

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 814 126**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>C07D 263/26</b>	(2006.01)		
<b>C07D 207/273</b>	(2006.01)		
<b>C07D 498/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 211/76</b>	(2006.01)		
<b>C07D 307/22</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4985</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 37/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2016 PCT/JP2016/002557**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2016 WO16189876**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2016 E 16729077 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3331884**

54 Título: **Derivado de urea o sal farmacológicamente aceptable del mismo**

30 Prioridad:

**27.05.2015 JP 2015107227**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.03.2021**

73 Titular/es:

**KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
6, Kanda Surugadai 4-chome, Chiyoda-ku  
Tokyo 101-8311, JP**

72 Inventor/es:

**FUJII, KIYOSHI;  
UMEI, KENTARO;  
TAKAHASHI, HIROYASU;  
SHIBASAKI, MITSUHITO y  
OHATA, KOHEI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 814 126 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 urea o sal farmacológicamente aceptable del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de urea o a una sal farmacológicamente aceptable del mismo que son útiles como productos farmacéuticos y tienen un efecto antagonista del receptor de tipo péptido de formilo 1 (en lo sucesivo, en el presente documento abreviado como FPRL1), a una composición farmacéutica que contiene el derivado de urea o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, y a un uso farmacéutico de los mismos.

**Técnica anterior**

El FPRL1 (receptor de tipo péptido de formilo 1, también conocido como receptor de lipoxina A4, ALXR y FPR2) es un receptor acoplado a proteína G clonado como un subtipo de receptores de péptido N-formilo (FPR) por Murphy et al. (Referencia no de patentes 1). El FPRL1 se descubrió como un receptor que media la movilización de calcio en respuesta a una alta concentración de fMLF (péptido de formil metionina leucil fenilalanina).

Se ha descubierto que la expresión de FPRL1 en neutrófilos, monocitos, linfocitos T, células dendríticas, etc. (Referencia no de patentes 2), pero el papel del FPRL1 en un cuerpo vivo es complicado y, por lo tanto, no se ha aclarado lo suficiente (Referencia no de patentes 3). Sin embargo, en un modelo de edema de la pata y en un modelo de artritis con ratones deficientes en FPRL1, se ha reconocido que las reacciones empeoran (Referencia no de patentes 4). Por tanto, se considera que el FPRL1 contribuye a la resolución de la inflamación.

Los mediadores de lípidos endógenos tales como lipoxina A4 (LXA4) y resolvina D1 (RvD1) y péptidos como WKYMVm se han documentado como agonistas que se unen a FPRL1 (Referencias no de patentes 5 y 6).

Tales agonistas de FPRL1 pueden reducir la quimiotaxis de neutrófilos *in vitro* (Referencias no de patentes 7 y 8). Aunque los neutrófilos realizan la defensa del hospedador, causan lesiones vasculares, que dan como resultado un aumento de la permeabilidad vascular y edema, seguido de la liberación de factores quimiotácticos, y de ese modo contribuyen a la inflamación (Referencia no de patentes 9). Por tanto, se considera que los agonistas de FPRL1 presentan un efecto antiinflamatorio.

Por ejemplo, se ha confirmado que los agonistas peptídicos presentan un efecto inhibitor sobre la inflamación intestinal (Referencia no de patentes 10), un efecto inhibitor sobre la inflamación de las vías respiratorias (Referencia no de patentes 11), un efecto inhibitor sobre la septicemia (Referencia no de patentes 12), y un efecto inhibitor en un modelo de cáncer (Referencia no de patentes 13). También se ha reconocido que QuinCl, un compuesto no peptídico de bajo peso molecular, inhibe la inflamación pulmonar inducida por bleomicina (Referencia no de patentes 14).

Por tanto, el FPRL1 se puede considerar como una diana de diversas enfermedades tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis y trastornos inmunitarios. Por tanto, los agonistas de FPRL1 pueden ser un agente terapéutico prometedor para estas enfermedades.

Los ejemplos conocidos del compuesto no peptídico de bajo peso molecular que presenta actividad agonista de FPRL1 incluyen quinazolinonas (Referencia no de patente 15), pirazolonas (Referencia no de patentes 16), bencimidazoles (Referencia no de patentes 17), aminoazoles (Referencia de patentes 1, 2, 3, 4 y 5), espiro[2,4]heptanos (Referencia de patentes 6, 7, 8, 9 y 10), piridazinonas (Referencia no de patentes 18), ácidos cicloalquilo y cicloalquenil-1,2-dicarboxílicos (Referencia de patentes 11), dihidronaftalenos (Referencia de patentes 12), pirrolidina-2,5-dionas (Referencia de patentes 13), tiazoles (Referencia de patentes 14) y derivados de urea (Referencia de patentes 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22) (Referencia no de patentes 19 y 20).

Sin embargo, las estructuras químicas básicas de estos compuestos son diferentes de las de los compuestos de la presente invención. Es obvio que los compuestos anteriores no están incluidos en las reivindicaciones de la presente solicitud.

**Lista de citas**60 **Literatura no de patente**

- [RNP 1] Murphy P. M., et al., "The Journal of Biological Chemistry", 1992, vol. 267, págs. 7637-7643  
 [RNP 2] Gavins F. N. E., et al., "Trends in Pharmacological Sciences", 2010, vol. 31, págs. 266-276  
 [RNP 3] Cattaneo F., et al., "International Journal of Molecular Sciences", 2013, vol. 14, N.º 4, págs. 7193-7230  
 [RNP 4] Dufton N., et al., "The Journal of Immunology", 2010, vol. 184, págs. 2611-2619  
 [RNP 5] Le Y., et al., "Trends in immunology", 2002, vol. 23, N.º 11, págs. 541-548

- [RNP 6] Krishnamoorthy S, "Proceedings of the National Academy of Sciences", 2010, vol. 107, N.º 4, págs. 1660-1665
- [RNP 7] Li B. Q, et al., "Blood", 2001, vol. 97, págs. 2941-2947
- [RNP 8] Sogawa Y, et al., "Immunology", 2011, vol.132, págs. 441-450
- 5 [RNP 9] Summers C, et al., "Trends in Immunology", 2010, vol. 31, págs. 318-324
- [RNP 10] Kim S. D, et al., "Experimental & Molecular Medicine", 2013, vol. 13, N.º 45: e40.
- [RNP 11] Tae Y. M, et al., "The Journal of Immunology", 2012, vol. 188, págs. 1799-1808 [NPL 12] Kim S. D, et al., "The Journal of Immunology", 2010, vol. 185, págs. 4302-4310 [NPL 13] Kim S. D, et al., "PLoS ONE", vol. 7, N.º 1: e30522.
- 10 [RNP 14] Min H. E, et al., "Acta Pharmacologica Sinica" 2011, vol. 32, págs. 601-610
- [RNP 15] Nanamori M, et al., "Molecular Pharmacology", 2004, vol. 66, págs. 1213-1222
- [RNP 16] Burli R. W, et al., "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", 2006, vol. 16, págs. 3713-3718
- [RNP 17] Frohn M, et al., "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", 2007, vol. 17, págs. 6633-6637
- [RNP 18] Cilibrizzi A, et al., "Journal of Medicinal Chemistry", 2009, vol. 52, págs. 5044-5057
- 15 [RNP 19] Kirpotina L. N, et al., "Molecular Pharmacology", 2010, vol. 77, págs. 159-170
- [NPL 20] Schepetkin I. A, et al., "Molecular Pharmacology", 2011, vol. 79, págs. 77-90

### Referencias de patentes

- 20 [RP 1] WO2009/077990
- [RP 2] WO2009/077954
- [RP 3] WO2010/143158
- [RP 4] WO2012/077049
- [RP 5] WO2012/077051
- 25 [RP 6] WO2012/066488
- [RP 7] WO2013/171687
- [RP 8] WO2013/171694
- [RP 9] WO2014/206966
- [RP 10] WO2015/007830
- 30 [RP 11] WO2011/163502
- [RP 12] WO2012/125305
- [PL 13] US 130018067
- [RP 14] WO 2015/005305
- [RP 15] WO2005/047899
- 35 [RP 16] WO2012/074785
- [RP 17] WO2012/109544
- [RP 18] WO2013/062947
- [RP 19] WO2013/070600
- [RP 20] WO2013/071203
- 40 [RP 21] WO2015/009545
- [RP 22] WO2015/019325

### Sumario de la invención

#### 45 Problema técnico

En la actualidad, no se ha encontrado ningún compuesto que tenga un efecto agonista de FPRL1 superior como agente profiláctico o terapéutico para diversos cuadros clínicos descritos anteriormente y que se pueda usar como un

50 producto farmacéutico suficientemente satisfactorio.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un compuesto que tenga un efecto agonista del FPRL1.

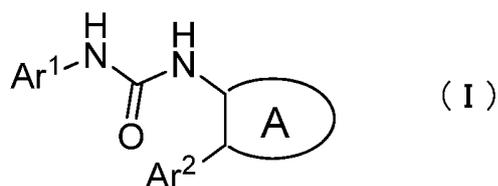
#### Solución al problema

55 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios exhaustivos y descubrieron que un compuesto de urea representado por la fórmula general (I) a continuación (este compuesto se puede denominar compuesto (I)) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un efecto agonista de FPRL1 superior y es suficientemente satisfactorio como producto farmacéutico, y por lo tanto la presente invención se ha completado.

60 En consecuencia, la presente invención es como sigue a continuación.

[1] Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

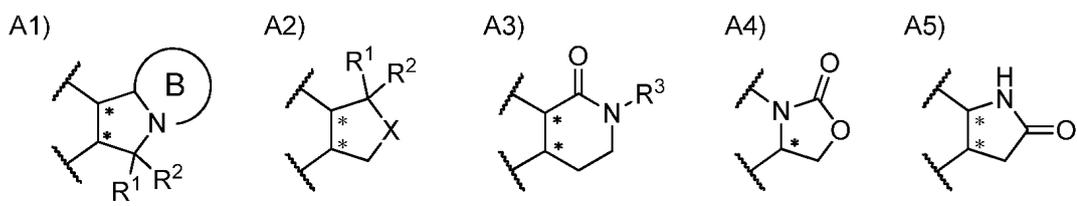
[Fórmula química 1]



en donde,

- 5 en la fórmula (I), Ar<sup>1</sup> es un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo heterociclilo aromático monocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes o un grupo heterociclilo aromático bicíclico que tiene 10 átomos y que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes;
- 10 Ar<sup>2</sup> es un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (a condición de que cuando A es A1, el grupo fenilo cuyo uno o más sustituyentes son solamente uno o más átomos de halógeno se excluya), un grupo heterociclilo aromático monocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes o un grupo heterociclilo aromático bicíclico que tiene 9 o 10 átomos y que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes;
- A es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes A1), A2), A3), A4) y A5):

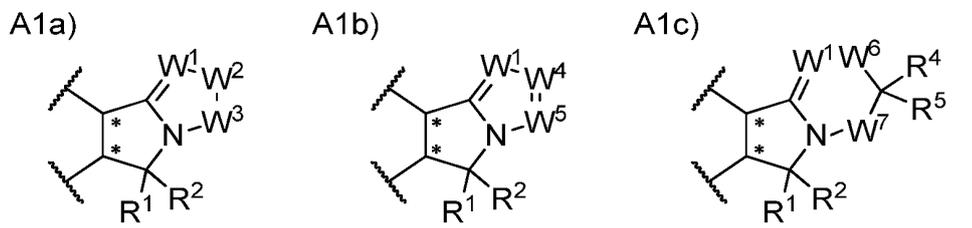
[Fórmula química 2]



- 15 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos un grupo alquileo C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>;
- 20 R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes;
- X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o SO<sub>2</sub>;
- B es un grupo heterociclilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes; y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

- 25 [2] El compuesto de acuerdo con [1] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I), A es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes A1a), A1b) y A1c):

[Fórmula química 3]

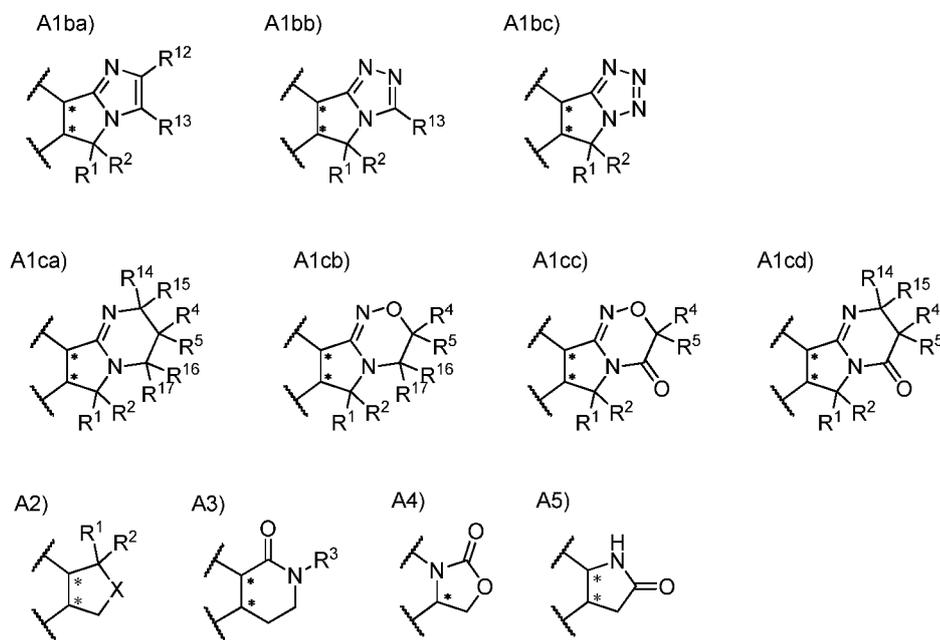


- 30 en donde W<sup>1</sup> es C-R<sup>6</sup> o un átomo de nitrógeno;
- W<sup>2</sup> es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> o N-R<sup>9</sup>;
- W<sup>3</sup> es CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> o C=O;
- W<sup>4</sup> es C-R<sup>12</sup> o un átomo de nitrógeno;
- W<sup>5</sup> es C-R<sup>13</sup> o un átomo de nitrógeno;
- 35 W<sup>6</sup> es CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, un átomo de oxígeno o C=O;
- W<sup>7</sup> es CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> o C=O;
- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> pueden formar juntos un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub> o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros; y R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un

5 grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alcoxycarbonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfino C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo heterociclo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, en donde cuando R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>12</sup> y/o R<sup>13</sup> son -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, R<sup>18</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, y R<sup>19</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> forman juntos un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros.

15 [3] El compuesto de acuerdo con [1] o [2] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I), A es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes A1ba), A1bb), A1bc), A1ca), A1cb), A1cc), A1cd), A2), A3), A4) y A5):

## [Fórmula química 4]



20 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> pueden formar juntos un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub> o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;

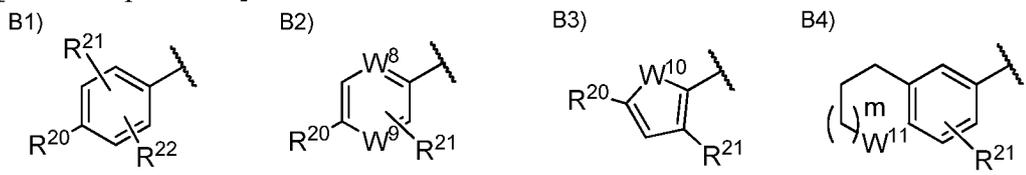
25 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alcoxycarbonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfino C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, en donde cuando R<sup>12</sup> y/o R<sup>13</sup> son -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, R<sup>18</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, y R<sup>19</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, o R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> forman juntos un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros; y

30 X es un átomo de oxígeno o SO<sub>2</sub>.

[4] El compuesto de urea de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [3] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I), A<sup>2</sup> es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes B1), B2), B3) y B4):

35

## [Fórmula química 5]



en donde uno de entre  $W^8$  y  $W^9$  es un átomo de nitrógeno y el otro es CH o un átomo de nitrógeno;

$W^{10}$  es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o N- $R^{22}$ ;

$W^{11}$  es C=O,  $CH_2$ ,  $CF_2$ , CHOH, N- $R^{23}$ , un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

$R^{20}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo halo-alcoxi  $C_1$  a  $C_6$  que tiene uno o más sustituyentes, un grupo acilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfanilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfinilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, en donde cuando  $R^{20}$  es -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>,  $R^{18}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo acilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o un grupo alquilsulfonilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, y  $R^{19}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o  $R^{18}$  y  $R^{19}$  forman juntos un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;

$R^{21}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes o un grupo alcoxi  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes;

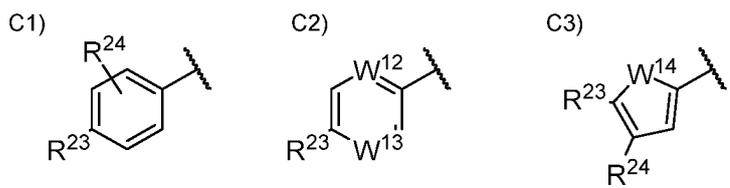
$R^{22}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes;

m es 0 o 1; y

a condición de que cuando Ar<sup>2</sup> es B1),  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  y  $R^{22}$  no sean una combinación de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno.

[5] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I), A<sup>1</sup> es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes C1), C2) y C3):

## [Fórmula química 6]



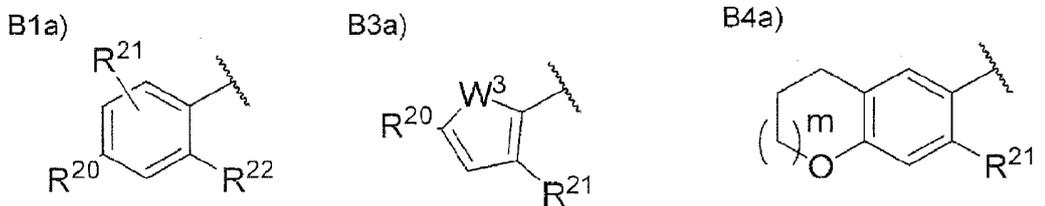
en donde uno de entre  $W^{12}$  y  $W^{13}$  es un átomo de nitrógeno y el otro es CH o un átomo de nitrógeno;

$W^{14}$  es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o N- $R^{22}$ ;

$R^{23}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo  $C_3$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo acilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alqueno  $C_2$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquino  $C_2$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alcoxycarbonilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfanilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfinilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo ariloxi que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, en donde cuando  $R^{23}$  es -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>,  $R^{18}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo acilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o un grupo alquilsulfonilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, y  $R^{19}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o  $R^{18}$  y  $R^{19}$  forman juntos un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros; y  $R^{24}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$ .

[6] El compuesto de urea de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [5] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I), A<sup>2</sup> es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes B1a), B3a) y B4a):

[Fórmula química 7]



5

en donde R<sup>20</sup> es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfinilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, en donde cuando R<sup>20</sup> es -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, R<sup>18</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, y R<sup>19</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, o R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> forman juntos un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;

10

R<sup>21</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;  
R<sup>22</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

m es 0 o 1; y

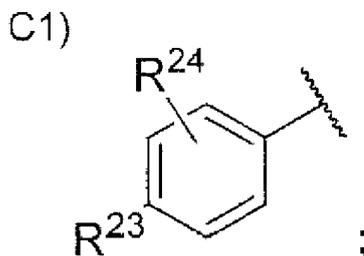
15

a condición de que cuando Ar<sup>2</sup> es B1a), R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> no sean una combinación de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno.

[7] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I), Ar<sup>1</sup> es C1):

20

[Fórmula química 8]



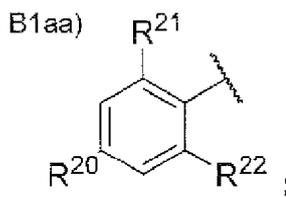
en donde R<sup>23</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>; y

25

R<sup>24</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo.

[8] El compuesto de urea de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [7] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I), Ar<sup>2</sup> es B1aa):

[Fórmula química 9]



30

en donde R<sup>20</sup> es un grupo ciano, un grupo etilo o un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>;

R<sup>21</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro; y

R<sup>22</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro.

35

[9] El compuesto de acuerdo con [1] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde

el compuesto representado por la fórmula (I) es ( $\pm$ )-*cis*-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-tetrahidrofuran-3-il]urea, ( $\pm$ )-*cis*-1-(3-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-tetrahidrofuran-3-il]urea, ( $\pm$ )-*cis*-1-(2-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-tetrahidrofuran-3-il]urea, ( $\pm$ )-*cis*-1-(2,4-difluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-tetrahidrofuran-3-il]urea, ( $\pm$ )-*cis*-1-(3,4-difluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-tetrahidrofuran-3-il]urea, ( $\pm$ )-*cis*-1-(4-cianofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-tetrahidrofuran-3-il]urea, ( $\pm$ )-*cis*-1-(5-clorotiofen-2-il)-3-[4-(4-metoxifenil)-tetrahidrofuran-3-il]urea, ( $\pm$ )-*cis*-1-[4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-tetrahidrofuran-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea, ( $\pm$ )-*trans*-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-tetrahidrofuran-3-il]urea, ( $\pm$ )-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]urea, ( $\pm$ )-*trans*-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopiperidin-3-il]urea, (+)-*cis*-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-tetrahidrofuran-3-il]urea, (+)-*cis*-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-tetrahidrofuran-3-il]urea, (+)-*cis*-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-il]urea, ( $\pm$ )-*cis*-1-[4-(4-clorofenil)-tetrahidrofuran-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea, ( $\pm$ )-*cis*-1-[4-(4-fluorofenil)-tetrahidrofuran-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea, ( $\pm$ )-*cis*-1-[4-(4-cianofenil)-tetrahidrofuran-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea, ( $\pm$ )-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxoxazolidin-3-il]urea, ( $\pm$ )-*trans*-1-(4-fluorofenil)-3-[3-(4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-2-il]urea, (-)-1-[(6R\*,7S\*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,1-c][1,2,4]triazol-7-il]-3-(4-fluorofenil)urea, (-)-1-[(6R\*,7S\*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-a]imidazol-7-il]-3-(4-fluorofenil)urea, (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(6R\*,7S\*)-6-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-d]tetrazol-7-il]urea, (-)-1-[(6R\*,7S\*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-d]tetrazol-7-il]-3-(4-fluorofenil)urea, (-)-1-[(6R\*,7S\*)-6-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-d]tetrazol-7-il]-3-(4-fluorofenil)urea, (-)-1-[(7R\*,8S\*)-7-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2,3,4,6,7,8-hexahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-8-il]-3-(4-fluorofenil)urea, 1-[(7R\*,8S\*)-7-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirrolol[2,1-c][1,2,4]oxadiazin-8-il]-3-(4-fluorofenil)urea, (-)-1-[(7R\*,8S\*)-7-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirrolol[2,1-c][1,2,4]oxadiazin-8-il]-3-(4-fluorofenil)urea, (-)-1-[(7R\*,8S\*)-7-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-8-il]-3-(4-fluorofenil)urea o 1-(4-fluorofenil)-3-[(7R\*,8S\*)-7-(4-metoxifenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirrolol[2,1-c][1,2,4]oxadiazin-8-il]urea.

[10] Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [9] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[12] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [9] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis y trastornos inmunitarios.

[14] Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [9] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis y trastornos inmunitarios.

40

### Efectos ventajosos de la invención

El compuesto (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo presentó una actividad agonista superior en, por ejemplo, una prueba de entrada de calcio en las células que sobreexpresan FPRL1. El compuesto (I) y las sales del mismo suprimieron fuertemente la infiltración neutrofílica inducida por lipopolisacáridos en los pulmones de los ratones. Además, el compuesto (I) y las sales del mismo tienen baja toxicidad y, por lo tanto, son seguros. Por tanto, el compuesto (I) de acuerdo con la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es útil como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis, trastornos inmunes y similares.

Además, el compuesto (I) según la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es altamente útil para el tratamiento, la prevención o la supresión de diversos cuadros clínicos asociados con el FPRL1 (tales como enfermedad de Behçet, síndrome de Sweet, lupus eritematoso sistémico (LES), granulomatosis de Wegener, infección con virus, diabetes, amputaciones, cánceres, infección bacteriana, lesiones externas físicas, trastornos físicos, incluida la exposición a la radiación, vasoconstricción, reacciones anafilácticas, reacciones alérgicas, rinitis, choques (endotóxicos, hemorrágicos, traumáticos, isquemia esplácnica y choques circulatorios), artritis reumatoide, gota, psoriasis, hiperplasia prostática benigna, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, lesiones cerebrales, enfermedades pulmonares, EPOC, COAD, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD), lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, bronquitis crónica, enfisema pulmonar, asma (asma alérgica y asma no alérgica), fibrosis quística pulmonar, nefropatía, glomerulopatías renales, colitis ulcerosa, EII, enfermedad de Crohn, periodontitis, dolores, enfermedad de Alzheimer, SIDA, glaucoma uveítico, conjuntivitis, síndrome de Sjögren y rinitis).

### 65 Descripción de las realizaciones

Se describirán los términos en la presente descripción.

La expresión "átomo de halógeno" como se usa en el presente documento significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. Preferentemente, el átomo de halógeno es un átomo de flúor o un átomo de cloro.

El grupo heterociclilo aromático monocíclico en la expresión "grupo heterociclilo aromático monocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes" como se usa en el presente documento significa un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros que contiene, en su anillo, de 1 a 4 átomos seleccionados entre átomos de azufre, oxígeno y nitrógeno. Ejemplos del grupo heterociclilo aromático monocíclico pueden incluir un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo azepinilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo y similares.

El grupo heterociclilo aromático bicíclico que tiene 9 o 10 átomos en la expresión "grupo heterociclilo aromático bicíclico que tiene 9 o 10 átomos y que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes" como se usa en el presente documento significa un grupo heterociclilo aromático bicíclico que tiene 9 o 10 átomos que contiene de 1 a 4 átomos seleccionados entre átomos de azufre, oxígeno y nitrógeno. Ejemplos del grupo heterociclilo aromático bicíclico que tiene 9 o 10 átomos pueden incluir un grupo benzofuranilo, un grupo isobenzofuranilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoisoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoisotiazolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzotiofenilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo tiazolopiridilo, un grupo oxazolopirazinilo, un grupo purinilo, un grupo quinolizínilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinolilo, un grupo ftalazinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo y similares.

El grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> en las expresiones "grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes" y "grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" como se usa en el presente documento significa un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> pueden incluir un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo isobutoxi, un grupo butoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo *terc*-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo hexiloxi y similares. Ejemplos preferidos pueden incluir un grupo metoxi y un grupo etoxi.

El grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> en las expresiones "grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes" y "grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes. Ejemplos del grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> pueden incluir un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo y similares.

El grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> en las expresiones "grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes" y "grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" como se usa en el presente documento significa un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico alifático lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> pueden incluir un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propanoilo, un grupo butanoilo, un grupo pentanoilo, un grupo hexanoilo y similares.

El grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> en las expresiones "grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes" y "grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilsulfanilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilsulfanilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> pueden incluir un grupo metilsulfanilo, un grupo etilsulfanilo, un grupo propilsulfanilo, un grupo iso-propilsulfanilo, un grupo butilsulfanilo, un grupo isobutilsulfanilo, un grupo sec-butilsulfanilo, un grupo *terc*-butilsulfanilo, un grupo ciclopropilsulfanilo, un grupo ciclobutilsulfanilo, un grupo ciclopentilsulfanilo y similares.

El grupo alquilsulfínilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> en las expresiones "grupo alquilsulfínilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes" y "grupo alquilsulfínilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilsulfínilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilsulfínilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilsulfínilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> pueden incluir un grupo metilsulfínilo, un grupo etilsulfínilo, un grupo propilsulfínilo, un grupo iso-propilsulfínilo, un grupo butilsulfínilo, un grupo isobutilsulfínilo, un grupo sec-butilsulfínilo, un grupo *terc*-butilsulfínilo, un grupo ciclopropilsulfínilo, un grupo ciclobutilsulfínilo, un grupo ciclopentilsulfínilo y similares.

El grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> en las expresiones "grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes" y "grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilsulfonilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> pueden incluir un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, un grupo isobutilsulfonilo, un grupo sec-butilsulfonilo, un grupo *terc*-butilsulfonilo, un grupo ciclopropilsulfonilo, un grupo ciclobutilsulfonilo, un grupo ciclopentilsulfonilo y similares.

El heterociclo en la expresión "heterociclo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes" como se usa en el presente documento significa un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 átomos seleccionados entre átomos de azufre, oxígeno y nitrógeno. Ejemplos del heterociclo pueden incluir: heterociclos aromáticos tales como un anillo de furano, un anillo de tiofeno, un anillo de pirrol, un anillo de azequina, un anillo de pirazol, un anillo de imidazol, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de tiazol, un anillo de isotiazol, un anillo de 1,2,3-oxadiazol, un anillo de triazol, un anillo de tetrazol, un anillo de tiadiazol, un anillo de pirano, un anillo de piridina, un anillo de piridazina, un anillo de pirimidina o un anillo de pirazina; heterociclos insaturados tales como un anillo de pirrolina, un anillo de imidazolina, un anillo de pirazolina, un anillo de dihidropirano, un anillo de dihidrotiopirano y una dihidropiridina; y heterociclos saturados tales como un anillo de morfolina, un anillo de tiomorfolina, un anillo de pirrolidina, un anillo de imidazolidina, un anillo de pirazolidina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina, un anillo de tetrahidrofurano y similares.

El "heterociclo" anterior puede condensarse con otro grupo cíclico. Ejemplos del heterociclo condensado con otro grupo cíclico pueden incluir un anillo de isobenzofurano, un anillo de benzoxazol, un anillo de bencisoxazol, un anillo de benzotiazol, un anillo de bencisotiazol, un anillo de benzofurano, un anillo de xanteno, un anillo de fenoxatiina, un anillo de indolizina, un anillo de isoindolizina, un anillo de indol, un anillo de indazol, un anillo de purina, un anillo de quinolizina, un anillo de isoquinolina, un anillo de quinolina, un anillo de ftalazina, un anillo de naftiridina, un anillo de quinoxalina, un anillo de quinazolina, un anillo de carbazol, un anillo de carbolina, un anillo de acridina y similares.

El grupo heterociclilo en la expresión "grupo heterociclilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes" como se usa en el presente documento significa un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 átomos seleccionados entre átomos de azufre, oxígeno y nitrógeno. Ejemplos del grupo heterociclilo pueden incluir: grupos heterociclilo aromáticos, tales como un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo azequinilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo y un grupo pirazinilo; grupos heterociclilo insaturados, tales como grupo pirrolinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo dihidropiranilo, un grupo dihidrotiopiranilo y un grupo dihidropiridilo; y grupos heterociclilo saturados, tales como un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo tetrahidrofuranoilo y similares.

El anterior "grupo heterociclilo" puede fusionarse con otro grupo cíclico. Ejemplos del grupo heterociclilo fusionado con otro grupo cíclico pueden incluir un grupo isobenzofuranilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoisoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoisotiazolilo, un grupo cromenilo, un grupo cromanonilo, un grupo xantenilo, un grupo fenoxatiinilo, un grupo indolizínilo, un grupo isoindolizínilo, un grupo indolilo, un grupo indazolilo, un grupo purinilo, un grupo quinolizínilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinolilo, un grupo ftalazinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo carbazolilo, un grupo carbolinilo, un grupo acridinilo, un grupo isoindolinilo y similares.

La expresión "grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros" como se usa en el presente documento significa un grupo heterocicloalquilo, monocíclico, bicíclico o tricíclico, no aromático el cual es un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre. Ejemplos del grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros pueden incluir un grupo azetidínilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo y similares.

El grupo cicloalquilo  $C_3$  a  $C_6$  en las expresiones "grupo cicloalquilo  $C_3$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes" y "grupo cicloalquilo  $C_3$  a  $C_6$ " como se usa en el presente documento significa un grupo hidrocarbonado alicíclico saturado monocíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo cicloalquilo  $C_3$  a  $C_6$  pueden incluir un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y similares.

El grupo alqueno  $C_2$  a  $C_6$  en las expresiones "grupo alqueno  $C_2$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes" y "grupo alqueno  $C_2$  a  $C_6$ " como se usa en el presente documento significa un grupo hidrocarbonado insaturado lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. Ejemplos del grupo alqueno  $C_2$  a  $C_6$  pueden incluir un grupo vinilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 3-propenilo, un grupo 1-buten-1-ilo, un grupo 1-buten-2-ilo, un grupo 1-buten-3-ilo, un grupo 1-buten-4-ilo, un grupo 2-buten-1-ilo, un grupo 2-buten-2-ilo, un grupo 1-penten-1-ilo, un grupo 1-penten-2-ilo, un grupo 1-penten-3-ilo, un grupo 2-penten-1-ilo, un grupo 2-penten-2-ilo, un grupo 2-penten-3-ilo, un grupo 1-hexen-1-ilo, un grupo 1-hexen-2-ilo, un grupo 1-hexen-3-ilo, un grupo 2-metil-1-propen-1-ilo y similares.

El "grupo alquinilo  $C_2$  a  $C_6$ " en la expresión "grupo alquinilo  $C_2$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes" como se usa en el presente documento significa un grupo hidrocarbonado insaturado lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace. Ejemplos del grupo alquinilo  $C_2$  a  $C_6$  pueden incluir un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 3-butinilo, un grupo 3-metil-1-propinilo, un grupo 1-etinil-2-propinilo, un grupo 2-metil-3-propinilo, un grupo 1-pentinilo, un grupo 1-hexinilo, un grupo 1,3-hexanodiinilo, un grupo 1,5-hexanodiinilo y similares.

- 5 El grupo alcoxycarbonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> en las expresiones "grupo alcoxycarbonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes" y "grupo alcoxycarbonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" como se usa en el presente documento significa un grupo alcoxycarbonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquiloalcoxycarbonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> pueden incluir un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo isobutoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo, un grupo sec-butoxycarbonilo, un grupo *terc*-butoxycarbonilo, un grupo pentiloxycarbonilo, un grupo hexiloxycarbonilo y similares. Ejemplos preferidos de los mismos pueden incluir un grupo metoxycarbonilo y un grupo *terc*-butoxycarbonilo.
- 10 El grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> en las expresiones "grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes" y "grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" como se usa en el presente documento significa un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno del mismo tipo o de diferentes tipos. Ejemplos del grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> pueden incluir un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 2-cloroetoxi, un grupo 2,2,-difluoroetoxi, un grupo 1,1-difluoroetoxi, un grupo 1,2-difluoroetoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi, un grupo 2,2,2-tricloroetoxi, un grupo 2,2-difluoropropoxi, un grupo 2-fluoropropoxi, un grupo 1-fluoropropoxi, un grupo 3,3-difluoropropoxi, un grupo 2,2-difluoropropoxi, un grupo 1,1-difluoropropoxi, un grupo 4-fluorobutoxi, un grupo 5-fluoropentoxi, un grupo 6-fluorohexiloxi y similares.
- 15 La expresión "grupo alquileo C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>" como se usa en el presente documento significa una cadena de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, divalente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquileo C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub> pueden incluir -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- y similares. Ejemplos preferidos de los mismos pueden incluir -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-.
- 20 La expresión "grupo alcoxi" como se usa en el presente documento significa un grupo alcoxi hidrocarbonado aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos del grupo ariloxi pueden incluir un grupo feniloxi, un grupo indeniloxi, un grupo naftiloxi, un grupo fenantreniloxi, un grupo antraceniloxi y similares.
- 25 La expresión "grupo alquilamino C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" como se usa en el presente documento significa un grupo amino en el que uno o dos átomos de hidrógeno en el grupo amino están sustituidos con grupos alquilo lineal o ramificado que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilamino C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> pueden incluir un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo butilamino, un grupo isobutilamino, un grupo sec-butilamino, un grupo *terc*-butilamino, un grupo pentilamino, un grupo isopentilamino, un grupo neopentilamino, un grupo 1-metilbutilamino, un grupo 2-metilbutilamino, un grupo 1,2-dimetilpropilamino, un grupo hexilamino, un grupo isohexilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo N-etil-N-metilamino, un grupo N-etil-N-propilamino y similares.
- 30 La expresión "grupo acilamino C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" como se usa en el presente documento significa un grupo amino sustituido con acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>. Ejemplos del grupo acilamino C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> pueden incluir un grupo formilamino, un grupo acetilamino, un grupo propanoilamino, un grupo butanoilamino, un grupo pentanoilamino, un grupo hexanoilamino y similares.
- 35 La expresión "grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub> pueden incluir un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un grupo isopropilo.
- 40 La expresión "grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>" como se usa en el presente documento significa un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub> pueden incluir un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi y un grupo isopropoxi.
- 45 Ejemplos de un "grupo cíclico hidrocarbonado aromático" como se usa en el presente documento pueden incluir un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 2-naftilo, un grupo azuleno, un grupo heptaleno, un grupo bifenilo, un grupo indaceno, un grupo acenaftilo, un grupo fluoreno, un grupo fenaleno, un grupo fenantreno, un grupo antraceno, un grupo benzocicloocteno y similares.
- 50 La expresión "grupo heterociclilo aromático" como se usa en el presente documento significa una estructura cíclica aromática que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. Ejemplos del grupo heterociclilo aromático pueden incluir un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo azepepino, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo y similares. El anterior "grupo heterociclilo" puede fusionarse con otro grupo cíclico. Ejemplos de un grupo heterociclilo de este tipo pueden incluir un grupo isobenzofuranilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoisoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoisotiazolilo, un grupo cromenilo, un grupo cromanonilo, un grupo xantenilo, un grupo fenoxatiinilo, un grupo indolizínilo, un grupo isoindolizínilo, un grupo indolilo, un grupo indazolilo, un grupo purínilo, un grupo quinolinilino, un grupo isoquinolilo, un grupo quinolilo, un grupo ftalazinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo carbazolilo, un grupo carbolinilo, un grupo acridinilo, un grupo isoindolinilo y similares.
- 55
- 60
- 65

En el "grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes", el "grupo heterociclilo aromático monocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes", "grupo heterociclilo aromático bicíclico que tiene 10 átomos y que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes", "heterociclo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes" y el "grupo heterociclilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes", el uno o más sustituyentes son átomos de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxi, grupos alcoxicarbonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo formilo, grupos acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupos alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupos alquilamino C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupos alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupos cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, grupos heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, grupos cíclicos de hidrocarburo aromático que tienen opcionalmente un átomo de halógeno, grupos heterociclilo aromáticos, grupos acilamino C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupos cicloalquilcarbonilamino C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, grupos heterocicloalquilcarbonilamino de 3 a 10 miembros, grupos carbonilamino cíclicos hidrocarbonados aromáticos o grupos carbonilamino heterociclilo aromáticos.

En el "grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes", el "grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes", el "grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes", el "grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes", el "grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes", el "grupo cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes", el "grupo alqueno C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes" y el "grupo alcoxicarbonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes", el uno o más sustituyentes son átomos de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxi, grupos alcoxicarbonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo formilo, grupos acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupos alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupos alquilamino C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupos alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupos cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, grupos heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, grupos cíclicos de hidrocarburo aromático que tienen opcionalmente un átomo de halógeno, grupos heterociclilo aromáticos, grupos alquilcarbonilamino C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupos cicloalquilcarbonilamino C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, grupos heterocicloalquilcarbonilamino de 3 a 10 miembros, grupos carbonilamino cíclicos hidrocarbonados aromáticos o grupos carbonilamino heterocíclicos aromáticos.

En lo sucesivo en el presente documento, la presente realización se describirá con más detalle.

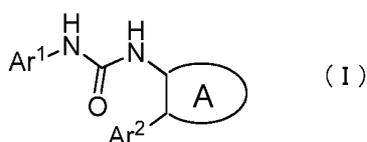
A continuación, pueden omitirse las descripciones de las definiciones de grupos funcionales incluidas en las fórmulas generales, y en su lugar pueden citarse las definiciones ya descritas. Las definiciones citadas se refieren a definiciones en la descripción de la siguiente realización.

En cuanto a las definiciones de grupos funcionales incluidos en las fórmulas generales, la definición de un símbolo es común a las fórmulas generales que contienen este símbolo, a menos que se mencione otra cosa.

La presente realización se refiere a un compuesto de urea representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 10]



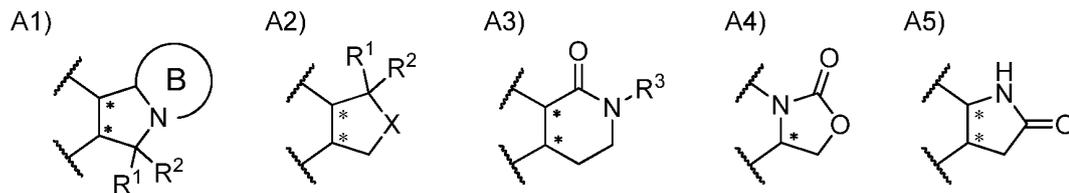
en donde,

en la fórmula (I), Ar<sup>1</sup> es un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo heterociclilo aromático monocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes o un grupo heterociclilo aromático bicíclico que tiene 10 átomos y que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes;

Ar<sup>2</sup> es un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (a condición de que cuando A es Al, el grupo fenilo cuyo uno o más sustituyentes son solamente uno o más átomos de halógeno se excluya), un grupo heterociclilo aromático monocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes o un grupo heterociclilo aromático bicíclico que tiene 9 o 10 átomos y que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes;

A es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes A1), A2), A3), A4) y A5):

[Fórmula química 11]



en donde  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o  $R^1$  y  $R^2$  forman juntos un grupo alquileo  $C_2$  a  $C_6$ ;

5  $R^3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes;

X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o  $SO_2$ ;

B es un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes; y

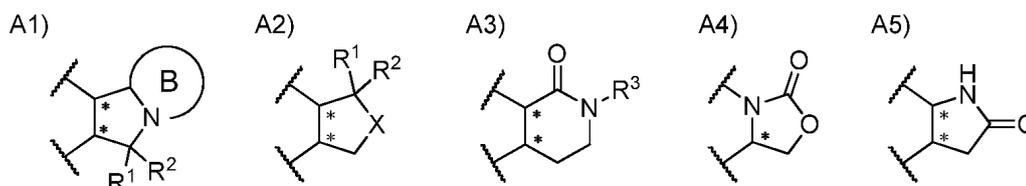
cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

10 El término "independientemente" significa que al menos dos sustituyentes presentes pueden ser iguales o diferentes.

En el compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, los sustituyentes preferidos son los siguientes.

15 A es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes A1), A2), A3), A4) y A5).

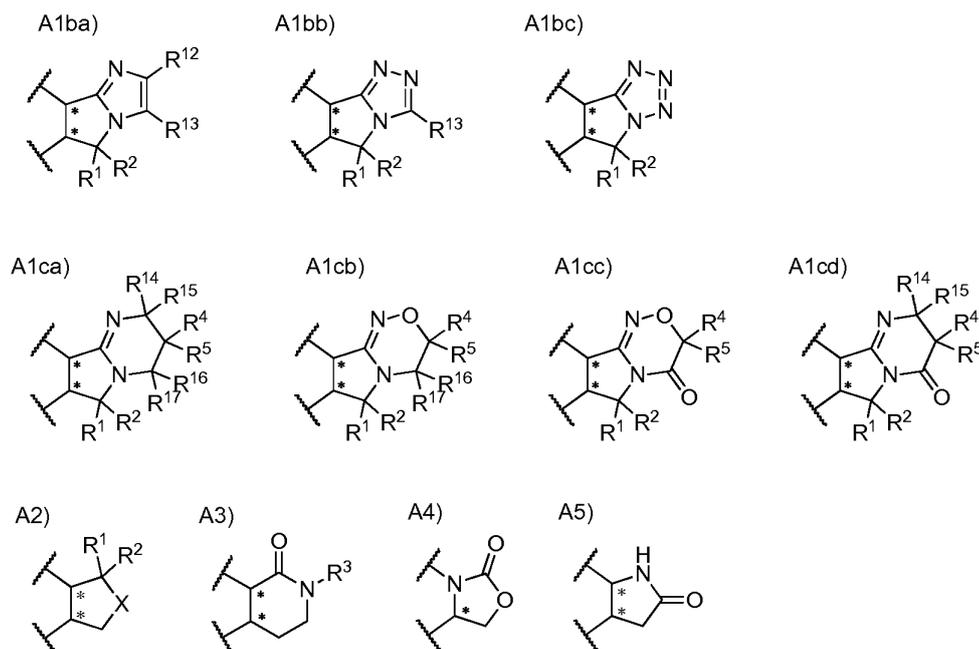
[Fórmula química 12]



Preferentemente, A es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes A1ba), A1bb), A1bc),

20 A1ca), A1cb), A1cc), A1cd), A2), A3), A4) y A5).

[Fórmula química 13]



en donde  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o  $R^1$  y  $R^2$  forman juntos un grupo alquileo  $C_2$  a  $C_6$ .

25

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes. R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> pueden formar juntos un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub> o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros.

- 5 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alcóxicarbonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfinilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo heterocícilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, en donde cuando R<sup>12</sup> y/o R<sup>13</sup> son -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, R<sup>18</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, y R<sup>19</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> forman juntos un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros.

X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o SO<sub>2</sub>.

Preferentemente, R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>.

Preferentemente, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>.

- 20 Preferentemente, R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>.

Preferentemente, R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>.

Preferentemente, R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>.

Preferentemente, R<sup>14</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>.

Preferentemente, R<sup>15</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>.

- 25 Preferentemente, R<sup>16</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>.

Preferentemente, R<sup>17</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>.

Preferentemente, R<sup>12</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfinilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>.

- 30 Cuando R<sup>12</sup> es -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, preferentemente R<sup>18</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o un grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, y R<sup>19</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, o R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> forman juntos un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo o un grupo morfolinilo.

Más preferentemente, R<sup>12</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o un grupo alquilsulfinilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>.

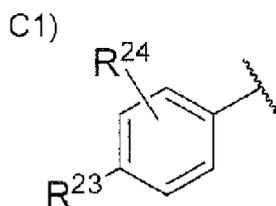
- 40 Preferentemente, R<sup>13</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfinilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>.

Cuando R<sup>13</sup> es -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, preferentemente R<sup>18</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o un grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, y R<sup>19</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, o R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> forman juntos un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo o un grupo morfolinilo.

- 50 Más preferentemente, R<sup>13</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o un grupo alquilsulfinilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>.

- 55 Más preferentemente, Ar<sup>1</sup> es el siguiente C1).

[Fórmula química 14]

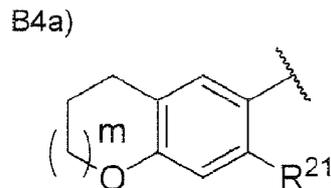
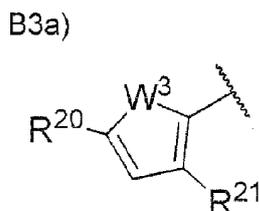
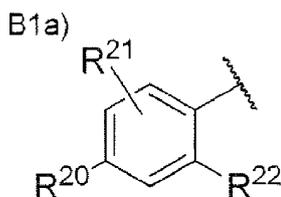


Preferentemente, R<sup>23</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>.

5 Preferentemente, R<sup>24</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo.

Más preferentemente, Ar<sup>2</sup> es los siguientes B1a), B3a) o B4a).

[Fórmula química 15]



10 Preferentemente, R<sup>20</sup> es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, en donde cuando R<sup>20</sup> es -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, R<sup>18</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, y R<sup>19</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, o R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> forman juntos un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y en particular preferentemente R<sup>20</sup> es un grupo ciano, un grupo etilo o un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>.

15 Preferentemente, R<sup>21</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y en particular preferentemente R<sup>21</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro.

20 Preferentemente, R<sup>22</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y en particular preferentemente R<sup>22</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro.

25 Preferentemente, m es 0.

A condición de que cuando Ar<sup>2</sup> es B1a), R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> no sean una combinación de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno.

Ejemplos preferidos del compuesto de la presente realización pueden incluir los siguientes compuestos:

30 (±)-*cis*-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahydrofuran-3-il]urea, (±)-*cis*-1-(3-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahydrofuran-3-il]urea, (±)-*cis*-1-(2-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahydrofuran-3-il]urea, (±)-*cis*-1-(2,4-difluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahydrofuran-3-il]urea, (±)-*cis*-1-(3,4-difluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahydrofuran-3-il]urea, (±)-*cis*-1-(4-cianofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahydrofuran-3-il]urea, (±)-*cis*-1-(5-clorotiofen-2-il)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahydrofuran-3-il]urea, (±)-*cis*-1-[4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)tetrahydrofuran-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,

35 (±)-*trans*-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahydrofuran-3-il]urea, (±)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-1,1-dioxidotetrahydrotiofen-3-il]urea, (±)-*trans*-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopiperidin-3-il]urea, (+)-*cis*-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahydrofuran-3-il]urea, (+)-*cis*-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahydrofuran-3-il]urea, (+)-*cis*-1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetiltetrahydrofuran-3-il]urea, (±)-*cis*-1-[4-(4-clorofenil)tetrahydrofuran-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea, (±)-*cis*-1-[4-(4-fluorofenil)tetrahydrofuran-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea, (±)-*cis*-1-[4-(4-cianofenil)tetrahydrofuran-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea, (±)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxooxazolidin-3-il]urea, (±)-*trans*-1-(4-fluorofenil)-3-[3-(4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-2-il]urea, (-)-1-[(6R\*,7S\*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,1-c][1,2,4]triazol-7-il]-3-(4-fluorofenil)urea, (-)-1-[(6R\*,7S\*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-a]imidazol-7-il]-3-(4-fluorofenil)urea, (-)-1-[(6R\*,7S\*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-d]tetrazol-7-il]urea, (-)-1-[(6R\*,7S\*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-d]tetrazol-7-il]-3-(4-fluorofenil)urea, (-)-1-[(6R\*,7S\*)-6-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-d]tetrazol-7-il]-3-(4-fluorofenil)urea, (-)-1-[(7R\*,8S\*)-7-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2,3,4,6,7,8-hexahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-8-il]-3-(4-fluorofenil)urea, 1-[(7R\*,8S\*)-7-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirrolol[2,1-c][1,2,4]oxadiazin-8-il]-3-(4-fluorofenil)urea, (-)-1-[(7R\*,8S\*)-7-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirrolol[2,1-c][1,2,4]oxadiazin-8-il]-3-(4-fluorofenil)urea, (-)-1-[(7R\*,8S\*)-7-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-8-il]-3-(4-fluorofenil)urea o

55 1-(4-fluorofenil)-3-[(7R\*,8S\*)-7-(4-metoxifenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirrolol[2,1-c][1,2,4]oxadiazin-8-il]urea.

Si es necesario, el compuesto (I) de la presente realización puede convertirse en una sal farmacológicamente aceptable de acuerdo con un método habitual. La sal farmacológicamente aceptable significa una sal con una base o ácido no tóxico farmacológicamente aceptable (por ejemplo, una base inorgánica u orgánica o un ácido inorgánico u orgánico).

Ejemplos de la sal obtenida a partir de una base no tóxica farmacológicamente aceptable pueden incluir: sales con bases inorgánicas, tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio y similares; y sales con bases orgánicas, tales como piperidina, morfina, pirrolidina, arginina, lisina y similares.

Ejemplos de la sal obtenida a partir de un ácido no tóxico farmacológicamente aceptable pueden incluir: sales de adición de ácido con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y similares; y sales de adición de ácido con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido palmítico y similares.

El compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede estar presente como un hidrato o un solvato. Cualquier hidrato y solvato formados a partir del derivado de urea representado por la fórmula general (I) anterior, incluyendo cualquiera de los compuestos preferidos específicamente descritos anteriormente o una sal de los mismos se incluyen en el alcance de la presente invención. Ejemplos del disolvente que pueden formar el solvato, pueden incluir metanol, etanol, 2-propanol, acetona, acetato de etilo, diclorometano, diisopropil éter y similares.

El compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede ser un racemato y también incluye sus sustancias ópticamente activas, estereoisómeros e isómeros rotacionales.

