es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_a ;
cada R_a se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno y alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{12} ;
cada R^{12} se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros y $-NR^{39}R^{40}$;
 R^{39} y R^{40} se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_4 ;
 Ar^1 es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde los grupos fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R_b , R_c y R_d ;
 R_b , R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{14} ; y
cada R^{14} se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y (alquil C_1-C_4)tio

23. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R_b es un átomo de halógeno;
 R_c es un átomo de halógeno o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y
 R_d es un átomo de halógeno o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{14} .

24. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 9 a 12, 16, 22 y 23, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

R_e es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes R_a ;
los uno a tres sustituyentes R_a son un sustituyente seleccionado entre R_i , R_j y R_k , dos sustituyentes

seleccionados entre combinaciones de Ri y Rj, Ri y Rk, y Rj y Rk, o tres sustituyentes Ri, Rj y Rk;
 Ri y Rj son cada uno independientemente un átomo de halógeno; y
 Rk es alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹².

- 5 25. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 9 a 12, 16 a 18, 20 y 22 a 24, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

Ar¹ es fenilo o piridinilo;

Rd es piridinilo o pirimidinilo;

10 R¹² se selecciona entre morfolinilo, [N-((metoxi)etil)-N-(metil)amino] y [N,N-dimetilamino].

26. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde

15 Ar¹ es 4-(trifluorometil)-2-(6-metiltiopiridin-3-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(4-trifluorometilpirimidin-5-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(6-trifluorometilpirimidin-4-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(6-ciano-5-metilpirimidin-4-il)fenilo, 4-(trifluorometil)-2-(2-cianopiridin-4-il)fenilo, 4-cloro-2-(6-metiltiopiridin-3-il)fenilo, 4-cloro-2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)fenilo, 4-cloro-2-(4-trifluorometilpirimidin-5-il)fenilo, 4-cloro-2-(6-ciano-5-metilpirimidin-4-il)fenilo, 4-cloro-2-(6-trifluorometilpirimidin-4-il)fenilo o 4-cloro-2-(2-cianopiridin-4-il)fenilo.

- 20 27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

(3S)-3-terc-butil-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-3H-piridazin-5-carboxamida;
 25 (3S)-3-terc-butil-N-[4-cloro-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-piridazin-5-carboxamida;
 (3S)-3-terc-butil-N-[4-cloro-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-piridazin-5-carboxamida;
 30 (3S)-3-terc-butil-N-[4-cloro-2-(6-metilsulfanilpiridin-3-il)fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-piridazin-5-carboxamida;
 (3S)-3-terc-butil-N-[2-(6-ciano-5-metilpirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-3H-piridazin-5-carboxamida;
 35 6-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida;
 7-[[2,3-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida;
 6-[[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida;
 7-[[2,3-difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida;
 40 ácido 4-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-7-il]metil]fenoxi]butanoico;
 ácido 5-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-7-il]metil]fenoxi]pentanoico;
 45 ácido 6-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-7-il]metil]fenoxi]hexanoico;
 ácido 7-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-7-il]metil]fenoxi]heptanoico;
 50 7-[[2,3-difluoro-4-[2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida;
 ácido (2S)-2-[2-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-7-il]metil]fenoxi]etilamino]butanodioico;
 ácido 3-[2-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-7-il]metil]fenoxi]etilamino]pentanodioico;
 55 6-(2,3-difluoro-4-(2-(metil(oxetan-3-il)amino)etoxi)bencil)-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida;
 7-[[2,3-difluoro-4-[2-[metil(oxetan-3-il)amino]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida;
 7-(2,3-difluoro-4-(2-(metil(oxetan-3-il)amino)etoxi)bencil)-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida;
 60 7-(4-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropoxi)-2,3-difluorobencil)-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-(4-(trifluorometil)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida;
 6-[[2,3-difluoro-4-[1-(2-metoxietil)azetidin-3-il]oxifenil]metil]-9-hidroxi-5-metil-7-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-5,6-diazaespiro[3,5]non-8-eno-8-carboxamida;

- 7-[[2,3-difluoro-4-[4-[metil-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino]-4-oxobutoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida;
- 5 7-[[2,3-difluoro-4-[2-[2-[metil-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino]etoxi]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida;
- 10 7-[[2,3-difluoro-4-[2-[2-[2-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida; ácido 2-[2-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-7-il]metil]fenoxi]etilamino]etanosulfónico; y ácido 2-[2-[2,3-difluoro-4-[[10-hidroxi-6-metil-8-oxo-9-[[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]carbamoil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-7-il]metil]fenoxi]etilamino]etanosulfónico o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.
- 15 28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27: 7-[[2,3-Difluoro-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etoxi]fenil]metil]-10-hidroxi-6-metil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)-2-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]fenil]-6,7-diazaespiro[4,5]dec-9-eno-9-carboxamida, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.
- 20 29. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o la sal del mismo, o el solvato del compuesto o la sal para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad seleccionada entre hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal crónica.