Cuando el compuesto (I) de la presente realización es uno de sus isómeros ópticos que tiene uno o más átomos de carbono asimétricos, la configuración de cada átomo de carbono asimétrico en el compuesto (I) de la presente realización puede ser una cualquiera de entre la configuración R y la configuración S. Cualquiera de los isómeros ópticos está incluido en la presente invención, y una mezcla de estos isómeros ópticos también está incluida en la presente invención. Una mezcla de sustancias ópticamente activas puede ser un racemato formado por cantidades iguales de los isómeros ópticos, y este racemato también se incluye en el alcance de la presente invención. Cuando el compuesto (I) de la presente realización es un racemato sólido o cristalino, los racematos, mezcla racémica y solución de sólidos racémicos se incluyen en el alcance de la presente invención.

Cuando el compuesto (I) de la presente realización incluye isómeros geométricos, se incluyen todos los isómeros geométricos en la presente invención.

Cuando el compuesto (I) de la presente realización incluye tautómeros, se incluyen todos los tautómeros en la presente invención.

Las sales farmacológicamente aceptables del compuesto (I) incluyen tautómeros de protones del mismo.

El compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede ser un compuesto marcado con un isótopo (por ejemplo,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$  y similares). Tal compuesto también se incluye en la presente invención.

El compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede ser un compuesto sustituido con deuterio en el cual  $^1\text{H}$  está sustituido con  $^2\text{H(D)}$ . Tal compuesto también se incluye en la presente invención.

El término "efecto agonista de FPRL1" en la presente realización significa actividad agonista obtenida por la acción sobre el receptor de tipo péptido de formilo 1 (FPRL1).

El compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo presenta una actividad agonista superior en, por ejemplo, una prueba de entrada de calcio en las células que sobreexpresan FPRL1. Por tanto, puede entenderse que el compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es útil como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis, trastornos inmunes y similares.

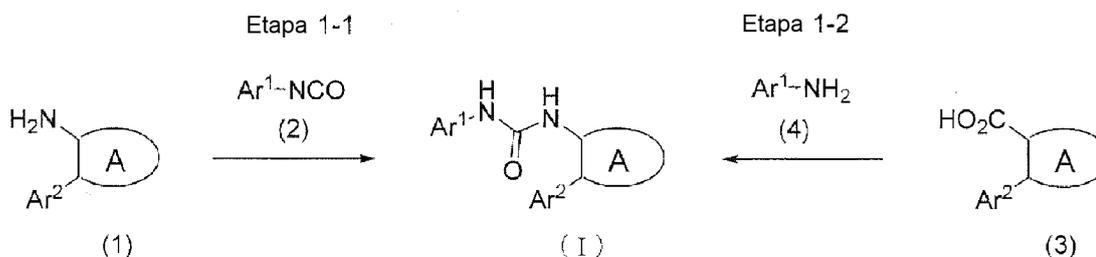
#### Método de producción del compuesto (I) de la presente realización

El compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo pueden producirse, por ejemplo, de acuerdo con procesos que se describen en los siguientes esquemas 1 a 17, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Síntesis del Compuesto (I)

5 El compuesto (I) de la presente realización puede producirse de acuerdo con métodos que se describen en el Esquema 1, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Esquema 1  
[Fórmula química 16]



10 En las fórmulas anteriores, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> y A son como se han descrito anteriormente.

Etapa 1-1

15 Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (1) con el Compuesto (2) para producir el Compuesto (I). El Compuesto (I) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (1) con el Compuesto (2) en un disolvente en presencia o en ausencia de una base. La cantidad del Compuesto (2) usado es aproximadamente 0,5 - 10 equivalentes molares, preferentemente aproximadamente 1 - 2 equivalentes molares, por 1 mol de Compuesto (1).

20 La reacción anterior generalmente se realiza en un disolvente que no afecta negativamente a la reacción, y los ejemplos del disolvente usado pueden incluir diclorometano, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, metanol, agua, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de litio, hidruro sódico e hidruro potásico; un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico e hidróxido potásico; un hidrogenocarbonato, tal como hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; un carbonato, tal como carbonato sódico y carbonato potásico; una sal de ácido orgánico, tal como acetato sódico; una amina terciaria, tal como trimetilamina, trietilamina y N-metilmorfolina; una amina aromática, tal como piridina, picolina y N,N-dimetilanilina; y similares. La cantidad de la base usada es en general aproximadamente 1 - 100 equivalentes molares, preferentemente aproximadamente 1 - 5 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a -20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente a aproximadamente 0 °C a 50 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente aproximadamente de 10 minutos a 48 horas.

El Compuesto (1) usado en esta etapa puede producirse de acuerdo con métodos que se describen a continuación en detalle, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

35 Además, el Compuesto (2) usado en esta etapa puede estar disponible en el mercado o puede producirse de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 1-2

40 Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (3) con el Compuesto (4) para producir el Compuesto (I). El Compuesto (I) puede producirse, por ejemplo, permitiendo que la difenilfosforil azida (DPPA) y similares actúen sobre el Compuesto (3) en un disolvente en presencia o en ausencia de una base y después haciendo reaccionar el Compuesto (4) con el producto obtenido.

45 La reacción anterior generalmente se realiza en un disolvente que no afecta negativamente a la reacción, y los ejemplos del disolvente usado pueden incluir benceno, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dioxano, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir trimetilamina, trietilamina, N-metilmorfolina y similares. La cantidad de la base usada es en general aproximadamente 0,5 - 100 equivalentes molares, preferentemente aproximadamente 1 - 5 equivalentes molares por 1 mol del compuesto. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a -10 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente a 20 °C a 120 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 10 minutos a 3 días.

El Compuesto (3) usado en esta etapa puede producirse de acuerdo con métodos que se describen a continuación en detalle, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

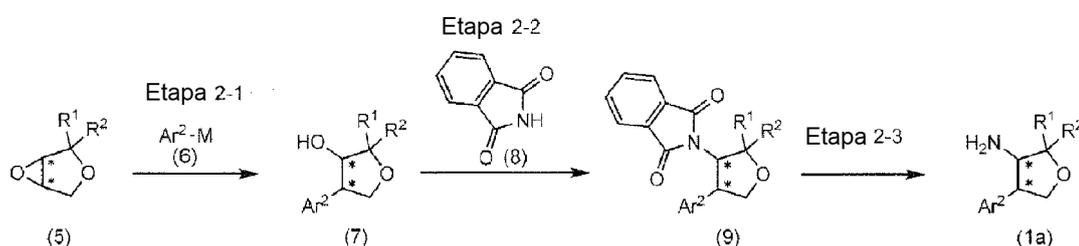
Además, el Compuesto (4) usado en esta etapa puede estar disponible en el mercado o puede producirse de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

### Síntesis del Compuesto (1a)

El Compuesto (1) de la presente realización en donde A es un compuesto de la siguiente fórmula (1a) (este compuesto puede denominarse en lo sucesivo en el presente documento Compuesto (1a)) puede producirse, por ejemplo, a partir del Compuesto (5) de acuerdo con los métodos que se describen en el Esquema 2, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

### Esquema 2

[Fórmula química 17]



En las fórmulas anteriores,  $Ar^2$ ,  $R^1$  y  $R^2$  son como se han descrito anteriormente, M es Li o MgBr, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

### Etapa 2-1

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (5) y el Compuesto (6) para producir el Compuesto (7). El Compuesto (7) puede producirse, por ejemplo, permitiendo que el Compuesto (5) reaccione con el Compuesto (6) en un disolvente en presencia de un ácido de Lewis o una sal de metal. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir tetrahidrofurano, éter dietílico, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos del ácido de Lewis usado pueden incluir trifluoruro de boro y similares. Ejemplos de la sal de metal usada pueden incluir yoduro de cobre y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días. Además, el Compuesto (5) y el Compuesto (6) usados en esta etapa pueden estar disponibles en el mercado o pueden producirse de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

### Etapa 2-2

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (7) con el Compuesto (8) para producir el Compuesto (9). El Compuesto (9) puede producirse, por ejemplo, permitiendo que el Compuesto (7) reaccione con el Compuesto (8) en un disolvente en presencia de un reactivo usado en la reacción de Mitsunobu. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir tetrahidrofurano y similares. Ejemplos del reactivo usado en la reacción de Mitsunobu pueden incluir azodicarboxilato de dietilo, bis(2-metoxietil)azodicarboxilato, trifenilfosfina, tributilfosfina y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

### Etapa 2-3

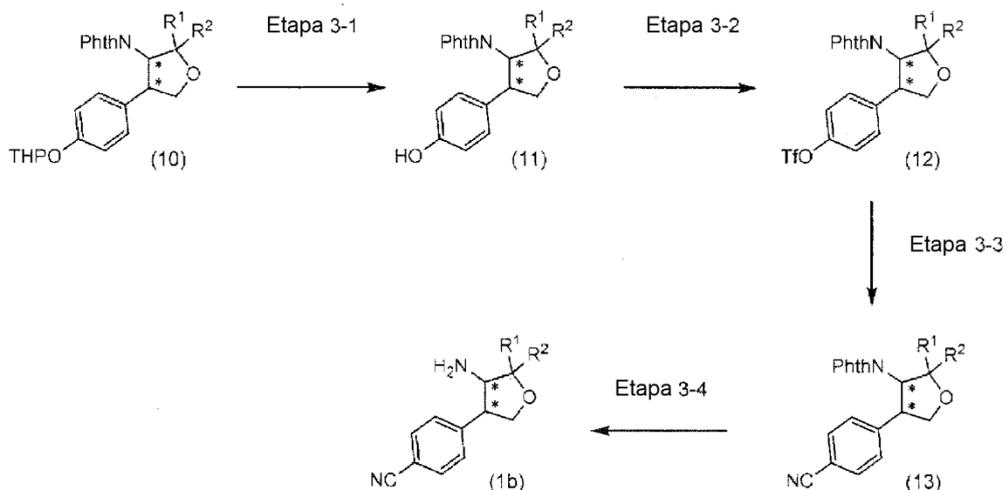
Esta etapa es una etapa de desproteger el grupo ftaloilo en el Compuesto (9) para producir el Compuesto (1a). El Compuesto (1a) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (9) en un disolvente con un compuesto que tiene un grupo amino, un ácido o una base. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir agua, metanol, etanol, diclorometano, tetrahidrofurano, ácido acético y similares. Ejemplos del compuesto que tiene un grupo amino usado pueden incluir hidrazina, metilamina y similares. Ejemplos del ácido usado pueden incluir cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir hidróxido sódico y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Síntesis del Compuesto (1b)

El Compuesto (1) de la presente realización que es un compuesto de la siguiente fórmula (1b) (este compuesto puede denominarse en lo sucesivo en el presente documento Compuesto (1b)) puede producirse, por ejemplo, a partir del Compuesto (10) de acuerdo con los métodos que se describen en el Esquema 3, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

## Esquema 3

[Fórmula química 18]



En las fórmulas anteriores, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

15 Etapa 3-1

Esta etapa es una etapa de desproteger el grupo THP en el Compuesto (10) para producir el Compuesto (11). El Compuesto (11) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (10) en un disolvente en presencia de un ácido. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, diclorometano, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos del ácido usado pueden incluir ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

El Compuesto (10) usado en esta etapa puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 2-1 y la Etapa 2-2 en el Esquema 2, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

30 Etapa 3-2

Esta etapa es una etapa de trifluorometanosulfonilar el grupo hidroxilo en el Compuesto (11) para producir el Compuesto (12). El Compuesto (12) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (11) y un agente de trifluorometanosulfonación en un disolvente en presencia de una base. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir diclorometano, 1,2-dicloroetano, piridina, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, acetonitrilo, éter dietílico, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos del agente de trifluorometanosulfonación usado pueden incluir N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida), anhídrido trifluorometanosulfónico y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir carbonato potásico, carbonato sódico, hidruro sódico, fosfato potásico, N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, 2,6-lutidina y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de -20 °C a 30 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

45 Etapa 3-3

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (13) a partir del Compuesto (12). El Compuesto (13) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (12) y cianuro de cinc ( $Zn(CN)_2$ ) en un disolvente en presencia de un reactivo de paladio como catalizador. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir 1,4-dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos del reactivo de paladio usado pueden incluir tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) ( $Pd(PPh_3)_4$ ) y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente a 60 °C a 100 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

10 Etapa 3-4

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (1b) a partir del Compuesto (13). El Compuesto (1b) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 2-3 en el Esquema 2, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

15

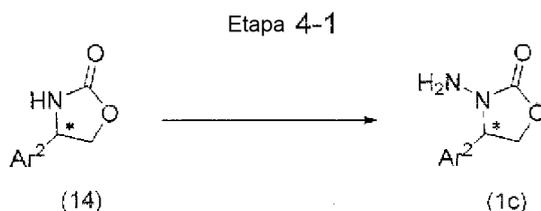
Síntesis del Compuesto (1c)

El Compuesto (1) de la presente realización cuando A es un compuesto de la siguiente fórmula (1c) (este compuesto puede denominarse en lo sucesivo en el presente documento Compuesto (1c)) puede producirse, por ejemplo, a partir del Compuesto (14) de acuerdo con los métodos que se describen en el Esquema 4, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

20

Esquema 4

[Fórmula química 19]



25 En las fórmulas anteriores,  $Ar^2$  es como se ha descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

Etapa 4-1

30 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (1c) a partir del Compuesto (14). El Compuesto (1c) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (14) en un disolvente con O-(4-nitrobenzoil)hidroxilamina en presencia de una base. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir 1,4-dioxano y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir hidruro sódico (NaH) y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 50 °C a 70 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

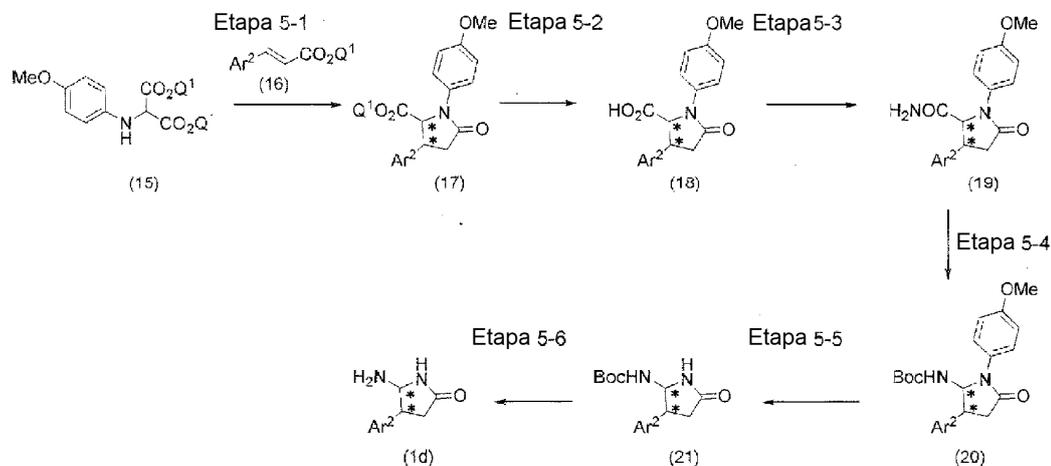
35

Síntesis del Compuesto (1d)

40 El Compuesto (1) de la presente realización cuando A es un compuesto de la siguiente fórmula (1d) (este compuesto puede denominarse en lo sucesivo en el presente documento Compuesto (1d)) puede producirse, por ejemplo, a partir del Compuesto (15) de acuerdo con los métodos que se describen en el Esquema 5, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

## Esquema 5

[Fórmula química 20]



En las fórmulas anteriores, Ar<sup>2</sup> es como se ha descrito anteriormente, Q<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

5

Etapa 5-1

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (15) con el Compuesto (16) para producir el Compuesto (17). El Compuesto (17) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (15) en un disolvente con el Compuesto (16) en presencia de una base. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir metanol, etanol y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir metóxido sódico, etóxido sódico y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 70 °C a 90 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

15

Además, el Compuesto (15) y el Compuesto (16) usados en esta etapa pueden estar disponibles en el mercado o pueden producirse de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 5-2

20

Esta etapa es una etapa de hidrolizar la parte éster en el Compuesto (17) para producir el Compuesto (18). El Compuesto (18) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (17) en un disolvente en presencia de una base. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir agua, metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, tetrahidrofurano, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 10 °C a 70 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

30

Etapa 5-3

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (18) con amoníaco acuoso para producir el Compuesto (19). El Compuesto (19) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (18) con amoníaco acuoso en presencia de un agente de condensación. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir N,N-dimetilformamida, diclorometano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos del agente de condensación usado pueden incluir 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida (EDCI), diciclohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y similares. Además, según sea necesario, pueden usarse N,N-dimetilaminopiridina, piridina, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y similares como un acelerador de reacción. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C.

40

Etapa 5-4

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (20) a partir del Compuesto (19). El Compuesto (20) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (19) en t-butanol con piridina y

45

(bis(trifluoroacetoxi)yodo)benceno. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 0 °C a 100 °C y se realiza preferentemente de 70 °C a 90 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 3 días.

#### Etapa 5-5

5 Esta etapa es una etapa de escindir el grupo metoxifenilo en el Compuesto (20) para producir el Compuesto (21). El Compuesto (21) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (20) en un disolvente con nitrato de amonio y cerio (IV). Ejemplos del disolvente usado pueden incluir acetonitrilo y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente a -10 °C a 10 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

#### Etapa 5-6

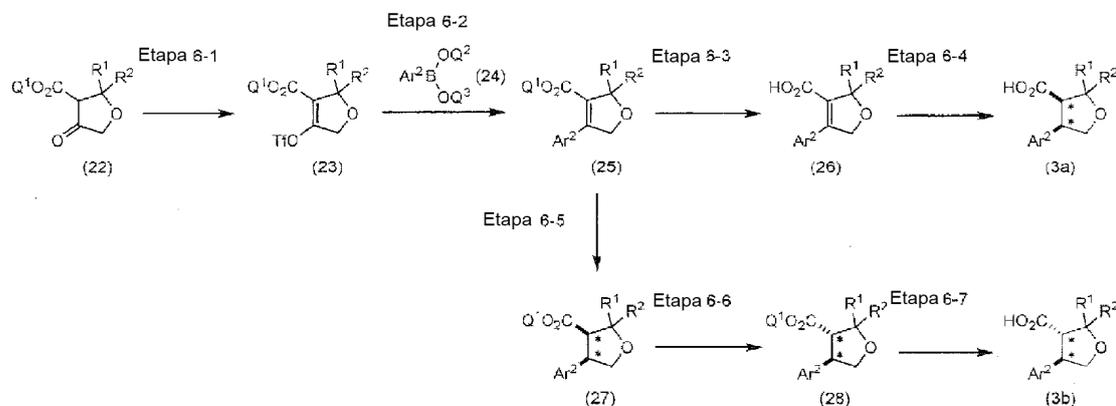
15 Esta etapa es una etapa de desproteger el grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc) en el Compuesto (21) para producir el Compuesto (1d). El Compuesto (1d) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (21) en un disolvente con un ácido tal como ácido trifluorótico (TFA), cloruro de hidrógeno o similares. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir diclorometano, dioxano, acetato de etilo, metanol, agua, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 60 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

#### Síntesis de los Compuestos (3a, 3b)

25 El Compuesto (3) de la presente realización cuando A es compuestos de las siguientes fórmulas (3a, 3b) (este compuesto puede denominarse en lo sucesivo en el presente documento Compuestos (3a, 3b)) puede producirse, por ejemplo, a partir del Compuesto (22) de acuerdo con los métodos que se describen en el Esquema 6, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

### Esquema 6

#### [Fórmula química 21]



30 En las fórmulas anteriores, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y Q<sup>1</sup> son como se han descrito anteriormente; Q<sup>2</sup> y Q<sup>3</sup> son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (que pueden formar juntos un anillo); y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

#### Etapa 6-1

35 Esta etapa es una etapa de trifluorometanosulfonilar el Compuesto (22) para producir el Compuesto (23). El Compuesto (23) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (22) y un agente de trifluorometanosulfonación en un disolvente en presencia de una base. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir diclorometano, 1,2-dicloroetano, piridina, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, acetonitrilo, éter dietílico, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos del agente de trifluorometanosulfonación usado pueden incluir N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida), anhídrido trifluorometanosulfónico y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir carbonato potásico, hidruro sódico, hidruro sódico, fosfato potásico, N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, 2,6-lutidina y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de -20 °C a 30 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días. Además, el Compuesto (22) usado en esta etapa puede estar disponible

en el mercado o puede producirse de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

#### Etapa 6-2

5 Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (23) y el Compuesto (24) para producir el Compuesto (25). El Compuesto (25) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (23) y el Compuesto (24) en un disolvente en presencia de un reactivo de paladio catalítico y una base. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, etanol, propanol, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, agua, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos del catalizador de paladio usado pueden incluir tetraquis(trifenilfosfina)paladio y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, 2,4,6-trimetil piridina y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 50 °C a la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días. Además, el Compuesto (24) usado en esta etapa puede estar disponible en el mercado o puede producirse de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

#### Etapa 6-3

20 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (26) a partir del Compuesto (25). El Compuesto (26) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 5-2 en el Esquema 5, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

#### Etapa 6-4

25 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (3a) a partir del Compuesto (26). El Compuesto (3a) puede producirse, por ejemplo, hidrogenando Compuesto (26) en un disolvente en presencia de un catalizador tal como paladio carbono al 10 % (10 % Pd-C). Ejemplos del disolvente usado pueden incluir metanol, etanol, diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 10 °C a 40 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

#### Etapa 6-5

30 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (27) a partir del Compuesto (25). El Compuesto (27) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 6-4 en el Esquema 6, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

#### Etapa 6-6

35 Esta etapa es una etapa de isomerizar el Compuesto (27) para producir el Compuesto (28). El Compuesto (28) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (27) en un disolvente en presencia de una base. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir metano y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir metóxido sódico y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 40 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

#### Etapa 6-7

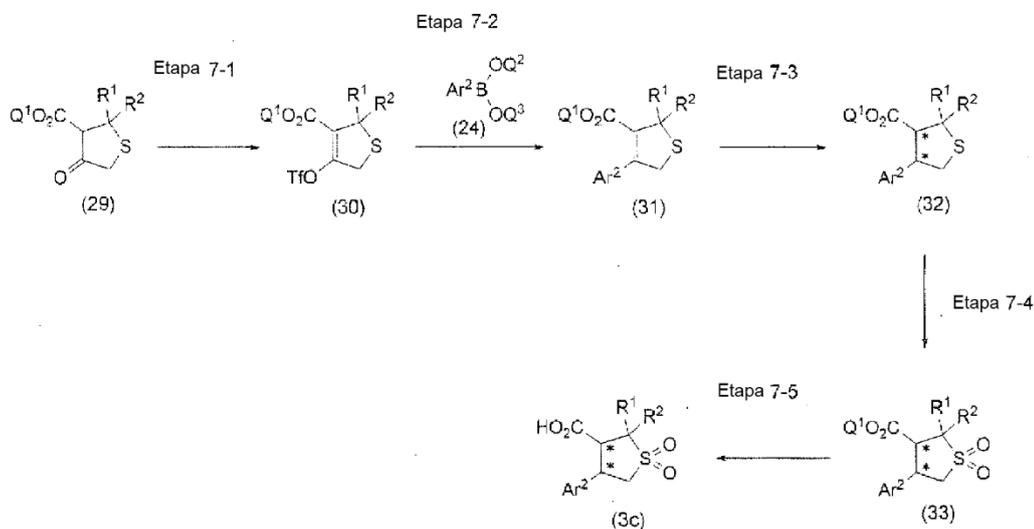
40 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (3b) a partir del Compuesto (28). El Compuesto (3b) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 5-2 en el Esquema 5, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

#### Síntesis del Compuesto (3c)

45 El Compuesto (3) de la presente realización cuando A es un compuesto de la siguiente fórmula (3c) (este compuesto puede denominarse en lo sucesivo en el presente documento Compuesto (3c)) puede producirse, por ejemplo, a partir del Compuesto (29) de acuerdo con los métodos que se describen en el Esquema 7, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

## Esquema 7

[Fórmula química 22]



En las fórmulas anteriores,  $Ar^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$  y  $Q^3$  son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

5

Etapa 7-1

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (30) a partir del Compuesto (29). El Compuesto (30) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 6-1 en el Esquema 6, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

10

Etapa 7-2

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (30) y el Compuesto (24) para producir el Compuesto (31). El Compuesto (31) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 6-2 en el Esquema 6, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

15

Etapa 7-3

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (32) a partir del Compuesto (31). El Compuesto (32) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 6-5 en el Esquema 6, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

20

Etapa 7-4

Esta etapa es una etapa de oxidar el Compuesto (32) para producir el Compuesto (33). El Compuesto (33) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (32) en un disolvente con un oxidante. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir diclorometano, acetonitrilo, agua, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos del oxidante usado pueden incluir ácido meta-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a  $30\text{ }^\circ\text{C}$ . El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

25

30

Etapa 7-5

Esta etapa es una etapa de hidrolizar el resto éster del Compuesto (33) para producir el Compuesto (3c). El Compuesto (3c) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 5-2 en el Esquema 5, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

35

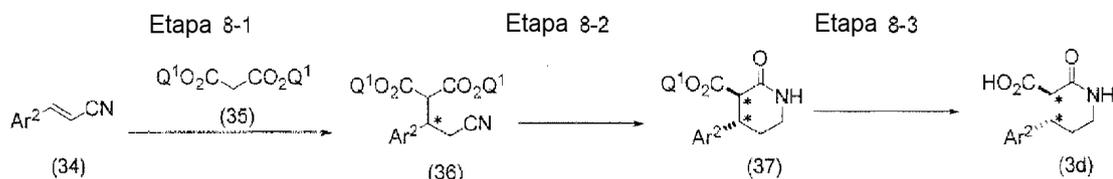
40 Síntesis del Compuesto (3d)

El Compuesto (3) de la presente realización cuando A es un compuesto de la siguiente fórmula (3d) (este compuesto puede denominarse en lo sucesivo en el presente documento Compuesto (3d)) puede producirse, por ejemplo, a partir del Compuesto (34) de acuerdo con los métodos que se describen en el Esquema 8, métodos similares a los mismos,

métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Esquema 8

[Fórmula química 23]



- 5 En las fórmulas anteriores, Ar<sup>2</sup> y Q<sup>1</sup> son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

Etapa 8-1

- 10 Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (34) y el Compuesto (35) para producir el Compuesto (36). El Compuesto (36) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (34) con el Compuesto (35) en un disolvente en presencia de una base. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir metanol, benceno, tolueno, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir metóxido sódico y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 70 °C a 90 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

- Además, el Compuesto (34) y el Compuesto (35) usados en esta etapa pueden estar disponibles en el mercado o pueden producirse de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 8-2

- 25 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (37) a partir del Compuesto (36). El Compuesto (37) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (36) en un disolvente con borohidruro sódico (NaBH<sub>4</sub>) en presencia de hexahidrato de cloruro de níquel(II) (NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O). Ejemplos del disolvente usado pueden incluir metanol, etanol, tetrahidrofurano, metil *tert*-butil éter y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a -30 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 80 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Etapa 8-3

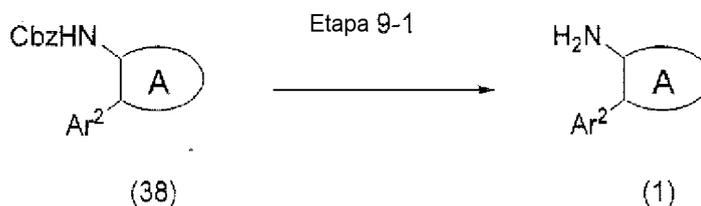
- 35 Esta etapa es una etapa de hidrolizar el resto éster del Compuesto (37) para producir el Compuesto (3d). El Compuesto (3d) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 5-2 en el Esquema 5, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Síntesis del Compuesto (1)

- 40 El compuesto (1) puede producirse, por ejemplo, a partir del Compuesto (38) de acuerdo con los métodos que se describen en el Esquema 9, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Esquema 9

[Fórmula química 24]



En las fórmulas anteriores, Ar<sup>2</sup> y A son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

## 5 Etapa 9-1

Esta etapa es una etapa de desproteger el grupo benciloxicarbonilo (Cbz) en el Compuesto (38) para producir el Compuesto (1). El Compuesto (1) puede producirse, por ejemplo, hidrogenando Compuesto (38) en un disolvente en presencia de un catalizador tal como paladio carbono al 10 % (10 % Pd-C). Ejemplos del disolvente usado pueden incluir metanol, etanol, diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

15

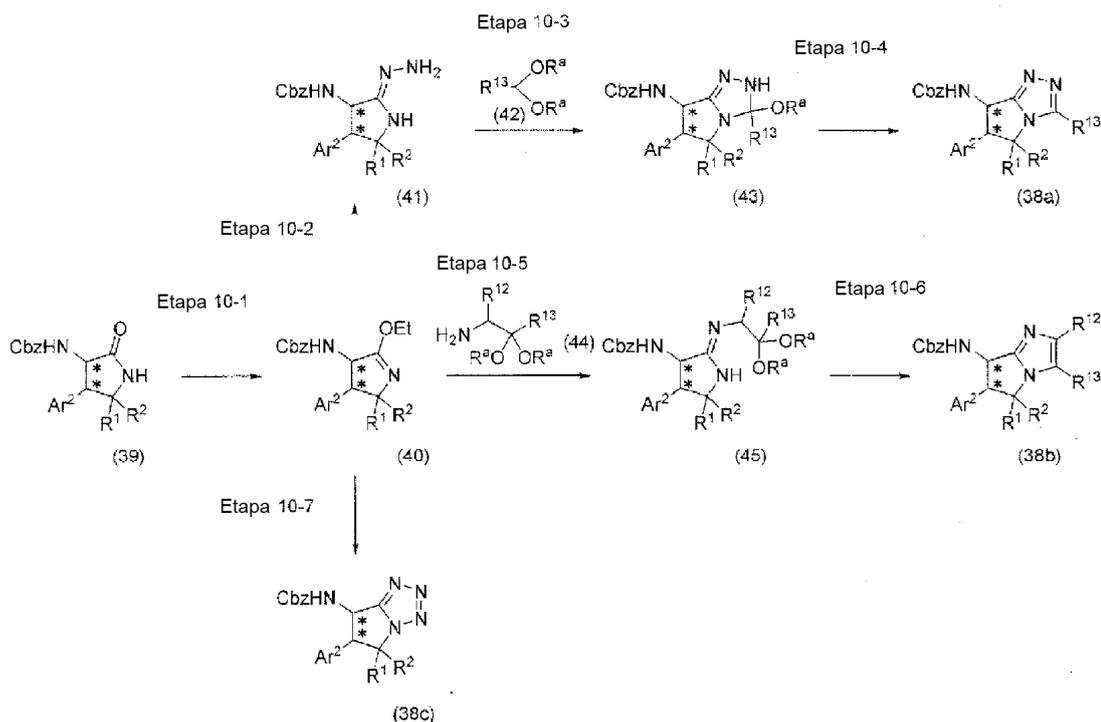
## Síntesis de los Compuestos (38a), 38b, 38c)

El Compuesto (38) de la presente realización cuando A es un compuesto de las siguientes fórmulas (38a, 38b, 38c) (este compuesto puede denominarse en lo sucesivo en el presente documento Compuestos (38a, 38b, 38c)) puede producirse, por ejemplo, a partir del Compuesto (39) de acuerdo con los métodos que se describen en el Esquema 10, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

20

## Esquema 10

[Fórmula química 25]



25 En las fórmulas anteriores, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son como se han descrito anteriormente; R<sup>a</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

## Etapa 10-1

30 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (40) a partir del Compuesto (39). El Compuesto (40) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (39) en un disolvente con hexafluorofosfato de trietiloxonio (Et<sub>3</sub>OPF<sub>6</sub>). Ejemplos del disolvente usado pueden incluir diclorometano y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 3 días.

35

## Etapa 10-2

5 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (41) a partir del Compuesto (40). El Compuesto (41) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (40) en un disolvente con monohidrato de hidrazina en presencia o ausencia de cloruro de amonio. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir etanol y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 3 días.

#### Etapa 10-3

10 Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (41) y el Compuesto (42) para producir el Compuesto (43). El Compuesto (43) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (41) en un disolvente con el Compuesto (42). Además, el Compuesto (42) usado en esta etapa puede estar disponible en el mercado o puede producirse de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir etanol y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 60 °C a 90 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 3 días.

#### Etapa 10-4

20 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (38a) a partir del Compuesto (43). El Compuesto (38a) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (43) en un disolvente con un ácido. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir tolueno y similares. Ejemplos del ácido usado pueden incluir cloruro de hidrógeno, ácido p-toluenosulfónico, y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 80 °C a 110 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 3 días.

#### Etapa 10-5

30 Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (40) y el Compuesto (44) para producir el Compuesto (45). El Compuesto (45) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (40) en un disolvente con el Compuesto (44) en presencia o ausencia de un ácido o una base. Además, el Compuesto (44) puede estar disponible en el mercado o puede producirse de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir metanol, etanol, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dioxano, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos del ácido usado pueden incluir cloruro de hidrógeno, cloruro de amonio y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir trimetilamina, trietilamina, N-metilmorfolina y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 10 minutos a 3 días.

#### Etapa 10-6

45 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (38b) a partir del Compuesto (45). El Compuesto (38b) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (45) en un disolvente con un ácido. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir agua y similares. Ejemplos del ácido usado pueden incluir cloruro de hidrógeno y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 70 °C a 90 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 3 días.

#### Etapa 10-7

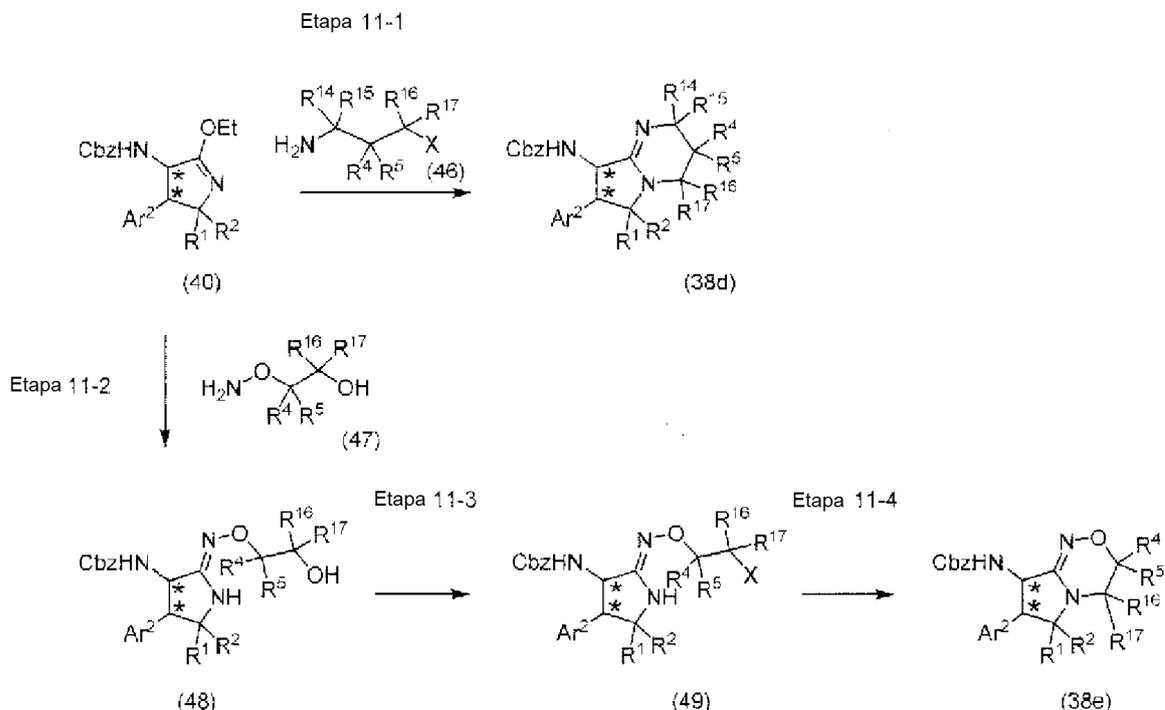
50 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (38c) a partir del Compuesto (40). El Compuesto (38c) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (40) en un disolvente con azida sódica en presencia de ácido acético. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir ácido acético y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 50 °C a 70 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 3 días.

#### Síntesis de los Compuestos (38d, 38e)

60 El Compuesto (38) de la presente realización cuando A es compuestos de las siguientes fórmulas (38d, 38e) (estos compuestos pueden denominarse en lo sucesivo en el presente documento Compuestos (38d, 38e) puede producirse, por ejemplo, a partir del Compuesto (40) de acuerdo con los métodos que se describen en el Esquema 11, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

## Esquema 11

## [Fórmula química 26]



En las fórmulas anteriores, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son como se han descrito anteriormente; X es un grupo saliente tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y similares, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

Etapa 11-1

- Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (40) y el Compuesto (46) para producir el Compuesto (38d). El Compuesto (38d) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (40) en un disolvente con el Compuesto (46) en presencia o ausencia de cloruro de amonio y después haciendo reaccionar el producto obtenido en presencia de carbonato potásico. el Compuesto (46) puede estar disponible en el mercado o puede producirse de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir etanol y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 10 °C a 40 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Etapa 11-2

- Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (40) y el Compuesto (47) para producir el Compuesto (48). el Compuesto (47) puede estar disponible en el mercado o puede producirse de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos. El Compuesto (48) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 10-5 en el Esquema 10, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 11-3

- Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (49) a partir del Compuesto (48). El Compuesto (49) en donde X es un átomo de yodo puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (48) en un disolvente con yodo en presencia de imidazol, trifenilfosfina. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 10 °C a 40 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Etapa 11-4

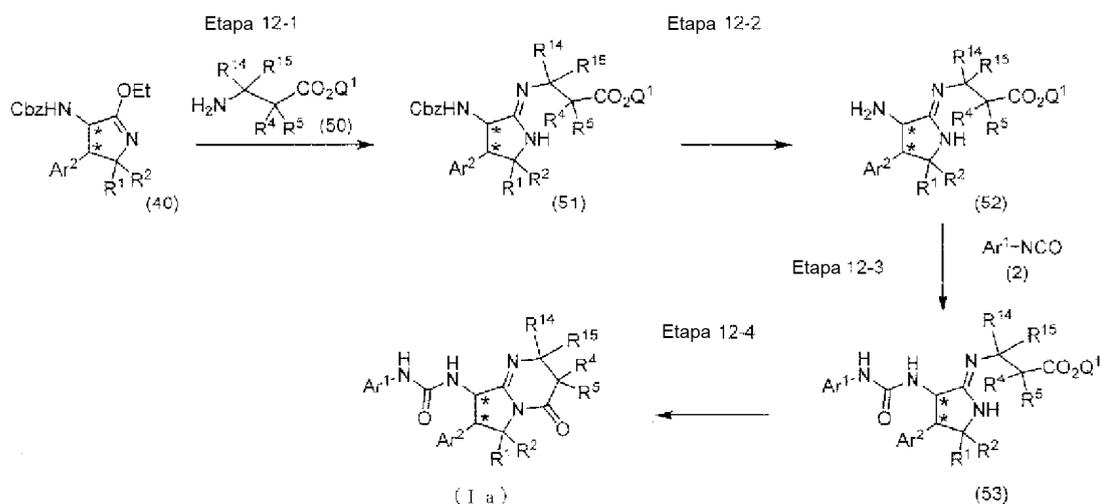
Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (38e) a partir del Compuesto (49). El Compuesto (38e) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (49) en un disolvente con una base. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir N,N-dimetilformamida y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir *terc*-butóxido potásico y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 3 días.

#### Síntesis del Compuesto (Ia)

10 El Compuesto (I) de la presente realización cuando A es un compuesto de la siguiente fórmula (Ia) (este compuesto puede denominarse en lo sucesivo en el presente documento Compuesto (Ia)) puede producirse, por ejemplo, a partir del Compuesto (40) de acuerdo con los métodos que se describen en el Esquema 12, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

#### Esquema 12

[Fórmula química 27]



15 En las fórmulas anteriores, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y Q<sup>1</sup> son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

#### 20 Etapa 12-1

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (40) y el Compuesto (50) para producir el Compuesto (51). el Compuesto (50) puede estar disponible en el mercado o puede producirse de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos. El Compuesto (51) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 10-5 en el Esquema 10, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

#### 30 Etapa 12-2

Esta etapa es una etapa de desproteger el grupo Cbz en el Compuesto (51) para producir el Compuesto (52). El Compuesto (52) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en el Esquema 9, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

#### 35 Etapa 12-3

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (52) y el Compuesto (2) para producir el Compuesto (53). El Compuesto (53) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 1-1 en el Esquema 1, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

#### 40 Etapa 12-4

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (Ia) a partir del Compuesto (53). El Compuesto (Ia) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (53) en un disolvente con una base. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir N,N-dimetilformamida y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir carbonato potásico, carbonato de cesio, y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 0 °C a la

temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 3 días.

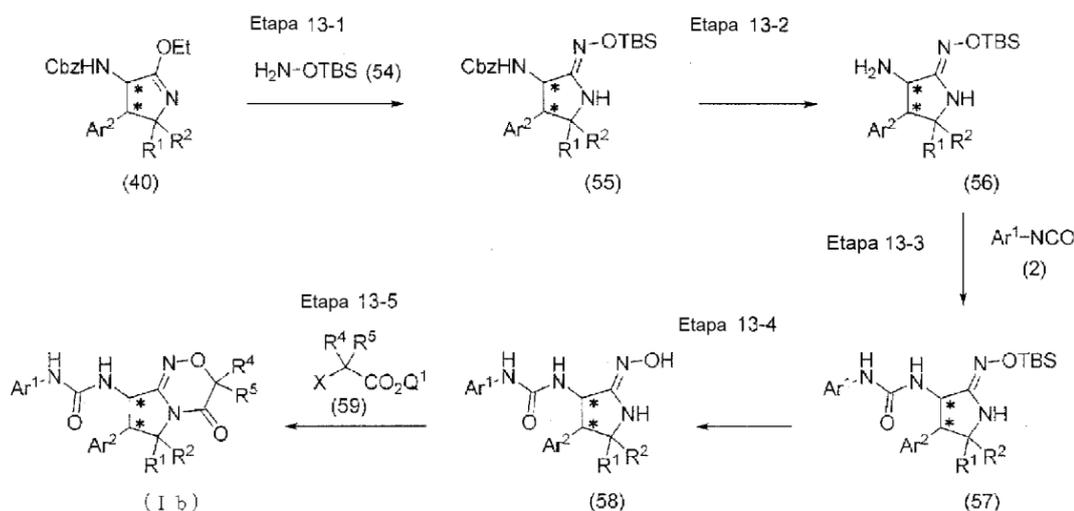
### Síntesis del Compuesto (Ib)

5 El Compuesto (I) de la presente realización cuando A es un compuesto de la siguiente fórmula (Ib) (este compuesto puede denominarse en lo sucesivo en el presente documento Compuesto (Ib)) puede producirse, por ejemplo, a partir del Compuesto (40) de acuerdo con los métodos que se describen en el Esquema 13, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

10

### Esquema 13

[Fórmula química 28]



En las fórmulas anteriores, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Q<sup>1</sup> y X son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

15

#### Etapa 13-1

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (40) y el Compuesto (54) para producir el Compuesto (55). el Compuesto (54) puede estar disponible en el mercado o puede producirse de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos. El Compuesto (55) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 10-5 en el Esquema 10, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

20

#### Etapa 13-2

25

Esta etapa es una etapa de desproteger el grupo Cbz en el Compuesto (55) para producir el Compuesto (56). El Compuesto (56) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en el Esquema 9, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

30

#### Etapa 13-3

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (56) y el Compuesto (2) para producir el Compuesto (57). El Compuesto (57) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 1-1 en el Esquema 1, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

35

#### Etapa 13-4

Esta etapa es una etapa de desproteger el grupo *tert*-butildimetilsililo (TBS) en el Compuesto (57) para producir el Compuesto (58). El Compuesto (58) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (57) en un disolvente mixto de agua-dioxano con un ácido tal como ácido trifluoroacético (TFA) y cloruro de hidrógeno. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a -20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

40

Etapa 13-5

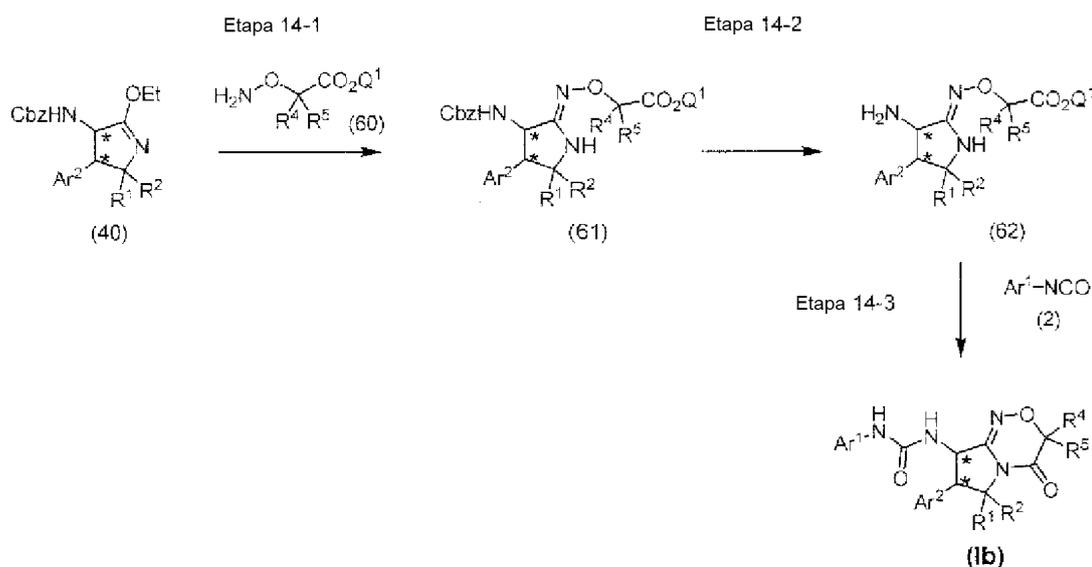
- Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (58) y el Compuesto (59) para producir el Compuesto (Ib).
- 5 El Compuesto (Ib) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (58) en un disolvente con el Compuesto (59) en presencia de una base. el Compuesto (59) puede estar disponible en el mercado o puede producirse de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir N,N-dimetilformamida y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir carbonato potásico, carbonato de cesio, y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 0 °C
- 10 a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Síntesis del Compuesto (Ib)

- 15 El Compuesto (Ib) puede producirse, por ejemplo, a partir del Compuesto (40) de acuerdo con los métodos que se describen en el Esquema 14, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

## Esquema 14

[Fórmula química 29]



- 20 En las fórmulas anteriores, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y Q<sup>1</sup> son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

Etapa 14-1

- 25 Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (40) y el Compuesto (60) para producir el Compuesto (61). el Compuesto (60) puede estar disponible en el mercado o puede producirse de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos. El Compuesto (61) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 10-5 en el Esquema 10, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras
- 30 publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 14-2

- 35 Esta etapa es una etapa de desproteger el grupo Cbz en el Compuesto (61) para producir el Compuesto (62). El Compuesto (62) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en el Esquema 9, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 14-3

- 40 Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (62) y el Compuesto (2) y ciclarlos de forma simultánea

intramolecularmente para producir el Compuesto (Ib). El Compuesto (Ib) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 1-1 en el Esquema 1, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

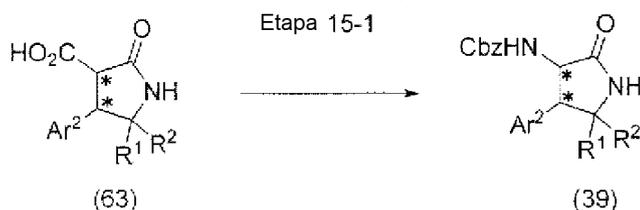
#### 5 Síntesis del Compuesto (39)

El compuesto (39) puede producirse, por ejemplo, a partir del Compuesto (63) de acuerdo con los métodos que se describen en el Esquema 15, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

10

Esquema 15

[Fórmula química 30]



En las fórmulas anteriores, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

15

#### Etapa 15-1

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (39) a partir del Compuesto (63). El Compuesto (39) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (63) en un disolvente con difenilfosforil azida (DPPA) o similares en presencia o en ausencia de una base y después haciendo reaccionar el producto obtenido con alcohol bencílico. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir benceno, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dioxano, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir trimetilamina, trietilamina, N-metilmorfolina y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a 10 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente a 20 °C a 120 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

20

25

#### Síntesis del Compuesto (63a)

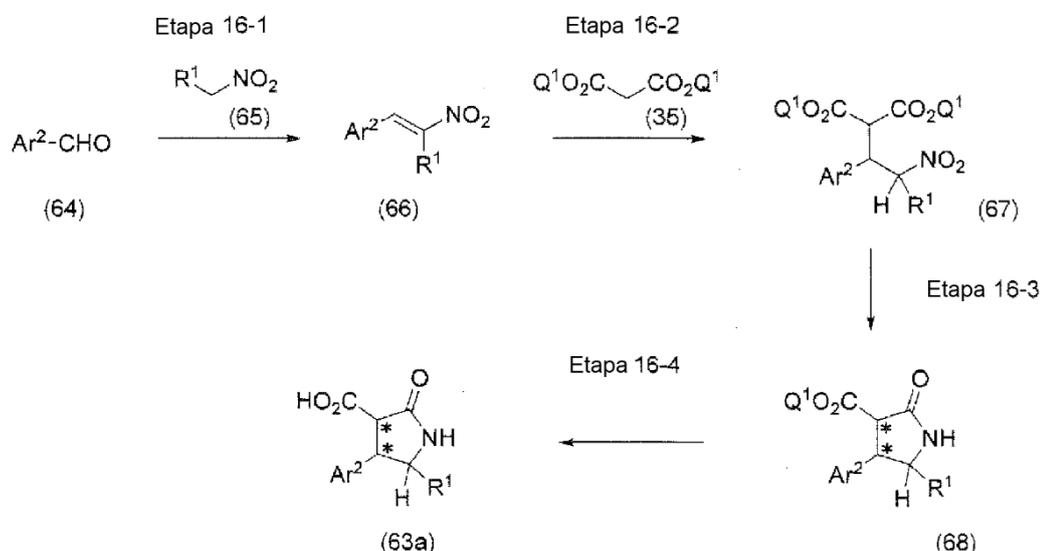
Entre el Compuesto (63) de la presente realización, el Compuesto (63a) en donde R<sup>2</sup> es H puede producirse, por ejemplo, a partir del Compuesto (64) de acuerdo con los métodos que se describen en el Esquema 16, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

30

35

## Esquema 16

[Fórmula química 31]



En las fórmulas anteriores, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> y Q<sup>1</sup> son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

5

Etapa 16-1

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (64) y el Compuesto (65) para producir el Compuesto (66). El Compuesto (64) y el Compuesto (65) pueden estar disponibles en el mercado o pueden producirse de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos. El Compuesto (66) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (64) en formiato de 2-hidroxi-etil amonio (2-HEAF) con el Compuesto (65). La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

10

15

Etapa 16-2

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (66) y el Compuesto (35) para producir el Compuesto (67). El Compuesto (67) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (66) en un disolvente con el Compuesto (35) en presencia de un catalizador. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir benceno, tolueno, tetrahidrofurano, éter metílico de t-butilo, acetonitrilo, metanol, etanol, acetato de etilo y similares. Ejemplos del catalizador pueden incluir bis[(S,S)-N,N'-dibencilciclohexano-1,2-diamina]bromuro de níquel (II), bis[(R,R)-N,N'-dibencilciclohexano-1,2-diamina]bromuro de níquel (II), bis[N,N'-dibencilciclohexano-1,2-diamina]bromuro de (±)-níquel (II), 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((1S,2S)-2-(dimetilamino)ciclohexil)tiourea, 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclohexil)tiourea y similares, que pueden prepararse de acuerdo con un método descrito en las Referencias no de patentes. La cantidad del catalizador es generalmente de 0,001 - 0,2 equivalentes molares por 1 mol del Compuesto (66). La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 7 días.

20

25

30

Etapa 16-3

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (68) a partir del Compuesto (67). El Compuesto (68) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (67) en un disolvente con borohidruro sódico (NaBH<sub>4</sub>) en presencia de hexahidrato de cloruro de níquel(II) (NiCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O). Ejemplos del disolvente usado pueden incluir metanol, etanol, tetrahidrofurano, metil t-butil éter y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente a 0 °C a 80 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

35

40

Etapa 16-4

Esta etapa es una etapa de hidrolizar el resto éster del Compuesto (68) para producir el Compuesto (63a). El

Compuesto (63a) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 5-2 en el Esquema 5, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

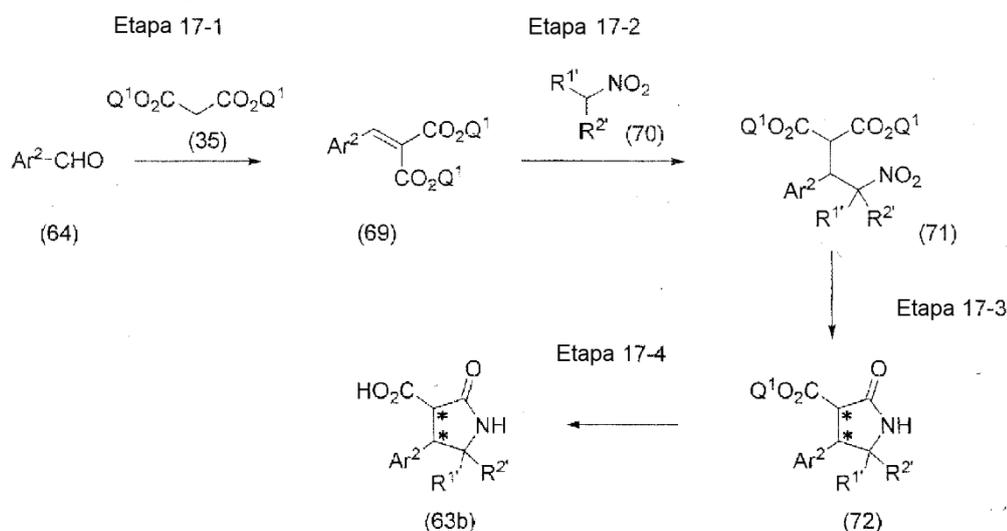
#### Síntesis del Compuesto (63b)

El Compuesto (63) en donde  $R^1$  y  $R^2$  no son H (este compuesto puede denominarse en lo sucesivo en el presente documento Compuesto (63b)) puede producirse, por ejemplo, a partir del Compuesto (64) de acuerdo con los métodos que se describen en el Esquema 17, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

10

#### Esquema 17

[Fórmula química 32]



En las fórmulas anteriores,  $Ar^2$  y  $Q^1$  son como se han descrito anteriormente,  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o  $R^1$  y  $R^2$  forman juntos un grupo alquileo  $C_2$  a  $C_6$ , y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

15

#### Etapa 17-1

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (64) y el Compuesto (35) para producir el Compuesto (69). El Compuesto (69) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (64) en un disolvente con el Compuesto (35) en presencia de una base. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir benceno, tolueno, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir trietilamina, N-metilmorfolina, piperidina, piridina, acetato de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de  $70\text{ }^\circ\text{C}$  a  $110\text{ }^\circ\text{C}$ . El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

20

25

#### Etapa 17-2

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (69) y el Compuesto (70) para producir el Compuesto (71). El Compuesto (71) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (69) en un disolvente con el Compuesto (70) en presencia de una base. Ejemplos del disolvente usado pueden incluir tolueno, benceno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir fluoruro potásico tratado con alúmina ( $KF-Al_2O_3$ ) y similares. La temperatura de reacción generalmente puede realizarse a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de  $20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $40\text{ }^\circ\text{C}$ . El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

30

35

#### Etapa 17-3

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (72) a partir del Compuesto (71). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 16-3 anterior.

40

Etapa 17-4

5 Esta etapa es una etapa de hidrolizar el resto éster del Compuesto (72) para producir el Compuesto (63b). El Compuesto (63b) puede producirse de acuerdo con métodos descritos en la Etapa 5-2 en el Esquema 5, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

10 Se puede producir una sal farmacológicamente aceptable del Compuesto (I) de la presente realización usando el compuesto (I) de la presente realización de acuerdo con un método convencional.

15 Los esquemas descritos anteriormente son ejemplos del método de producción del Compuesto (I) de la presente realización o un producto intermedio de producción del mismo. Estos esquemas pueden modificarse a varios esquemas que pueden ser fácilmente entendidos por un experto en la materia.

20 Asimismo, en el caso de que sea necesario un grupo protector de acuerdo con el tipo de grupo funcional, se puede realizar una combinación apropiada de procedimientos de introducción y extracción de acuerdo con un método convencional. Para los tipos de grupos protectores y la introducción y eliminación de los grupos protectores, véase, por ejemplo, los métodos descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Theodra W. Green y Peter G. M. Wuts, ed., cuarta edición, Wiley-Interscience, 2006.

25 Los intermedios utilizados para la preparación del Compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se pueden aislar/purificar, según sea necesario, por extracción con disolvente, cristalización, recristalización, cromatografía, o cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento o similar, es decir un medio de aislamiento/purificación bien conocido para un experto en la materia.

30 El término "efecto agonista de FPRL1" usado en la presente realización significa que la actividad agonista se presenta a través de la acción sobre el receptor de tipo péptido de formilo 1 (FPRL1).

35 Tal como se ha descrito anteriormente, se sabe que LXA4 y los péptidos documentados como agonistas endógenos de FPRL1 contribuyen a la resolución de la inflamación.

40 El compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo presenta una actividad agonista superior en, por ejemplo, una prueba de entrada de calcio en las células que sobreexpresan FPRL1. Por tanto, el compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es útil como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis, trastornos inmunes y similares.

45 El compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo también se puede usar para producir productos farmacéuticos para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis, trastornos inmunes y similares.

50 Además, los productos farmacéuticos que contienen, como principio activo, el compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se pueden usar como, por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos para diversos cuadros clínicos asociados con el receptor FPRL1 (como la enfermedad de Behcet, síndrome de Sweet, lupus eritematoso sistémico (LES), granulomatosis de Wegener, infección con virus, diabetes, amputaciones, cánceres, infección bacteriana, lesiones externas físicas, trastornos físicos, incluida la exposición a la radiación, vasoconstricción, reacciones anafilácticas, reacciones alérgicas, rinitis, choques (endotóxicos, hemorrágicos, traumáticos, isquemia esplácnica y choques circulatorios), artritis reumatoide, gota, psoriasis, hiperplasia prostática benigna, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, lesiones cerebrales, enfermedades pulmonares, EPOC, COAD, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD), lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, bronquitis crónica, enfisema pulmonar, asma (asma alérgica y asma no alérgica), fibrosis quística pulmonar, nefropatía, glomerulopatías renales, colitis ulcerosa, EII, enfermedad de Crohn, periodontitis, dolores, enfermedad de Alzheimer, SIDA, glaucoma uveítico, conjuntivitis, síndrome de Sjogren, rinitis y similares).

55 Producto farmacéutico que contiene el Compuesto (1) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo

60 Un producto farmacéutico que contiene, como principio activo, el compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede tener diversas formas según los usos. Ejemplos de las formas pueden incluir polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, comprimidos, cápsulas, inyecciones, líquidos, pomadas, supositorios, parches, comprimidos sublinguales y similares, que se administran por vía oral o por vía parenteral.

65 Tal producto farmacéutico puede formarse como una composición farmacéutica que contiene, como principio activo,

el Compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un aditivo farmacológicamente aceptable usando un método bien conocido de acuerdo con la forma del producto farmacéutico. Ejemplos del aditivo contenido en la composición farmacéutica pueden incluir un excipiente, un disgregante, un aglutinante, un lubricante, un diluyente, un agente de tampón, un agente isotonzante, un antiséptico, un humectante, un emulsionante, un dispersante, un estabilizante, un agente solubilizante y similares. La composición farmacéutica se puede preparar mezclando apropiadamente el Compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo con un aditivo y disolviéndolo en el aditivo. Cuando el Compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se usa en combinación con agentes distintos del agonista del receptor FPRL1, se puede producir una composición farmacéutica formando ingredientes activos de estos componentes en una formulación de manera simultánea o por separado de la manera descrita anteriormente.

El producto farmacéutico según la presente realización puede administrarse por vía sistémica o local, por vía oral o parenteral (por vía transnasal, pulmonar, por vía intravenosa, por vía intrarrectal, hipodérmica, intramuscular, percutánea y similares).

Cuando una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, el compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se usa para el tratamiento práctico, la dosis del Compuesto (I) de la presente realización o la sal farmacológicamente aceptable del mismo utilizada como principio activo se determina adecuadamente de acuerdo con la edad, el sexo y el peso corporal del paciente, la enfermedad del paciente, el grado del tratamiento y similares. Por ejemplo, en el caso de administración oral, puede administrarse adecuadamente a un adulto (se supone que el peso corporal es de 60 kg) a una dosis diaria dentro del intervalo de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 1.000 mg/cuerpo en una porción o varias porciones divididas. La dosis por día como administración oral es preferentemente de 0,06 a 540 mg/cuerpo y más preferentemente de 0,18 a 180 mg/cuerpo. En el caso de administración parenteral, puede administrarse adecuadamente a un adulto a una dosis diaria dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 mg/cuerpo en una porción o varias porciones divididas. La dosis por día como administración parenteral es preferentemente de 0,01 a 100 mg/cuerpo y más preferentemente, de 0,06 a 60 mg/cuerpo. La dosis del Compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se puede reducir de acuerdo con la dosis de agentes distintos del agonista del receptor FPRL1.

### Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con más detalle sobre la base de Ejemplos de Ensayo, Ejemplos y Ejemplos de Referencia. Los materiales de partida usados en la producción del Compuesto (I) incluyen un nuevo compuesto, y por lo tanto, los Ejemplos de producción para los materiales de partida también se describirán como Ejemplos de referencia. La presente invención no se limita a los compuestos descritos en los siguientes Ejemplos, y puede modificarse sin apartarse del alcance de la presente invención.

Entre los símbolos usados en cada Ejemplo de referencia, cada Ejemplo y cada Tabla; n.º de ref. representa Número de Ejemplo de referencia, n.º de ej. representa número de Ejemplo, D.F. representa datos fisicoquímicos, Estr. representa una mula estructural, y RMN <sup>1</sup>H representa un espectro de resonancia magnética nuclear de protones. CDCl<sub>3</sub> representa cloroformo-d y DMSO-d<sub>6</sub> representa dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>. EM (IEN+) representa los datos espectrales de masas medidos por ionización por pulverización electrónica. Una rotación óptica representa una rotación óptica específica, que se mide en el disolvente descrito a la concentración y temperatura descritas utilizando la línea D de sodio como fuente de luz.

La línea continua en forma de cuña y la línea discontinua en una fórmula estructural representan la configuración relativa en una sustancia ópticamente activa, pero no representan la configuración absoluta. La línea continua gruesa y la línea discontinua representan la configuración relativa en un racemato y una sustancia ópticamente activa obtenida por resolución de un racemato. Un átomo de carbono marcado con "\*" representa un carbono asimétrico. Un enlace de línea ondulada de átomo de carbono marcado con "\*" representa la presencia de un racemato.

Tanto R\* como S\* en el nombre de un compuesto representan una configuración estérica relativa sobre un átomo de carbono asimétrico.

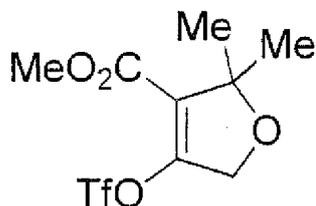
Cuando tanto un sustituyente como un átomo de hidrógeno se unen a cada una de las dos posiciones de un anillo de pirrolidina en una fórmula estructural, la configuración relativa de los sustituyentes se expresa como *cis* o *trans*, y *cis* o *trans* a veces va seguido de un guión y el nombre de un compuesto.

Cuando el anillo de pirrolidina se considera como una cara, *cis* significa que los dos sustituyentes adyacentes están en el mismo lado y *trans* significa que los dos sustituyentes adyacentes están en los respectivos lados opuestos.

Para representar isómeros sobre un doble enlace y un doble enlace de imina en el nombre de un compuesto, un isómero *cis* se expresa como "Z" y un isómero *trans* se expresa como "E".

<Ejemplo de Referencia 1-1>

[Fórmula química 33]



2,2-Dimetil-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-2,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo

5

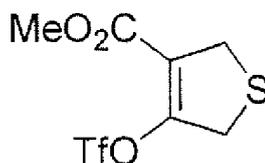
En una atmósfera de argón, a dietil éter enfriado con hielo (43 ml) se le añadieron hidruro sódico (746 mg) y después 2,2-dimetil-4-oxotetrahidrofurano-3-carboxilato de metilo (2,36 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2,83 ml) a la mezcla para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 4 horas. La solución de reacción se añadió a agua, la mezcla se extrajo con diclorometano, y el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 20 : 1 - 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,43 g).

10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,52 (6H, s), 3,84 (3H, s), 4,69 (2H, s).

15 &lt;Ejemplo de Referencia 1-2&gt;

[Fórmula química 34]



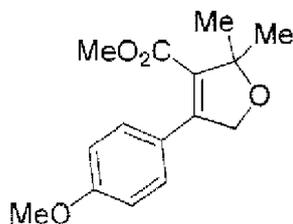
4-[[Trifluorometil]sulfonil]oxi]-2,5-dihidrotiofeno-3-carboxilato de metilo

20

Usando 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo en lugar de 2,2-dimetil-4-oxotetrahidrofurano-3-carboxilato de metilo, se realizó el mismo método que en el Ejemplo de referencia 1-1 para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,83 (3H, s), 3,94-3,99 (4H, m).

25 &lt;Ejemplo de Referencia 2-1&gt;

[Fórmula química 35]



4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetil-2,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo

30

En una atmósfera de argón, a una solución de 2,2-dimetil-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-2,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo (3,41 g) en N,N-dimetilformamida (62 ml) se le añadieron ácido (4-metoxifenil)borónico (1,70 g), trietilamina (4,68 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (386 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l a la solución de reacción para hacer la solución de reacción ácida (pH: 1), la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se

35

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 20 : 1 - 1 : 2) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,55 g).

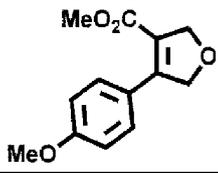
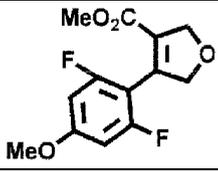
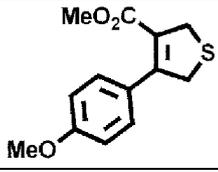
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,53 (6H, s), 3,69 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,91 (2H, s), 6,89 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,28 (2H, d, J = 9,1 Hz).

5 Los siguientes Ejemplos de Referencia 2-2 a 2-4 se obtuvieron usando cada triflato y ácido borónico correspondiente en el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 2-1.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 1.

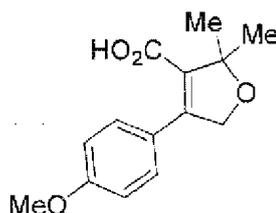
10

[Tabla 1]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	P.D.
2-2		4-(4-Metoxifenil)-2,5-dihidrofurano-3-carboxilato metilo	de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,72 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,99-5,09 (4H, m), 6,91 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,51 (2H, d, J = 9,1 Hz)
2-3		4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-2,5-dihidrofurano-3-carboxilato metilo	de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,69 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,94-4,98 (2H, m), 4,99-5,02 (2H, m), 6,49 (2H, d, J = 9,8 Hz)
2-4		4-(4-Metoxifenil)-2,5-dihidrotiopeno-3-carboxilato metilo	de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,62 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,11-4,18 (4H, m), 6,88 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,1 Hz)

<Ejemplo de Referencia 3-1>

[Fórmula química 36]



15

Ácido 4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-2,5-dihidrofurano-3-carboxílico

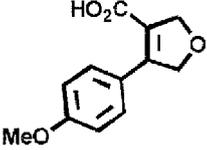
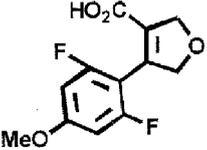
20 A una solución de 4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-2,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo (1,00 g) en metanol (7,6 ml) se le añadió hidróxido potásico acuoso 2 mol/l (3,81 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 50 °C durante 4 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l a la solución de reacción para hacer la solución de reacción ácida (pH: 1), y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido resultante se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (762 mg).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,40 (6H, s), 3,76 (3H, s), 4,83 (2H, s), 6,92 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,34 (2H, d, J = 9,1 Hz), 12,64 (1H, s).

Los siguientes Ejemplos de Referencia 3-2 a 3-3 se obtuvieron usando cada éster correspondiente con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 3-1.

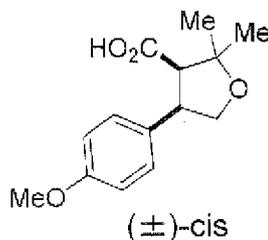
30 Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	P.D.
3-2		Ácido 4-(4-metoxifenil)-2,5-dihidrofurano-3-carboxílico	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,77 (3H, s), 4,85 (2H, t, J = 4,5 Hz), 5,00 (2H, t, J = 4,5 Hz), 6,93 (2H, dt, J = 8,5, 3,0 Hz), 7,54 (2H, dt, J = 8,5, 3,0 Hz), 12,65 (1H, s)
3-3		Ácido 4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2,5-dihidrofurano-3-carboxílico	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,79 (3H, s), 4,84 (4H, s), 6,80 (2H, d, J = 9,8 Hz), 12,79 (1H, s a)

&lt;Ejemplo de Referencia 4-1&gt;

[Fórmula química 37]



5

Ácido (±)-*cis*-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidrofurano-3-carboxílico

10 A una solución de ácido 4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-2,5-dihidrofurano-3-carboxílico (750 mg) en etanol (10 ml) se le añadió paladio carbono al 10 % (75 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La solución de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró. El producto en bruto resultante se lavó con diisopropil éter para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (618 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,26 (3H, s), 1,31 (3H, s), 3,06 (1H, d, J = 7,3 Hz), 3,70 (3H, s), 3,87-3,96 (1H, m), 4,11 (1H, t, J = 7,3 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 10,9, 7,3 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz), 12,01 (1H, s).

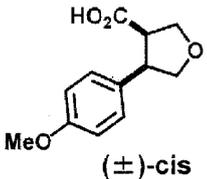
15

Los siguientes Ejemplos de Referencia 4-2 a 4-3 se obtuvieron usando cada olefina correspondiente con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 4-1.

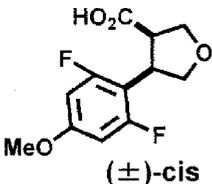
20

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

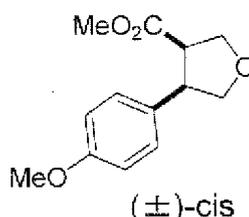
n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	P.D.
4-2		Ácido (±)- <i>cis</i> -4-(4-metoxifenil)-tetrahidrofurano-3-carboxílico	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,37-3,44 (1H, m), 3,56-3,63 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,87 (1H, dd, J = 8,5, 5,4 Hz), 3,95 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,99-4,05 (2H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 12,10 (1H, s)

(continuación)

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	P.D.
4-3	 <p>(±)-cis</p>	Ácido (±)- <i>cis</i> -4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil-tetrahidrofurano-3-carboxílico	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,30-3,47(1H, m), 3,74 (3H, s), 3,77-4,08 (4H, m), 4,11 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,67 (2H, d, J = 11,0 Hz), 12,14 (1H, s a)

&lt;Ejemplo de Referencia 5-1&gt;

[Fórmula química 38]



5

(±)-*cis*-4-(4-Metoxifenil)tetrahidrofurano-3-carboxilato de metilo

Usando 4-(4-metoxifenil)-2,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo en lugar de ácido 4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-2,5-dihidrofurano-3-carboxílico, se realizó el mismo método que en el Ejemplo de referencia 4-1 para obtener el compuesto del título.

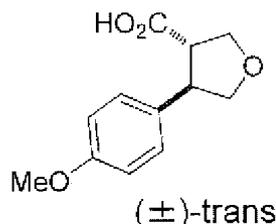
10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,34 (3H, s), 3,44-3,50 (1H, m), 3,66-3,71 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,07-4,17 (3H, m), 4,29 (1H, dd, J = 9,1, 7,3 Hz), 6,82 (2H, dt, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,15 (2H, dt, J = 8,5, 1,8 Hz).

&lt;Ejemplo de Referencia 6-1&gt;

15

[Fórmula química 39]

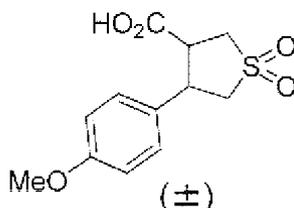
Ácido (±)-*trans*-4-(4-metoxifenil)tetrahidrofurano-3-carboxílico

20 En una atmósfera de argón, a una solución de (±)-*cis*-4-(4-metoxifenil)tetrahidrofurano-3-carboxilato de metilo (200 mg) en metanol (4,2 ml) se le añadió metóxido sódico (20,0 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18,5 horas. A la solución de reacción se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 mol/l (0,847 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l a la solución de reacción para hacer la solución de reacción ácida (pH: 1), la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro.

25 El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (182 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,04-3,13 (1H, m), 3,45-3,58 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,89 (1H, dd, J = 8,2, 7,0 Hz), 4,06-4,14 (2H, m), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,5 Hz), 12,47 (1H, s).

30 &lt;Ejemplo de Referencia 7-1&gt;

## [Fórmula química 40]

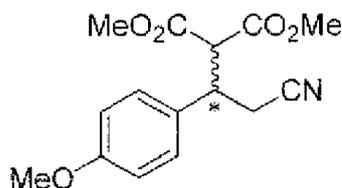


## 1,1-Dióxido del ácido (±)-4-(4-metoxifenil)tetrahidrotiofeno-3-carboxílico

- 5 Usando 4-(4-metoxifenil)-2,5-dihidrotiofeno-3-carboxilato de metilo en lugar de ácido 4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-2,5-dihidrofurano-3-carboxílico, se realizó el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 4-1 para obtener una mezcla en crudo de (±)-*cis*-4-(4-metoxifenil)tetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo y (±)-*trans*-4-(4-metoxifenil)tetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo (23 mg). A la solución de esta mezcla en bruto en diclorometano (0,9 ml) se le añadió ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA) (49,4 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió un tiosulfato sódico acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1 : 20 - 1 : 1) para obtener una mezcla de 1,1-dióxido de (±)-*cis*-4-(4-metoxifenil)tetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo y 1,1-dióxido del ácido (±)-*trans*-4-(4-metoxifenil)tetrahidrotiofeno-3-carboxílico. Usando la mezcla obtenida de 1,1-dióxido de (±)-*cis*-4-(4-metoxifenil)tetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo y 1,1-dióxido del ácido (±)-*trans*-4-(4-metoxifenil)tetrahidrotiofeno-3-carboxílico en lugar de 4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-2,5-dihidrofurano-3-carboxilato de metilo, se realizó el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 3-1 para obtener el compuesto del título en una forma racémica única.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,21-3,29 (2H, m), 3,32-3,40 (1H, m), 3,52-3,70 (3H, m), 3,72 (3H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 12,77 (1H, s).
- 15
- 20

&lt;Ejemplo de Referencia 8-1&gt;

## [Fórmula química 41]

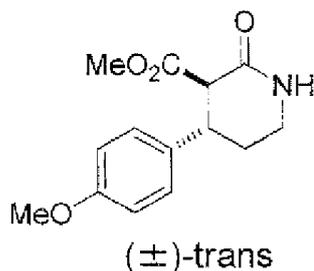


- 25 (±)-2-[2-Ciano-1-(4-metoxifenil)etil]malonato de dimetilo

- En una atmósfera de argón, a una solución de malonato de dimetilo (4,57 ml) en metanol (20 ml) se le añadió metóxido sódico (378 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se añadió 3-(4-metoxifenil)acrilonitrilo (2,9 ml) a la mezcla de reacción para producir una solución de reacción. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se calentó a reflujo durante 18 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se añadió ácido clorhídrico al 10 % a la solución de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,96 mg).
- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,84 (1H, dd, J = 16,3, 4,8 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 16,3, 7,9 Hz), 3,54 (3H, s), 3,62-3,78 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,21 (2H, d, J = 9,1 Hz).
- 35

- 40 <Ejemplo de Referencia 9-1>

## [Fórmula química 42]

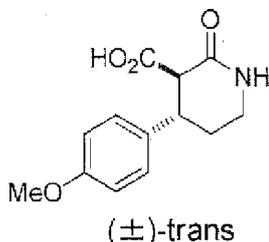


(±)-*trans*-4-(4-Metoxifenil)-2-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo

- 5 En una atmósfera de argón, a una solución de (±)-2-[2-ciano-1-(4-metoxifenil)etil]malonato de dimetilo (291 mg) en metanol (10 ml) se le añadió hexahidrato de cloruro de níquel (II) (238 mg) para producir una solución de reacción. A la solución de reacción con enfriamiento con hielo se le añadió borohidruro sódico (227 mg) en varias veces, después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
- 10 1 hora. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y después salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 2) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (191 mg).
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,79 (1H, d, J = 13,3 Hz), 1,90-2,02 (1H, m), 3,12-3,23 (2H, m), 3,24-3,30 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,51 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,71 (3H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,4 Hz).

<Ejemplo de Referencia 10-1>

## [Fórmula química 43]



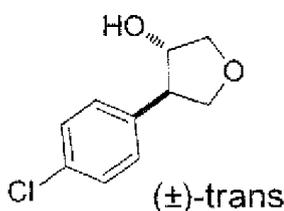
20

Ácido (±)-*trans*-4-(4-metoxifenil)-2-oxopiperidina-3-carboxílico

- 25 A una solución de (±)-*trans*-4-(4-metoxifenil)-2-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo (345 mg) en metanol (2,6 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso 1 mol/l (2,62 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l a la solución de reacción para hacer la solución de reacción ácida (pH: 1), la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (200 mg).
- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,78 (1H, d, J = 13,3 Hz), 1,90-2,02 (1H, m), 3,08-3,46 (4H, m), 3,71 (3H, s), 6,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,78 (1H, s), 12,17 (1H, s).

<Ejemplo de Referencia 11-1>

## [Fórmula química 44]



35

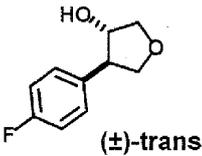
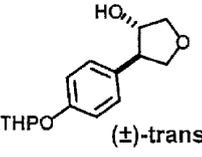
*(±)-trans-4-(4-Clorofenil)tetrahidrofuran-3-ol*

- 5 En una atmósfera de argón, a bromuro de 4-clorofenilmagnesio/dietil éter 1 mol/l (50 ml) con enfriamiento con hielo se le añadió yoduro de cobre (I) (476 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó durante 5 minutos y una solución de 3,4-epoxitetrahidrofurano (4,30 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió un cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro.
- 10 El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 6 : 1 - acetato de etilo) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,19 g).
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,98 (1H, d, J = 4,9 Hz), 3,26-3,32 (1H, m), 3,80 (1H, dd, J = 9,8, 3,7 Hz), 3,90 (1H, dd, J = 9,2, 5,5 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 9,8, 5,5 Hz), 4,33 (1H, dd, J = 9,2, 7,3 Hz), 4,35-4,40 (1H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Los siguientes Ejemplos de Referencia 11-2 y 11-3 se obtuvieron usando cada reactivo de Grignard y compuesto de epoxi correspondiente con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 11-1.

- 20 Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 4.

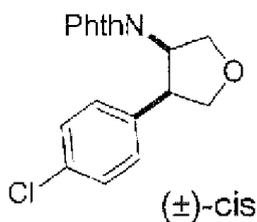
[Tabla 4]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	P.D.
11-2		<i>(±)-trans-4-(4-Fluorofenil)-tetrahidrofuran-3-ol</i>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,98 (1H, d, J = 4,2 Hz), 3,25-3,33 (1H, m), 3,80 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,90 (1H, dd, J = 9,1, 5,4 Hz), 4,08-4,13 (1H, m), 4,33 (1H, dd, J = 9,1, 7,3 Hz), 4,37 (1H, s), 7,02 (2H, t, J = 9,1 Hz), 7,22-7,24 (2H, m)
11-3		<i>(±)-trans-4-{4-[(Tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-fenil}tetrahidrofuran-3-ol</i>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,61-1,76 (3H, m), 1,84-1,95 (3H, m), 1,98-2,08 (1H, m), 3,29 (1H, td, J = 6,7, 3,7 Hz), 3,59-3,67 (1H, m), 3,82 (1H, dd, J = 9,8, 3,1 Hz), 3,89-3,97 (2H, m), 4,12 (1H, ddd, J = 9,8, 4,9, 1,8 Hz), 4,34 (1H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 4,37-4,42 (1H, m), 5,42 (1H, t, J = 3,4 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz)

<Ejemplo de Referencia 12-1>

25

## [Fórmula química 45]

*(±)-cis-2-[4-(4-Clorofenil)tetrahidrofuran-3-yl]isoindolina-1,3-diona*

- 30 En una atmósfera de argón, a una solución de *(±)-trans-4-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-ol* (4,00 g) en tetrahidrofurano (66 ml) con enfriamiento con hielo se le añadieron ftalimida (3,56 g) y trifetilfosfina (6,34 g) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó durante 5 minutos y después se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (4,67 ml) a la misma. La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 10 minutos y después a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,33 g).
- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,76 (1H, td, J = 9,8, 7,3 Hz), 4,29-4,37 (2H, m), 4,51-4,61 (2H, m), 5,22 (1H, td, J = 8,6,

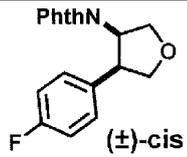
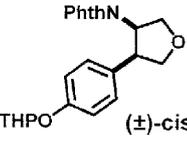
5,5 Hz), 7,05-7,12 (4H, m), 7,63-7,67 (2H, m), 7,67-7,70 (2H, m).

Los siguientes Ejemplos de Referencia 12-2 y 12-3 se obtuvieron usando cada compuesto de hidróxido correspondiente con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 12-1.

5

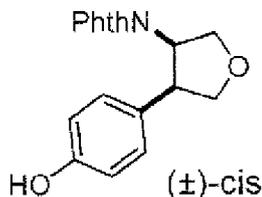
Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 5.

[Tabla 5]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	P.D.
12-2		(=)- <i>cis</i> -2-[4-(4-Fluorofenil)tetrahidrofuran-3-il]isoindolina-1,3-diona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,70-3,80 (1H, m), 4,26-4,35 (2H, m), 4,50-4,60 (2H, m), 5,18 (1H, td, J = 8,6, 5,5 Hz), 6,78 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,08-7,11 (2H, m), 7,58-7,68 (4H, m)
12-3		(=)- <i>cis</i> -2-(4-{4-[(Tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-fenil}tetrahidrofuran-3-il)isoindolina-1,3-diona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,46-1,81 (5H, m), 1,84-1,96 (1H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,67-3,79 (2H, m), 4,27-4,37 (2H, m), 4,52-4,60 (2H, m), 5,14-5,22 (2H, m), 6,79 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,59-7,64 (2H, m), 7,65-7,70 (2H, m)

10 &lt;Ejemplo de Referencia 13-1&gt;

[Fórmula química 46]



(±)-*cis*-2-[4-(4-Hidroxifenil)tetrahidrofuran-3-il]isoindolina-1,3-diona

15

En una atmósfera de argón, a una solución de (±)-*cis*-2-[4-(4-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]fenil)tetrahidrofuran-3-il]isoindolina-1,3-diona (3,22 g) en metanol (33 ml) con enfriamiento con hielo se le añadió ácido p-toluenosulfónico (1,56 g) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,38 g).

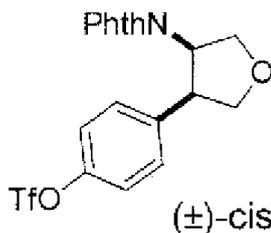
20

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,60-3,70 (1H, m), 4,13 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 9,5, 8,3 Hz), 4,28-4,36 (2H, m), 5,05 (1H, td, J = 8,7, 4,7 Hz), 6,46 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,68-7,76 (4H, m), 9,10 (1H, s).

25

<Ejemplo de Referencia 14-1>

[Fórmula química 47]

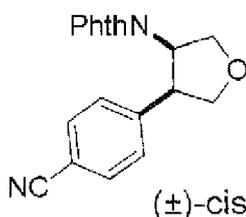
30 (±)-*cis*-2-[4-(4-Trifluorometanosulfoniloxi)fenil]tetrahidrofuran-3-il]isoindolina-1,3-diona

En una atmósfera de argón, a una solución de ( $\pm$ )-*cis*-2-[4-(4-hidroxifenil)tetrahidrofuran-3-il]isoindolina-1,3-diona (1,58 g) en diclorometano (7,7 ml) con enfriamiento con hielo se le añadió piridina (4,12 ml) y una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (1,29 ml) en diclorometano (2,6 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,2 g).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,76-3,87 (1H, m), 4,28-4,36 (2H, m), 4,56-4,63 (2H, m), 5,25 (1H, td, J = 9,2, 5,5 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,60-7,68 (4H, m).

<Ejemplo de Referencia 15-1>

[Fórmula química 48]



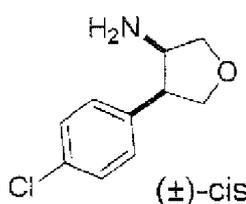
( $\pm$ )-*cis*-4-[4-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)tetrahidrofuran-3-il]benzoniitrilo

En una atmósfera de argón, a una solución de ( $\pm$ )-*cis*-2-[4-(4-trifluorometanosulfonilo)fenil]tetrahidrofuran-3-il]isoindolina-1,3-diona (1,20 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (316 mg) y cianuro de cinc (1,27 g) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. La solución de reacción se filtró sobre Celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (510 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,83 (1H, dd, J = 16,5, 9,2 Hz), 4,30-4,37 (2H, m), 4,55 (1H, dd, J = 9,2, 5,5 Hz), 4,63 (1H, t, J = 9,2 Hz), 5,28 (1H, td, J = 8,9, 5,7 Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,64-7,70 (4H, m).

<Ejemplo de Referencia 16-1>

[Fórmula química 49]



( $\pm$ )-*cis*-4-(4-Clorofenil)tetrahidrofuran-3-amina

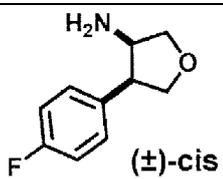
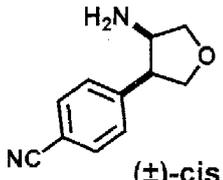
En una atmósfera de argón, a una solución de ( $\pm$ )-*cis*-2-[4-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il]isoindolina-1,3-diona (1,00 g) en etanol (15 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (1,48 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió agua con enfriamiento con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (608 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,42 (1H, c, J = 6,7 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 9,1, 4,2 Hz), 3,78 (1H, td, J = 6,1, 4,8 Hz), 4,08-4,22 (3H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Los siguientes Ejemplos de Referencia 16-2 y 16-3 se obtuvieron usando cada compuesto de ftaloilo correspondiente con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 16-1.

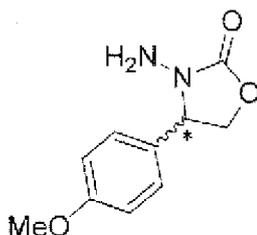
Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 6.

[Tabla 6]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	P.D.
16-2		(±)- <i>cis</i> -4-(4-Fluorofenil)-tetrahidrofuran-3-amina	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,43 (1H, c, J = 6,7 Hz), 3,60-3,66 (1H, m), 3,77 (1H, c, J = 1,5 Hz), 4,08-4,22 (3H, m), 7,03-7,08 (2H, m), 7,20-7,25 (2H, m)
16-3		(±)- <i>cis</i> -4-(4-Aminotetrahidrofuran-3-il)benzocitrilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,48 (1H, c, J = 6,7 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 8,6, 4,3 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 10,4, 5,5 Hz), 4,11-4,24 (3H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,6 Hz)

&lt;Ejemplo de Referencia 17-1&gt;

[Fórmula química 50]



5

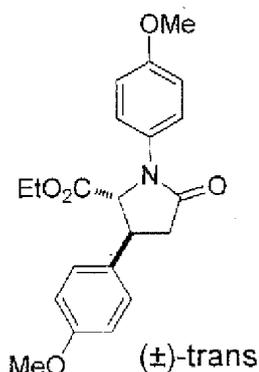
(±)-3-Amino-4-(4-metoxifenil)oxazolidin-2-ona

En una atmósfera de argón, a una solución de 4-(4-metoxifenil)oxazolidin-2-ona (300 mg) en dioxano (8 ml) se le añadió hidruro sódico (65 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. Se añadió O-(4-nitrobenzoil)hidroxilamina (311 mg) a la solución de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió un cloruro de amonio acuoso saturado a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 4) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (194 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,74 (3H, s), 3,95 (1H, dd, J = 8,5, 6,7 Hz), 4,61 (1H, t, J = 8,5 Hz), 4,86 (1H, dd, 8,5, 6,7 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,1), 7,25 (2H, d, J = 9,2), 8,09 (2H, s).

20 &lt;Ejemplo de Referencia 18-1&gt;

[Fórmula química 51]

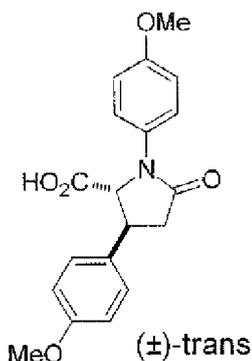
(±)-*trans*-1,3-bis(4-Metoxifenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de etilo

ES 2 814 126 T3

5 A etanol (7 ml) se le añadió sodio (172 mg) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después, una solución de 2-[(4-  
 10 metoxifenil)amino]malonato de dimetilo (2,0 g) en etanol (35 ml) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente para  
 producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó durante 15 minutos. A la solución de reacción se  
 le añadió 4-metoxicinnamato de etilo (2,20 g) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas. A la  
 15 solución de reacción con enfriamiento con hielo se le añadió ácido acético (1,0 ml) y la mezcla se concentró a presión  
 reducida. Se añadió agua al residuo obtenido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con  
 salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le  
 añadieron dimetilsulfóxido (7,0 ml), agua (0,26 ml) y después cloruro sódico (420 mg), y la mezcla se sometió a reflujo  
 durante 2 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua enfriada con hielo a  
 la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato  
 sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía  
 en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un  
 sólido de color blanco (633 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 17,0, 4,2 Hz),  
 3,15 (1H, dd, J = 17,0, 9,1 Hz), 3,54-3,60 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,14-4,24 (2H, m), 4,54 (1H, d, J = 3,6  
 Hz), 6,86-6,92 (4H, m), 7,22 (2H, d, J = 11,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 9,1 Hz).

<Ejemplo de Referencia 19-1>

[Fórmula química 52]



20

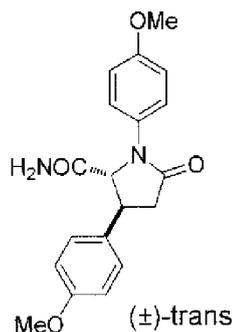
Ácido (±)-*trans*-1,3-bis(4-metoxifenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico

25 A una solución de (±)-*trans*-1,3-bis(4-metoxifenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de etilo (570 mg) en metanol (7,7 ml)  
 a temperatura ambiente se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 mol/l (1,5 ml) para producir una solución de reacción.  
 La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La solución de reacción se concentró a  
 presión reducida, y después se añadieron agua y ácido clorhídrico 2 mol/l al residuo para hacer la solución ácida (pH:  
 1). El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título en  
 30 forma de un sólido de color blanco (516 mg).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,53 (1H, dd, J = 17,0, 6,7 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 17,0, 9,1 Hz), 3,54-3,62 (1H, m),  
 3,73 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,64 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,88-6,94 (4H, m), 7,28 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,1 Hz),  
 13,11 (1H, s a).

<Ejemplo de Referencia 20-1>

35

[Fórmula química 53]



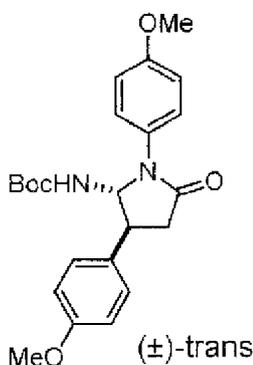
*(±)-trans*-1,3-Bis(4-metoxifenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida

A una solución de ácido *(±)-trans*-1,3-bis(4-metoxifenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (155 mg) en N,N-dimetilformamida anhidra (7,4 ml) se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (245 mg) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (308 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió amoniaco acuoso (1,1 ml) a la solución de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 20 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (408 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,71 (1H, dd, J = 17,0, 5,5 Hz), 3,15 (1H, dd, J = 17,0, 9,1 Hz), 3,60-3,70 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,45 (1H, d, J = 3,6 Hz), 5,42 (1H, s a), 5,64 (1H, s a), 6,87-6,93 (4H, m), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,39 (2H, d, J = 9,1 Hz).

<Ejemplo de Referencia 21-1>

## [Fórmula química 54]

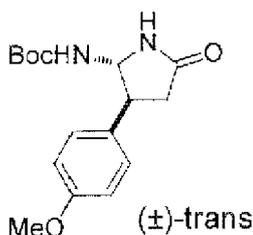
20 *(±)-trans*-(1,3-Bis(4-metoxifenil)-5-oxopirrolidina-2-il)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de *(±)-trans*-1,3-bis(4-metoxifenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (155 mg) en *tert*-butanol (1,2 ml) se le añadió piridina (1,2 ml) a temperatura ambiente y después [bis(trifluoroacetoxi)iodo]benceno (293 mg) a temperatura ambiente para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 90 °C durante 4 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua enfriada con hielo a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9 : 1 - 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (94 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30 (9H, s), 2,70 (1H, dd, J = 17,1, 7,9 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 17,1, 8,6 Hz), 3,30-3,39 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,80-4,94 (1H, m), 5,60-5,73 (1H, m), 6,90 (4H, d, J = 7,9 Hz), 7,22-7,33 (4H, m).

<Ejemplo de Referencia 22-1>

## [Fórmula química 55]

35 *(±)-trans*-[3-(4-Metoxifenil)-5-oxopirrolidin-2-il]carbamato de *tert*-butilo

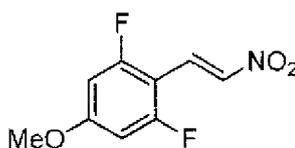
A una solución de *(±)-trans*-(1,3-bis(4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (71,0 mg) en acetonitrilo (3,5 ml) con enfriamiento con hielo se le añadió una solución de nitrato de amonio y cerio (IV) (189 mg) en agua (3,5 ml)

para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 6 : 1 - 3 : 1) para

5 obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (29 mg).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 (9H, s), 2,49 (1H, dd, J = 17,1, 7,9 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 17,7, 9,2 Hz), 3,20 (1H, td, J = 7,9, 6,4 Hz), 3,80 (3H, s), 4,97-5,11 (1H, m), 5,19-5,29 (1H, m), 6,06-6,21 (1H, m), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz).

10 <Ejemplo de Referencia 23-1>

[Fórmula química 56]



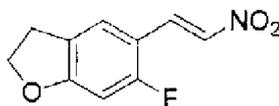
(E)-1,3-Difluoro-5-metoxi-2-(2-nitrovinil)benzeno

15 En una atmósfera de argón, a una solución de 2,6-difluoro-4-metoxibenzaldehído (14,7 g) en ácido acético (85 ml) se le añadieron acetato de amonio (11,2 g) y nitrometano (22,9 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 100 °C durante 6 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido resultante se secó para obtener el

20 compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (17,5 g).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,87 (3H, s), 6,54-6,59 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 13,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 13,4 Hz).

<Ejemplo de Referencia 23-2>

[Fórmula química 57]



25 (E)-6-Fluoro-5-(2-nitrovinil)-2,3-dihidrobencofurano

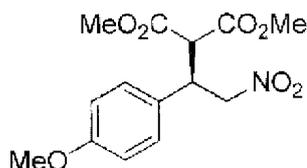
30 Usando 6-fluoro-2,3-dihidrobencofurano-5-carbaldehído en lugar de 2,6-difluoro-4-metoxibenzaldehído, se realizó el mismo método que en el Ejemplo de referencia 23-1 para obtener el compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,23 (2H, t, J = 8,9 Hz), 4,72 (2H, t, J = 8,9 Hz), 6,60 (1H, d, J = 11,6 Hz) 7,30 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,62 (1H, d, J = 13,4 Hz), 8,03 (1H, d, J = 13,4 Hz).

<Ejemplo de Referencia 24-1>

35

[Fórmula química 58]



(-)-(R\*)-2-[1-(4-Metoxifenil)-2-nitroetil]malonato de dimetilo

40 En una atmósfera de argón, a una solución de (E)-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benzeno (500 mg) en tolueno (2,8 ml) se le añadieron malonato de dimetilo (0,36 ml) y bis[(S,S)-N,N'-dibencilciclohexano-1,2-diamina]bromuro de níquel (II) (68 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 4 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un

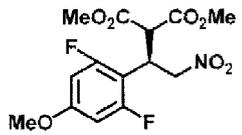
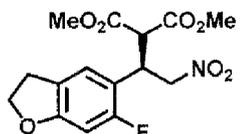
aceite incoloro (865 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,57 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,16-4,22 (1H, m), 4,83 (1H, dd, J = 12,7, 9,1 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 12,7, 5,1 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,1 Hz).  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -20 (c 0,26, EtOH)

5 Los siguientes Ejemplos de Referencia 24-2 a 24-3 se obtuvieron usando cada nitroestireno correspondiente con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 24-1.

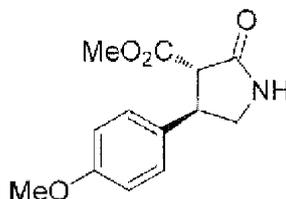
10 Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 7.

[Tabla 7]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	P.D.
24-2		(-)-(R*)-2-[1-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-2-nitroetil]-malonato de dimetilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,57 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,63-4,7C (1H, m), 4,81 (1H, dd, J = 13,1, 10,1 Hz), 4,91 (1H, dd, J = 13,1, 4,7 Hz), 6,41-6,47 (2H, m) [α] <sub>D</sub> <sup>24</sup> -25 (c 0,11, EtOH)
24-3		(-)-(R*)-2-[1-(6-Fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-nitroetil]-malonato de dimetilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,13 (2H, t, J = 8,9 Hz), 3,58 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,29-4,35 (1H, m), 4,59 (2H, t, J = 8,9 Hz), 4,87 (2H, d, J = 7,3 Hz), 6,48 (1H, d, J = 11,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,3 Hz) [α] <sub>D</sub> <sup>26</sup> -20 (c 0,31, EtOH)

<Ejemplo de Referencia 25-1>

[Fórmula química 59]



15 (-)-(3S\*,4R\*)-4-(4-Metoxifenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo

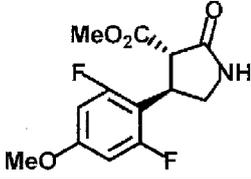
20 En una atmósfera de argón, a una solución de (R\*)-2-[1-(4-metoxifenil)-2-nitroetil]malonato de dimetilo (1,7 g) en metanol (110 ml) se le añadió hexahidrato de cloruro de níquel (II) (1,3 g) para producir una solución de reacción. A la solución de reacción con enfriamiento con hielo se le añadió borohidruro sódico (1,03 g) en varias veces, y después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después el producto en bruto resultante se lavó con etanol-diisopropil éter para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (840 mg).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,40 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,53 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,76-3,81 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,08 (1H, c, J = 8,9 Hz), 5,85 (1H, s a), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz).  
30 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -96 (c 0,19, EtOH)

Los siguientes Ejemplos de Referencia 25-2 a 25-3 se obtuvieron usando cada nitro compuesto correspondiente con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 25-1.

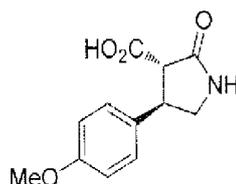
35 Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 8.

[Tabla 8]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	P.D.
25-2		(-)-(3S*,4R*)-4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxilato de dimetilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,51 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,64-3,70 (1H, m), 3,78 (6H, s), 3,78-3,81 (1H, m), 4,46 (1H, c, J = 9,4 Hz), 6,24 (1H, s a), 6,43-6,50 (2H, m) [α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> -120 (c 0,11, EtOH)
25-3		(-)-(3S*,4R*)-4-(6-Fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,15 (2H, t, J = 8,9 Hz), 3,41 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,66 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,74-3,79 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,19 (1H, c, J = 8,6 Hz), 4,61 (2H, t, J = 8,9 Hz), 5,68 (1H, s a), 6,52 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,03 (1H, d, J = 7,9 Hz) [α] <sub>D</sub> <sup>26</sup> -121 (c 0,20, EtOH)

<Ejemplo de Referencia 26-1>

[Fórmula química 60]



5

Ácido (-)-(3S\*,4R\*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxílico

10 A una solución de (-)-(3S\*,4R\*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (130 mg) en metanol (2,6 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 mol/l (0,52 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l a la solución de reacción para hacer la solución de reacción ácida (pH: 1), la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después el producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo-diisopropil éter para obtener el compuesto del título en forma de un sólido

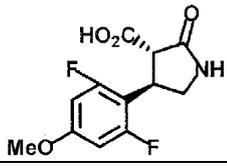
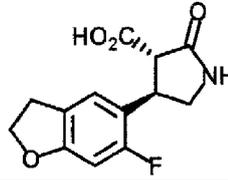
15 de color blanco (112 mg).  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,16 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,42 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,55 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,72 (3H, s), 3,79 (1H, c, J = 9,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,03 (1H, s), 12,54 (1H, s a).  
[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> -68 (c 0,15, EtOH)

20 Los siguientes Ejemplos de Referencia 26-2 a 26-3 se obtuvieron usando cada éster correspondiente con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 26-1.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 9.

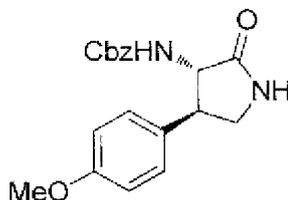
25

[Tabla 9]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	P.D.
26-2		Ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxílico	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,25 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,43 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,56 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,76 (3H, s), 4,14 (1H, c, J = 9,4 Hz), 6,73-6,80 (2H, m), 8,20 (1H, s), 12,77 (1H, s a) [α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> -121 (c 0,10, EtOH)
26-3		Ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidina-3-carboxílico	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,09-3,19 (3H, m), 3,46 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,52 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,94-4,03 (1H, m), 4,55 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,65 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,09 (1H, s), 12,65 (1H, s a) [α] <sub>D</sub> <sup>27</sup> -114 (c 0,30, EtOH)

&lt;Ejemplo de Referencia 27-1&gt;

[Fórmula química 61]



5

(-)-[(3S\*,4R\*)-4-(4-Metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato de bencilo

A una solución de ácido (-)-(3S\*,4R\*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxílico (6,04 g) en tolueno (128 ml) se le añadieron trietilamina (3,95 ml) y difenilfosforil azida (6,2 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La solución de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió alcohol bencílico (13,3 ml) a la solución de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo - acetato de etilo : metanol = 10 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,3 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,36 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,49-3,70 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,42 (1H, dd, J = 11,5, 8,5 Hz), 5,07 (2H, s), 5,16 (1H, s a), 5,98 (1H, s a), 6,89 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,20-7,40 (5H, m). [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> -79 (c 0,17, EtOH)

Los siguientes Ejemplos de Referencia 27-2 a 27-3 se obtuvieron usando cada ácido carboxílico correspondiente con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 27-1.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 10.

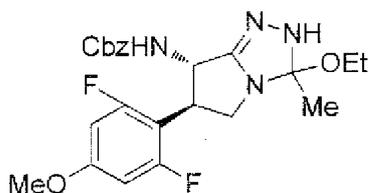
[Tabla 10]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	P.D.
27-2		(-)-[(13S*,4R*)-4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidina-3-il]carbamato de bencilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,48-3,62 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,80-3,96 (1H, m), 4,67-4,75 (1H, m), 5,05 (2E, s), 5,38 (1H, d a, J = 8,0 Hz), 6,42-6,53 (2H, m), 6,60 (1H, s), 7,26-7,36 (5H, m) [α] <sub>D</sub> <sup>24</sup> -107 (c 0,10, EtOH)
27-3		(-)-[(3S*,4R*)-4-(6-Fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidina-3-il]carbamato de bencilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,05-3,25 (2H, m), 3,37 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,55-3,80 (2H, m), 4,50-4,65 (3H, m), 5,04-5,14 (3H, m), 5,8 (1H, s), 6,50 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,10-7,22 (1H, m), 7,26-7,40 (5H, m) [α] <sub>D</sub> <sup>29</sup> -185 (c 0,16, EtOH)

25

&lt;Ejemplo de Referencia 28-1&gt;

[Fórmula química 62]



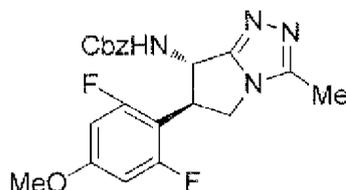
[(6R\*,7S\*)-6-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-3-etoxi-3-metil-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-7-il]carbamato de bencilo

A una suspensión de (-)-[(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato de bencilo (605 mg) en diclorometano (8 ml) se le añadió hexafluorofosfato de trietiloxonio (595 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 30 minutos. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener [(3S\*,4R\*)-5-etoxi-3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-il]carbamato de bencilo que es un intermedio en forma de aceite de color amarillo. A una solución de [(3R\*,4S\*)-5-etoxi-3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-il]carbamato de bencilo (40 mg) en etanol (0,7 ml) se le añadieron cloruro de amonio (0,5 mg) y monohidrato de hidrazina (23 µl) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 18 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en etanol (0,8 ml). A la solución de etanol se le añadió ortoacetato de etilo (28 µl) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (27 mg).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,06 (3H, s), 3,52-3,72 (3H, m), 3,77 (3H, s), 4,12 (2H, c, J = 7,3 Hz), 5,02 (2H, s), 5,09 (1H, dd, J = 10,4, 7,3 Hz), 5,24 (1H, s), 5,62 (1H, s), 6,40-6,49 (2H, m), 7,30 (5H, s).

<Ejemplo de Referencia 29-1>

[Fórmula química 63]

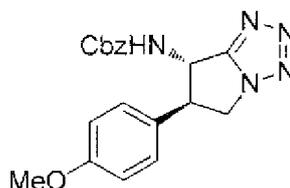


20 [(6R\*,7S\*)-6-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol-7-il]carbamato de bencilo

A una solución de [(6R\*,7S\*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-etoxi-3-metil-3,5,6,7-tetrahidro-2H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol-7-il]carbamato de bencilo (27 mg) en tolueno (1 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (1 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 4 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (10 mg). 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,45 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,98-4,09 (1H, m), 4,17-4,30 (1H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 5,00-5,13 (2H, m), 5,39-5,48 (2H, m), 6,52 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,29-7,39 (5H, m).

30 <Ejemplo de Referencia 30-1>

[Fórmula química 64]



35 [(6R\*,7S\*)-6-(4-Metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-d]tetrazol-7-il]carbamato de bencilo

A una suspensión de (-)-[(3S\*,4R\*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato de bencilo (500 mg) en diclorometano (3,7 ml) se le añadió hexafluorofosfato de trietiloxonio (446 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener [(3R\*,4S\*)-5-etoxi-3-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-il]carbamato de bencilo que es un intermedio en forma de aceite de color amarillo. A una solución de [(3R\*,4S\*)-5-etoxi-3-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-il]carbamato de bencilo (325 mg) en ácido acético (1,2 ml) se le añadió azida sódica (177 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 5 horas. A la solución de reacción con enfriamiento con hielo se le añadieron acetato de etilo y carbonato potásico acuoso para hacer la solución de reacción básica (pH: 9), la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el 40 45

residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (160 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,75 (3H, s), 4,21-4,36 (2H, m), 4,89 (1H, dd, J = 9,7, 7,9 Hz), 5,00 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,05 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,34 (1H, m), 6,94 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,25-7,38 (5H, m), 7,42 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 9,1 Hz).

5

Los siguientes Ejemplos de Referencia 30-2 a 30-3 se obtuvieron usando cada compuesto de Cbz correspondiente con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 30-1.

10 Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 11.

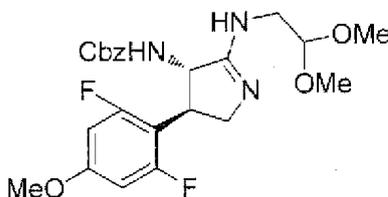
[Tabla 11]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	P.D.
30-2		[(6R*,7S*)-6-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-d]tetrazol-7-il]carbamato de bencilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,81 (3H, s), 4,36-4,46 (1H, m), 4,67-4,76 (1H, m), 4,76-4,84 (1H, m), 5,03-5,13 (2H, m), 5,36 (1H, t, J = 7,3 Hz), 5,45 (1H, s a), 6,53 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,27-7,38 (5H, m)
30-3		[(6R*,7S*)-6-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-d]tetrazol-7-il]carbamato de bencilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,17 (2H, t, J = 8,9 Hz), 4,28-4,36 (1H, m), 4,40-4,52 (1H, m), 4,64 (2H, t, J = 8,9 Hz), 4,80-4,90 (1H, m), 5,08 (2H, s), 5,30 (1H, t, J = 7,6 Hz), 5,41 (1H, s a), 6,57 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,05 (1H, s a), 7,28-7,38 (5H, m)

<Ejemplo de Referencia 31-1>

15

[Fórmula química 65]



{(3R\*,4S\*)-3-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-5-[(2,2-dimetoxietil)amino]-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-il]carbamato de bencilo

20 A una solución de [(3R\*,4S\*)-5-etoxi-3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-il]carbamato de bencilo (56 mg) que se obtuvo con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 28-1 en etanol (0,7 ml) se le añadieron cloruro de amonio (0,4 mg) y aminoacetaldehído dimetil acetal (18 µl) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (51 mg).

25

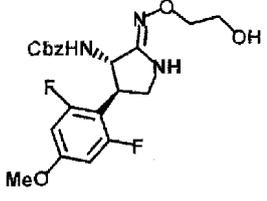
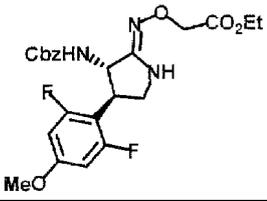
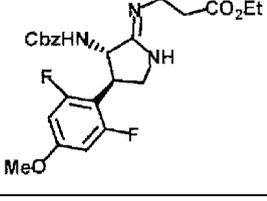
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,40-3,62 (9H, m), 3,66-3,76 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,86-3,98 (1H, m), 4,54 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,98 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,04-5,16 (3H, m), 6,47 (2H, d, J = 9,8 Hz), 7,30-7,42 (5H, m).

Los siguientes Ejemplos de Referencia 31-2 a 31-4 se obtuvieron usando cada amina correspondiente con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 31-1.

30

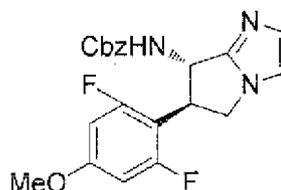
Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 12.

[Tabla 12]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	P.D.
31-2		{{(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]-pirrolidin-3-il]carbamato de bencilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,87 (1H, s a), 3,50-3,64 (2H, m), 3,65-3,80 (4H, m), 3,83-3,9C (2H, m), 4,08 (1H, dd, J = 4,3, 4,3 Hz), 4,80-5,15 (3H, m), 5,13 (1H, dd, J = 9,8, 8,0 Hz), 5,25 (1H, s), 6,40-6,50 (2H, m), 7,26-7,32 (5H, m)
31-3		2-(((Z)-{(3S*,4R*)-3-[(Benciloxicarbonil)amino]-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-pirrolidin-2-ilidene}amino)-oxi)acetato de etilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,56-3,77 (5H, m), 4,22 (2H c, J = 7,3 Hz), 4,50 (2H, s), 4,93-5,19 (3H, m), 5,43 (1H, s), 5,88 (1H, s), 6,45 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,27-7,36 (5H, m)
31-4		3-((Z)-{(3S*,4R*)-3-[(Benciloxicarbonil)amino]-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-pirrolidin-2-ilidene}amino)-propionato de etilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,64-2,78 (1H, m), 3,50-4,20 (9H, m), 4,02-4,09 (1H, m), 4,65-4,75 (1H, m), 4,95-5,20 (3H, m), 5,75 (1H, s a), 6,42-6,52 (2H, m), 7,27-7,37 (5H, m)

&lt;Ejemplo de Referencia 32-1&gt;

[Fórmula química 66]



5

[(6R\*,7S\*)-6-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il]carbamato de bencilo

10 A {(3R\*,4S\*)-3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-5-[(2,2-dimetoxietil)amino]-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-il]carbamato de bencilo (51 mg) se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l (1,1 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. A la solución de reacción se le añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para neutralizar la solución, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilada (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (13 mg).

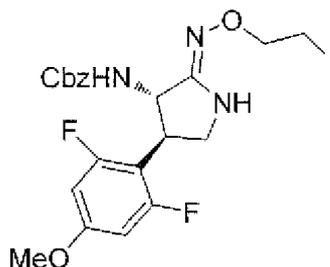
15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,79 (3H, s), 4,17-4,27 (1H, m), 4,27-4,35 (1H, m), 5,00-5,08 (2H, m), 5,30-5,42 (2H, m), 6,49 (2H, d, J = 9,8 Hz), 6,93 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,34 (5H, t, J = 14,4 Hz).

20

&lt;Ejemplo de Referencia 33-1&gt;

## [Fórmula química 67]

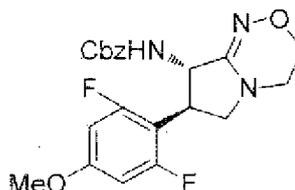


{{(3S\*,4R\*,Z)-4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-yodoetoxi)imino]pirrolidin-3-il}carbamato de bencilo

- 5 En una atmósfera de argón, a una solución de {{(3S\*,4R\*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxietoxi)imino]pirrolidin-3-il}carbamato de bencilo (44 mg) en tetrahidrofurano (1,0 ml) con enfriamiento con hielo se le añadieron imidazol (14 mg), trifetilfosfina (53 mg) and yodo (51 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió un tiosulfato sódico saturado acuoso a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (40 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,32-3,50 (2H, m), 3,58-3,71 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,97-4,05 (2H, m), 4,83-4,99 (3H, m), 6,67-6,86 (3H, m), 7,21-7,36 (5H, m), 7,70 (1H, d, J = 9,2 Hz).

15 <Ejemplo de Referencia 34-1>

## [Fórmula química 68]



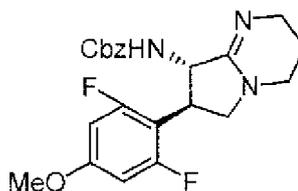
[(7R\*,8S\*)-7-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirrol[2,1-c][1,2,4]oxadiazin-8-il]carbamato de bencilo

- 20 En una atmósfera de argón, a una solución de {{(3S\*,4R\*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-yodoetoxi)imino]pirrolidin-3-il}carbamato de bencilo (40 mg) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) con enfriamiento con hielo se le añadió *tert*-butóxido potásico (16,5 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (23 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,27-3,40 (4H, m), 3,49-3,72 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,82-3,90 (1H, m), 4,89-4,99 (3H, m), 6,76 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,22-7,35 (5H, m), 7,76 (1H, d, J = 9,2 Hz).

30

<Ejemplo de Referencia 35-1>

## [Fórmula química 69]



- 35 [(7R\*,8S\*)-7-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-2,3,4,6,7,8-hexahidropirrol[1,2-a]pirimidin-8-il]carbamato de bencilo

A una solución de [(3R\*,4S\*)-5-etoxi-3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-il]carbamato de bencilo

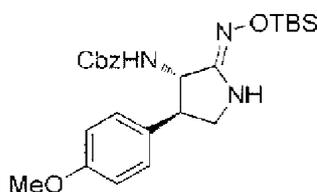
(59 mg) que se obtuvo con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 28-1 in etanol (0,3 ml) se le añadieron cloruro de amonio (1 mg) e hidrobromuro de 3-bromopropilamina (35 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadió carbonato potásico (61 mg) a la solución de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. A la solución de reacción se le añadió

5 agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilada (acetato de etilo : metanol = 4 : 1) para obtener el

10 compuesto del título en forma de un aceite incoloro (27 mg).  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,60-1,73 (2H, m), 3,09-3,24 (4H, m), 3,32-3,44 (2H, m), 3,47-3,61 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,66 (1H, t, J = 9,8 Hz), 4,92 (2H, s), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,22-7,35 (5H, m), 7,49 (1H, d, J = 9,2 Hz).

<Ejemplo de Referencia 36-1>

[Fórmula química 70]



15

((3S\*,4R\*,Z)-2-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)imino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)carbamato de bencilo

Se hizo reaccionar [(3R\*,4S\*)-5-etoxi-3-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-il]carbamato de bencilo que se obtuvo con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 30-1 con *O*-(*tert*-butildimetilsilil)hidroxilamina como reactivo de

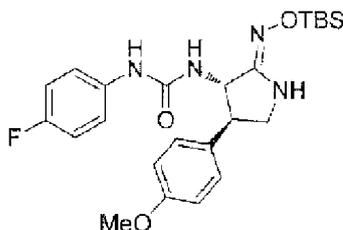
20 reacción en lugar de aminoacetaldehído dimetil acetal de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 31-1 para obtener el compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,05 (6H, s), 0,90 (9H, s), 3,18 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,22-3,40 (1H, m), 3,49 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,72 (3H, s), 4,55 (1H, t, J = 9,7 Hz), 4,91 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,03 (1H, d, J = 13,3 Hz), 6,49 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20-7,33 (7H, m), 7,58 (1H, d, J = 9,1 Hz).

25

<Ejemplo de Referencia 37-1>

[Fórmula química 71]



30 1-((3S\*,4R\*,Z)-2-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)imino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)-3-(4-fluorofenil)urea

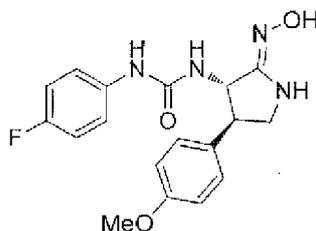
Usando ((3S\*,4R\*,Z)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)imino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)carbamato de bencilo en lugar de [(6R\*,7S\*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol-7-il]carbamato de bencilo,

35 se realizó el mismo método que en el Ejemplo 7-1 para obtener el compuesto del título.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,04 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,89 (9H, s), 3,17 (1H, t, J = 8,8 Hz), 3,28-3,37 (1H, m), 3,53 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,71 (3H, s), 4,74 (1H, t, J = 9,1 Hz), 6,34 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,56 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30-7,34 (2H, m), 8,45 (1H, s).

<Ejemplo de Referencia 38-1>

40

[Fórmula química 72]

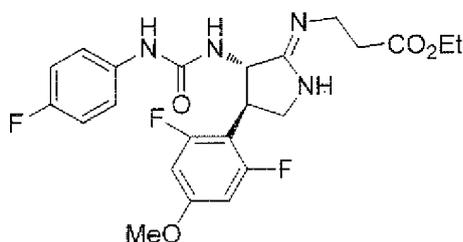


(-)-1-(4-Fluorofenil)-3-[(3S\*,4R\*,Z)-2-(2-hidroxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]urea

- 5 A una solución de 1-((3S\*,4R\*,Z)-2-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]imino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)-3-(4-fluorofenil)urea (290 mg) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se le añadieron agua (1,35 ml) y ácido trifluoroacético (135  $\mu$ l) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción con enfriamiento con hielo se le añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con diisopropil éter para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (212 mg).
- 10 RMN  $^1$ H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,19 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,30 (1H, c, J = 8,7 Hz), 3,55 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,76 (3H, s), 4,80 (1H, t, J = 9,4 Hz), 6,37 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,43 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,04-7,10 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36-7,40 (2H, m), 8,49 (1H, s), 8,89 (1H, s).
- 15 EM (IEN+) m/z: 359 (MH+).

<Ejemplo de Referencia 39-1>

[Fórmula química 73]

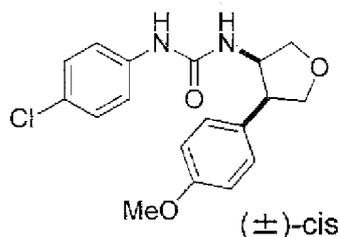


- 20 3-((Z)-((3S\*,4R\*)-4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]pirrolidin-2-iliden)amino)propionato de etilo

- Usando 3-((Z)-((3S\*,4R\*)-3-[(benciloxicarbonil)amino]-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilidene)amino)propionato de etilo en lugar de [(6R\*,7S\*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,1-c][1,2,4]triazol-7-il]carbamato de bencilo, se realizó el mismo método que en el Ejemplo 7-1 para obtener el compuesto del título.
- 25 RMN  $^1$ H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,65 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,42-3,53 (2H, m), 3,57-3,66 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,86-3,93 (1H, m), 3,97-4,10 (3H, m), 5,18 (1H, t, J = 8,6 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,77 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,04 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 8,99 (1H, s).

- 30 <Ejemplo 1-1>

[Fórmula química 74]



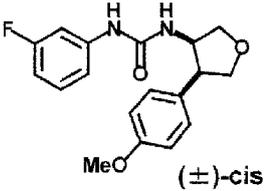
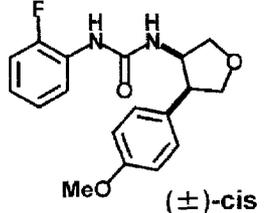
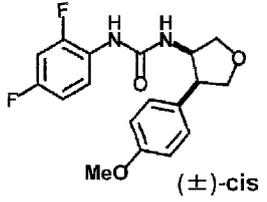
- 35 (±)-*cis*-1-(4-Clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea

- En una atmósfera de argón, a una solución de ácido ( $\pm$ )-*cis*-4-(4-metoxifenil)tetrahydrofurano-3-carboxílico (447 mg) en tolueno (6,7 ml) se le añadieron trietilamina (336  $\mu$ l) y difenilfosforil azida (476  $\mu$ l) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después a 100 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se añadió 4-cloroanilina (256 mg) a la misma y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1 - 1 : 20) para obtener un producto en bruto y el producto en bruto se lavó con diisopropil éter para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (502 mg).
- 10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,49-3,59 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,89 (1H, t, J = 7,9 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 8,5, 6,1 Hz), 4,15 (1H, t, J = 8,5 Hz), 4,51-4,57 (1H, m), 5,89 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,28 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,43 (1H, s).  
EM (IEN+) m/z: 347 (MH) $^+$ .
- 15 Los siguientes Ejemplos 1-2 a 1-11 se obtuvieron usando cada amina aromática correspondiente con el mismo método que en el Ejemplo 1-1.

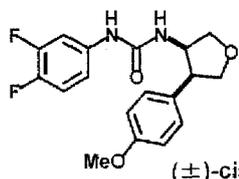
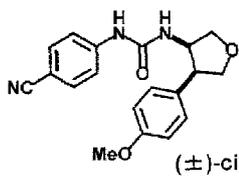
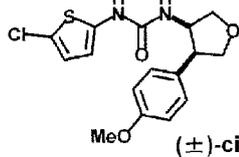
Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en las Tablas 13 a 16.

20

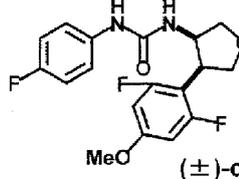
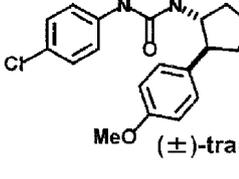
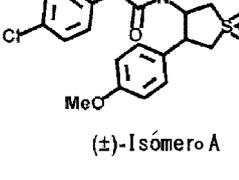
[Tabla 13]

N.º de ej.	Estr.	Nombre químico	P.D.
1-2		( $\pm$ )- <i>cis</i> -1-(3-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil) tetrahydrofuran-3-il]urea	RMN- $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 3,49-3,60 (2E, m), 3,69 (3H, s), 3,89 (1H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 8,6, 5,5 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 4,50-4,58 (1H, m), 5,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,66 (1H, td, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,87 (3H, d, J = 8,6 Hz), 7,13-7,23 (3H, m), 7,33 (1H, dt, J = 12,2, 2,4 Hz), 8,52 (1H, s) EM (IEN+) m/z: 331 (MH $^+$ )
1-3		( $\pm$ )- <i>cis</i> -1-(2-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil) tetrahydrofuran-3-il]urea	RMN- $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 3,48-3,60 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,89 (1H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 8,6, 5,8 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 4,50-4,59 (1H, m), 5,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,66 (1H, td, J = 8,6, 1,8 Hz), 6,87 (3H, d, J = 8,6 Hz), 7,12-7,22 (3H, m), 7,33 (1H, dt, J = 12,2, 2,4 Hz), 8,52 (1H, s) EM (IEN+) m/z: 331 (MH $^+$ )
1-4		( $\pm$ )- <i>cis</i> -1-(2,4-difluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahydrofuran-3-il]urea	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 3,47-3,59 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,88 (1H, dd, J = 8,6, 7,9 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 8,6, 6,1 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 4,51-4,58 (1H, m), 6,40 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,90-6,96 (1H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17-7,22 (1H, m), 7,95 (1H, td, J = 9,2, 6,1 Hz), 8,15 (1H, d, J = 1,8 Hz) EM (IEN+) m/z: 349 (MH $^+$ )

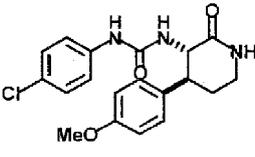
[Tabla 14]

N.º de ej.	Estr.	Nombre químico	P.D.
1-5		(±)- <i>cis</i> -1-(3,4-difluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,49-3,59 (2E, m), 3,70 (3H, s), 3,89 (1H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 8,6, 6,1 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 4,49-4,58 (1H, m), 5,93 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,87 (3H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (1H, dt, J = 11,0, 9,2 Hz), 7,49 (1H, ddd, J = 13,4, 7,3, 2,4 Hz), 8,50 (1H, s) EM (IEN+) m/z: 349 (MH <sup>+</sup> )
1-6		(±)- <i>cis</i> -1-(4-cianofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea	RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,50-3,62 (2E, m), 3,69 (3H, s), 3,89 (1H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 8,6, 5,8 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 4,51-4,59 (1H, m), 6,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (2E, d, J = 8,6 Hz), 8,81 (1H, s) EM (IEN+) m/z: 338 (MH <sup>+</sup> )
1-7		(±)- <i>cis</i> -1-(5-clorotiofen-2-il)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea	RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,49-3,60 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,89 (1H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 8,6, 6,1 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 4,47-4,56 (1H, m), 5,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,12 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,70 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9,2 Hz), 9,38 (1H, s) EM (IEN-) m/z: 353 (MH <sup>+</sup> )

[Tabla 15]

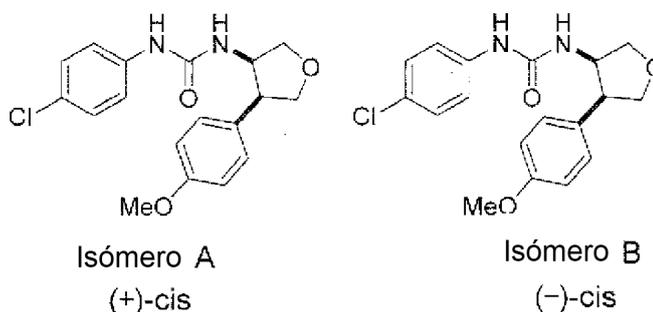
N.º de ej.	Estr.	Nombre químico	P.D.
1-8		(±)- <i>cis</i> -1-[4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]-3-(4-fluorofenil) urea	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,54 (1H, dd, J = 9,2, 4,9 Hz), 3,69 (3H, s), 3,76 (1H, c, J = 8,4 Hz), 3,98 (1H, t, J = 8,9 Hz), 4,04-4,12 (2H, m), 4,51-4,60 (1H, m), 6,04 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,66 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,98 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,14-7,21 (2H, m), 8,36 (1H, s) EM (IEN+) m/z: 367 (MH <sup>+</sup> )
1-9		(±)- <i>trans</i> -1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,21 (1H, m), 3,51 (1H, dd, J = 8,6, 5,5 Hz), 3,66 (1H, t, J = 8,0 Hz), 3,71 (3H, s), 4,02-4,15 (2H, m), 4,18-4,24 (1H, m), 6,57 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,88 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,20-7,26 (4H, m), 7,34 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,51 (1H, s) EM (IEN+) m/z: 347 (MH <sup>+</sup> )
1-10		(±)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-1,1-dióxido-tetrahydrotiofen-3-il]urea	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,10 (1H, ddd, J = 13,3, 6,7, 1,2 Hz), 3,31 (1H, dd, J = 13,3, 9,7 Hz), 3,52-3,59 (1H, m), 3,63-3,71 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,57-4,66 (1H, m), 5,14 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,43 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,16 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,22-7,27 (4H, m) EM (IEN+) m/z: 395 (MH <sup>+</sup> )

[Tabla 16]

N.º de ej.	Estr.	Nombre químico	P.D.
1-11	 <p>(±)-trans</p>	(±)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopiperidin-3-il]urea	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,80-1,89 (1H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 3,14-3,30 (3H, m), 3,69 (3H, s), 4,13 (1H, dd, J = 12,1, 8,5 Hz), 6,17 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, s), 8,52 (1H, s) EM (IEN+) m/z: 374 (MH <sup>+</sup> )

## &lt;Ejemplo 2-1&gt;

[Fórmula química 75]



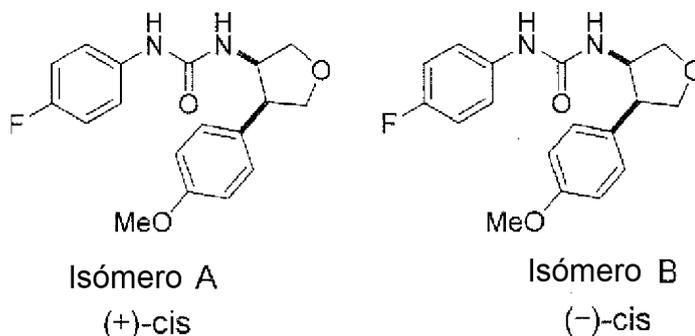
5

(+)-cis-1-(4-Clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea (-)-cis-1-(4-Clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea que se obtuvo en el Ejemplo 1-1 se sometió a resolución óptica por cromatografía líquida de alto rendimiento (metil *tert*-butil éter: etanol: hexano = 65 : 3 : 32, caudal: 20,0 ml) usando una columna para la separación de los enantiómeros (CHIRALPAK ID) para obtener los compuestos del título de dos isómeros en forma de un sólido de color blanco: El isómero A (+) con un tiempo de retención de 26,20 minutos y el isómero B (-) con un tiempo de retención de 41,76 minutos.

- 15 Isómero A (+):  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,49-3,59 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,89 (1H, t, J = 7,9 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 8,5, 6,1 Hz), 4,15 (1H, t, J = 8,5 Hz), 4,51-4,57 (1H, m), 5,89 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,28 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,43 (1H, s).  
EM (IEN+) m/z: 347 (MH)<sup>+</sup>.
- 20 [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +130 (c 0,35, EtOH).  
Isómero B (-):  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,49-3,59 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,89 (1H, t, J = 7,9 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 8,5, 6,1 Hz), 4,15 (1H, t, J = 8,5 Hz), 4,51-4,57 (1H, m), 5,89 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,28 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,43 (1H, s).  
EM (IEN+) m/z: 347 (MH)<sup>+</sup>.
- 25 [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -129 (c 0,35, EtOH).

## &lt;Ejemplo 3-1&gt;

## [Fórmula química 76]



(+)-*cis*-1-(4-Fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea      (-)-*cis*-1-(4-Fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea que se obtuvo con el mismo método que en el Ejemplo 1-1 usando 4-fluoroanilina en lugar de 4-cloroanilina se sometió a resolución óptica por cromatografía líquida de alto rendimiento (metil *tert*-butil éter: etanol = 95 : 5, caudal: 20,0 ml) usando una columna para la separación de los enantiómeros (CHIRALPAK ID) para obtener los compuestos del título de dos isómeros en forma de un sólido de color blanco: El isómero A (+) con un tiempo de retención de 11,44 minutos y el isómero B (-) con un tiempo de retención de 14,50 minutos.

Isómero A (+):

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,49-3,58 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,89 (1H, dd, J = 8,5, 7,3 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 8,5, 6,1 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 8,5, 7,3 Hz), 4,50-4,57 (1H, m), 5,82 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,96-7,03 (2H, m), 7,15 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,22-7,28 (2H, m), 8,32 (1H, s).

EM (IEN+) m/z: 331 (MH)<sup>+</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +101 (c 0,35, EtOH).

Isómero B (-):

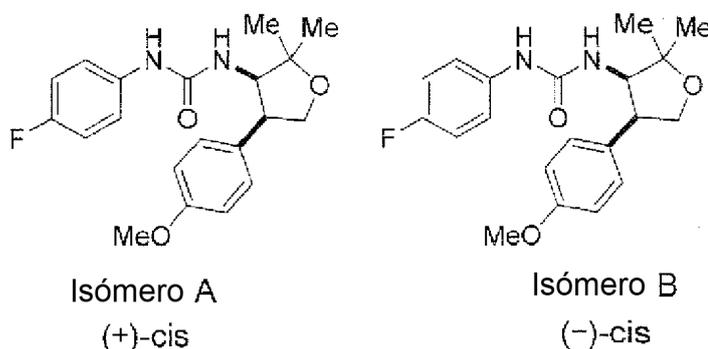
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,49-3,58 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,89 (1H, dd, J = 8,5, 7,3 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 8,5, 6,1 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 8,5, 7,3 Hz), 4,50-4,57 (1H, m), 5,82 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,96-7,03 (2H, m), 7,15 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,22-7,28 (2H, m), 8,32 (1H, s).

EM (IEN+) m/z: 331 (MH)<sup>+</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -104 (c 0,35, EtOH).

## &lt;Ejemplo 4-1&gt;

## [Fórmula química 77]



(+)-*cis*-1-(4-Fluorofenil)3-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-il]urea      (-)-*cis*-1-(4-Fluorofenil)3-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-il]urea

(±)-*cis*-1-(4-Fluorofenil)3-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-il]urea que se obtuvo con el mismo método que en el Ejemplo 1-1 usando ácido (±)-*cis*-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidrofurano-3-carboxílico en lugar de ácido (±)-*cis*-4-(4-metoxifenil)tetrahidrofurano-3-carboxílico se sometió a resolución óptica por cromatografía líquida de alto rendimiento (etanol: hexano = 20 : 80, caudal: 10,0 ml) usando una columna para la separación de los enantiómeros (CHIRALPAK IA) para obtener los compuestos del título de dos isómeros en forma de un sólido de color blanco: El isómero A (+) con un tiempo de retención de 12 minutos y el isómero B (-) con un tiempo de retención de 14 minutos.

Isómero A (+):

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,09 (3H, s), 1,28 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,73-3,81 (1H, m), 3,89 (1H, t, J = 8,8 Hz), 4,12 (1H, dd, J = 8,8, 7,3 Hz), 4,27 (1H, dd, J = 10,3, 6,7 Hz), 5,86 (1H, d, J = 10,3 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,96-7,03 (2H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24-7,28 (2H, m), 8,32 (1H, s).

EM (DC+) m/z: 358 (M) $^+$ .

[ $\alpha$ ] $_D^{24}$  +102 (c 0,33, EtOH).

Isómero B (-):

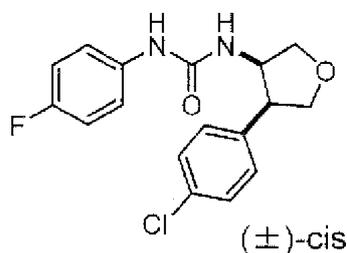
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,09 (3H, s), 1,28 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,73-3,81 (1H, m), 3,89 (1H, t, J = 8,8 Hz), 4,12 (1H, dd, J = 8,8, 7,3 Hz), 4,27 (1H, dd, J = 10,3, 6,7 Hz), 5,86 (1H, d, J = 10,3 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,96-7,03 (2H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24-7,28 (2H, m), 8,32 (1H, s).

EM (DC+) m/z: 358 (M) $^+$ .

[ $\alpha$ ] $_D^{24}$  -103 (c 0,37, EtOH).

### <Ejemplo 5-1>

#### [Fórmula química 78]



(±)-cis-1-[4-(4-Clorofenil)tetrahidrofuran-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea

En una atmósfera de argón, a una solución de (±)-cis-4-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-amina (200 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) con enfriamiento con hielo se le añadió isocianato de 4-fluorofenilo (0,115 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (270 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,53-3,62 (2H, m), 3,91 (1H, dd, J = 8,5, 7,3 Hz), 4,02 (1H, dd, J = 8,5, 6,7 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 8,5, 7,3 Hz), 4,55-4,64 (1H, m), 5,91 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,00 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,20-7,27 (4H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,24 (1H, s).

EM (IEN+) m/z: 335 (MH) $^+$ .

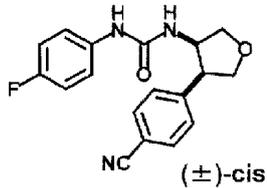
Los siguientes Ejemplos 5-2 a 5-4 se obtuvieron usando cada amina aromática correspondiente con el mismo método que en el Ejemplo 5-1.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 17.

[Tabla 17]

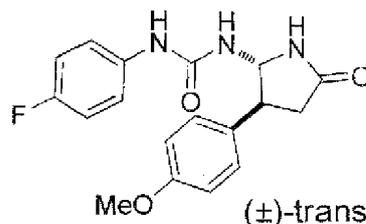
N.º de ej.	Estr.	Nombre químico	P.D.
5-2	<p style="text-align: center;">(±)-cis</p>	(±)-cis-1-[4-(4-fluorofenil)-tetrahidrofuran-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 3,53-3,62 (2H, m), 3,89 (1H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 8,6, 6,1 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 3,6, 7,3 Hz), 4,52-4,61 (1H, m), 5,91 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,99 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,11 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,20-7,27 (4H, m), 8,23 (1H, s) EM (IEN+) m/z: 319 (MH) $^+$

(continuación)

N.º de ej.	Estr.	Nombre químico	P.D.
5-3		(±)- <i>cis</i> -1-[4-(4-cianofenil)tetrahydrofuran-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,59 (1H, dd, J = 8,6, 4,3 Hz), 3,7C (1H, c, J = 7,3 Hz), 3,95 (1H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 8,6, 6,1 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 4,61-4,69 (1H, m), 6,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,00 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,43 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,18 (1H, s) EM (IEN+) m/z: 326 (MH <sup>+</sup> )
5-4		(±)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxooxazolidin-3-il]urea	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,72 (3H, s), 4,09 (1H, s), 4,70 (1H, t, J = 8,5 Hz), 5,02 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (4H, d, J = 8,5 Hz), 8,51 (1H, s), 8,89 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 362 (MH <sup>+</sup> )

**Ejemplo 6-1**

[Fórmula química 79]



5

(±)-*trans*-1-(4-Fluorofenil)-3-[3-(4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-2-il]urea

A una solución de (±)-*trans*-[3-(4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (30 mg) en diclorometano (0,5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y el pH en la capa acuosa del mismo se ajustó a 9. A una solución bicapa se le añadió isocianato de 4-fluorofenilo (20 µl) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 4 : 1 - acetato de etilo - acetato de etilo : metanol = 95 : 5) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (26 mg).

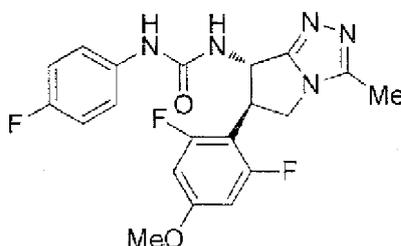
10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,33 (1H, dd, J = 16,5, 9,2 Hz), 2,61 (1H, dd, J = 16,5, 9,2 Hz), 3,22-3,35 (1H, m), 3,71 (3H, s), 5,24 (1H, t, J = 9,2 Hz), 6,84-6,94 (3H, m), 7,04 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,37 (2H, dd, J = 9,2, 5,5 Hz), 8,18 (1H, s), 8,52 (1H, s).

20

## &lt;Ejemplo 7-1&gt;

[Fórmula química 80]



25

(-)-1-[(6R\*,7S\*)-6-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-7-il]-3-(4-fluorofenil)urea

A una solución de [(6R\*,7S\*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-7-il]carbamato de bencilo (10 mg) en etanol (0,5 ml) se le añadió paladio carbono al 10 % (2 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La solución de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente del filtrado se retiró para obtener (6R\*,7S\*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-7-amina que es un compuesto intermedio en forma de un aceite incoloro. A una solución de la (6R\*,7S\*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-7-amina (7,3 mg) obtenida en tetrahydrofurano (0,5 ml) se le añadió isocianato de 4-fluorofenilo (2,7 µl) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1 - acetato de etilo) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,4 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,32 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,91 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 4,31-4,46 (2H, m), 5,38 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,79 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,88-6,95 (1H, m), 7,03 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,32-7,37 (2H, m), 8,85 (1H, s).

EM (IEN+) m/z: 418 (MH)<sup>+</sup>.

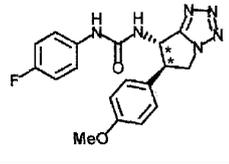
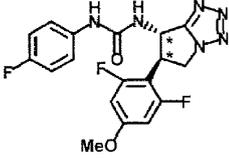
[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> -79 (c 0,20, EtOH).

Los siguientes Ejemplos 7-2 a 7-7 se obtuvieron usando cada compuesto de Cbz correspondiente con el mismo método que en el Ejemplo 7-1.

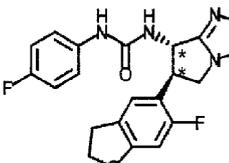
Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en las Tablas 18 y 19.

25

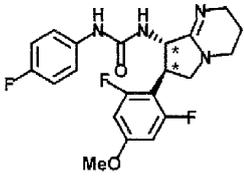
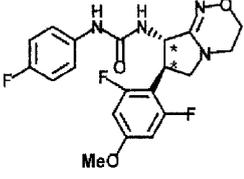
[Tabla 18]

N.º de ej.	Estr.	Nombre químico	P.D.
7-2		(-)-1-[(6R*,7S*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,78 (3H, s), 3,93 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 4,22 (1H, c, J = 8,6 Hz), 4,43 (1H, t, J = 10,4 Hz), 5,30 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,74-6,83 (3H, m), 7,00 (1H, s), 7,04 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,16 (1H, s), 7,31-7,38 (2H, m), 8,67 (1H, s) EM (IEN+) m/z: 403 (MH <sup>+</sup> ) [α] <sub>D</sub> <sup>29</sup> -121 (c 0,098, EtOH)
7-3		(-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(6R*,7S*)-6-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-d]tetrazol-7-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,74 (3H, s), 4,28-4,41 (2H, m), 4,86 (1H, dd, J = 9,7, 7,3 Hz), 5,50 (1H, dd, J = 9,1, 9,1 Hz), 6,90-6,95 (3H, m), 7,04 (2H, m), 7,37 (2H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,83 (1H, s) EM (IEN+) m/z: 369 (MH <sup>+</sup> ) [α] <sub>D</sub> <sup>23,5</sup> -183 (c 0,311, EtOH)
7-4		(-)-1-[(6R*,7S*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-d]tetrazol-7-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,77 (3H, s), 4,36 (1H, dd, J = 11,6, 7,9 Hz), 4,64-4,72 (1H, m), 4,89 (1H, t, J = 11,6 Hz), 5,42 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,81 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,99-7,07 (3H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 9,10 (1H, s) EM (IEN+) m/z: 405 (MH <sup>+</sup> ) [α] <sub>D</sub> <sup>29</sup> -51 (c 0,067, EtOH)

[Tabla 19]

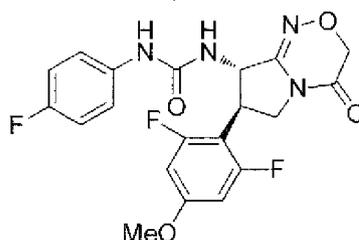
N.º de ej.	Estr.	Nombre químico	P.D.
7-5		(-)-1-[(6R*,7S*)-6-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-d]tetrazol-7-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,18 (2H, t, J = 8,9 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 11,0, 7,9 Hz), 4,55-4,60 (1H, m), 4,63 (2H, t, J = 8,9 Hz), 4,83-4,89 (1H, m), 5,38 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,49 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,56 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,78-6,83 (2H, m), 7,09-7,14 (3H, m), 7,33 (1H, s) EM (IEN+) m/z: 399 (MH <sup>+</sup> ) [α] <sub>D</sub> <sup>24</sup> -107 (c 0,15, EtOH)

(continuación)

N.º de ej.	Estr.	Nombre químico	P.D.
7-6		(-)-1-[(7R*,8S*)-7-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2,3,4,6,7,8-hexahidropirroló[1,2-a]pirimidin-8-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,19-1,31 (2H, m), 1,66-1,79 (2H, m), 3,15-3,60 (5H, m), 3,76 (3H, s), 4,84-4,86 (1H, m), 6,24-6,43 (1H, m), 6,73 (2H, d, J = 11 Hz), 7,02 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,26-7,34 (2H, m), 8,75 (1H, s) EM (IEN+) m/z: 419 (MH+) [α] <sub>D</sub> <sup>29</sup> -261 (c 0,12, EtOH)
7-7		1-[(7R*,8S*)-7-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pirroló[2,1-c][1,2,4]-oxadiazin-8-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,35-3,38 (3H, m), 3,55 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,61-3,70 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,83-3,90 (1H, m), 5,13 (1H, t, J = 9,4 Hz), 6,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,73 (2H, d, J = 10,9 Hz), 7,00 (2H, t, J = 9,1 Hz), 7,27-7,33 (2H, m), 8,62 (1H, s) EM (IEN+) m/z: 421 (MH+)

## &lt;Ejemplo 8-1&gt;

[Fórmula química 81]



5

(-)-1-[(7R\*,8S\*)-7-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pirroló[2,1-c][1,2,4]oxadiazin-8-il]-3-(4-fluorofenil)urea

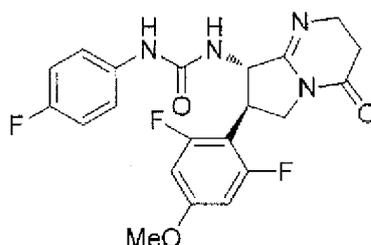
Usando 2-(((Z)-{(3S\*,4R\*)-3-[(benciloxicarbonil)amino]-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden}amino)oxi)acetato de etilo en lugar de [(6R\*,7S\*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,1-c][1,2,4]triazol-7-il]carbamato de bencilo, se realizó el mismo método que en el Ejemplo 7-1 para obtener el compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,77 (3H, s), 3,78-3,86 (2H, m), 4,06-4,18 (2H, m), 4,25-4,34 (1H, m), 5,03-5,10 (1H, m), 6,47 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,88-6,96 (2H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,69 (1H, s).

EM (IEN+) m/z: 435 (MH+).  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -89 (c 0,12, EtOH).

## &lt;Ejemplo 9-1&gt;

[Fórmula química 82]



20

(-)-1-[(7R\*,8S\*)-7-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahidropirroló[1,2-a]pirimidin-8-il]-3-(4-fluorofenil)urea

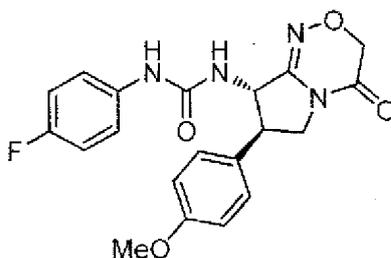
A una solución de 3-((Z)-{(3S\*,4R\*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]pirrolidin-2-iliden}amino)propionato de etilo (12 mg) en N,N-dimetilformamida (0,3 ml) se le añadió carbonato de cesio (9,8 mg) y

la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con diisopropil éter para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 mg).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,51-2,59 (2H, m), 3,70-3,74 (4H, m), 3,75 (3H, s), 4,12 (1H, d, J = 9,2 Hz), 5,22 (1H, s), 6,50 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,88-6,96 (2H, m), 7,13-7,21 (2H, m).  
EM (IEN+) m/z: 433 (MH)<sup>+</sup>.  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -108 (c 0,10, EtOH).

10 <Ejemplo 10-1>

[Fórmula química 83]



15 1-(4-Fluorofenil)-3-[(7R\*,8S\*)-7-(4-metoxifenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pirrolidino[2,1-c][1,2,4]oxadiazin-8-il]urea

- 15 A una solución de (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S\*,4R\*,Z)-2-(2-hidroxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidino-3-il]urea (84 mg) en N,N-dimetilformamida (0,6 ml) se le añadió carbonato de cesio (91 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió bromoacetato de etilo (31 μl) a la solución de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con diisopropil éter para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (59 mg).  
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,44-3,58 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,11 (1H, m), 4,21 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,44 (1H, d, J = 15,7 Hz), 5,30 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,91 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,03 (2H, m), 7,31-7,37 (4H, m), 8,65 (1H, s).  
25 EM (IEN+) m/z: 399 (MH)<sup>+</sup>.

A continuación, los resultados en apoyo de la utilidad del compuesto de la presente invención se mostrarán con referencia a los Ejemplos de Ensayo.

- 30 <Ejemplo de Ensayo 1>

Prueba de medición de la actividad agonista en FPRL1 humano

- 35 (1-1) Construcción del vector de expresión de FPRL1 humano

El FPRL humano (SEQ ID NO: 3) se amplificó en una reacción de PCR a partir de ADNc derivado de una línea celular de leucemia monocítica THP-1 (TIB-202, ATCC) como molde usando un cebador directo que se muestra en la SEQ ID NO: 1, cebador inverso mostrado en la SEQ ID NO: 2 y KOD-plus-ver. 2 (KOD-211, TOYOBO CO., LTD.). El producto de PCR amplificado y el vector pCMV-script (212220, STRATAGENE) se digirieron con Hind III (1060A, Takara Bio Inc.) y XhoI (1094A, Takara Bio Inc.), y la digestión resultante se ligó con Ligation high ver. 2 (LGK-201, TOYOBO CO., LTD.). El producto de ligamiento se transformó en DH5α (DNA-901, TOYOBO CO., LTD.), se cultivó en un medio LB que contenía kanamicina a 100 μg/ml y se purificó con el kit HiSpeed Plasmid Maxi (12662, QIAGEN).

- 45 (1-2) Construcción del vector de expresión de Gα15 humano

El Gα15 humano (SEQ ID NO: 6) se amplificó en una reacción de PCR a partir de ADNc derivado de una línea celular de leucemia mielóide HL-60 (CCL-240, ATCC) como molde usando un cebador directo que se muestra en la SEQ ID NO: 4, cebador inverso mostrado en la SEQ ID NO: 5 y KOD-plus-ver. 2. El producto de PCR amplificado y el vector pCMV-script se digirieron con Hind III y XhoI, y la digestión resultante se ligó con Ligation high ver. 2. El producto de ligamiento se transformó en DH5α, se cultivó en un medio LB que contenía kanamicina a 100 μg/ml y se purificó con el kit HiSpeed Plasmid Maxi.

(2-1) Método para cultivar y subcultivar HEK293

HEK293 (JCRB9068, NIBIO) se cultivó en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5 % y 37 °C usando DMEM (11885-092, GIBCO) que contenía FBS al 10 % y 1cPenicilina-Estreptomocina (15140-122, GIBCO). El subcultivo se realizó de la siguiente manera: Las células que alcanzaron del 80 al 90 % de confluencia se lavaron con PBS(-), se separaron usando Tripsina-EDTA al 0,25 % (25200-072, GIBCO), se centrifugan, se resuspendió en un medio reciente y luego se sembró en un placa recubierta de colágeno de tipo 1 (4020-010, IWAKI) en una proporción dividida de 1 : 8 (cultivado durante 3 días).

### (2-2) Introducción de vectores de expresión humanos FPRL1 y Gα15

Las HEK293 que alcanzaron del 80 al 90 % de confluencia se lavaron con PBS (-), se separaron usando Tripsina-EDTA al 0,25 %, se centrifugaron y se resuspendieron en un medio nuevo, excluyendo 1xPenicilina-Estreptomocina. Las células se inocularon en una placa de 6 pocillos recubierta con colágeno de tipo 1 (4810-010, IWAKI) a  $5 \times 10^5$  células/2,5 ml/pocillo y se cultivaron durante la noche. Al día siguiente, Los vectores de expresión FPRL1 y Gα15 humanos se introdujeron usando el reactivo de transfección Lipofectamine 2000 (11668-019, Life technologies). En primer lugar, los vectores de expresión humanos FPRL1 y Gα15 se diluyeron con medio de suero reducido Opti-MEM I (31985-070, GIBCO) a 2 µg/250 µl/pocillo y el reactivo de transfección Lipofectamine 2000 se diluyó con medio de suero reducido Opti-MEM I para que fuera de 4 µl/250 µl/pocillo. Los vectores y el reactivo se difundieron suavemente y se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución del vector se mezcló con el reactivo de transfección Lipofectamine 2000 en cantidades iguales. Para formar un complejo de los vectores y el reactivo de transfección Lipofectamine 2000, la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se añadió a 500 µl/pocillo al medio de células inoculadas. Las células tratadas se cultivaron durante 24 horas, se inocularon en una placa de 96 pocillos recubierta con poli-D-lisina (356640, BD Biosciences) a una densidad celular de  $7 \times 10^4$  células/100 µl/pocillo, y se cultivaron durante otras 24 horas. Las células resultantes se usaron en una prueba de medición de movilización de calcio en las células.

### (3) Evaluación de la actividad agonista en FPRL1 humano (Prueba de movilización de calcio en la célula)

Primero se pesó una cantidad apropiada de cada compuesto de prueba y se disolvió a  $10^{-2}$  M por adición de dimetilsulfóxido (DMSO). Para el cálculo de un valor de CE<sub>50</sub> para la actividad agonista, cada solución de compuesto se diluyó en serie con DMSO en incrementos de 10 veces para obtener ocho soluciones con una concentración de  $10^{-2}$  M a  $10^{-9}$  M. La solución compuesta formada que tenía cada concentración se diluyó 100 veces con un tampón de ensayo contenido en el kit de ensayo de calcio Fluo-4 NW (F36206, Life Technologies), y se dispensó en una cantidad de 100 µl en una placa de 96 pocillos con una forma de fondo en V. La placa dispensada con soluciones del compuesto se colocó en Flexstation (Molecular Devices, LLC.) hasta la medición.

Posteriormente, los 10 ml de tampón de ensayo y los 100 µl de solución de probenecid (disueltos mediante la adición de 1 ml de tampón de ensayo a una solución madre de 250 mM) se mezclaron lo suficientemente y se disolvieron en una mezcla de colorante Fluo-4 NW. Se retiró el medio de células inoculadas el día anterior, se añadió la mezcla de colorante Fluo-4 NW disuelta en una cantidad de 90 µl/pocillo, y se produjo una reacción en la oscuridad a 37 °C durante 45 minutos. Las células después de la reacción y las microplacas para la adición del compuesto se establecieron en Flexstation, y se midió la variación en la intensidad de fluorescencia con el tiempo después de la adición del compuesto [cantidad de compuesto añadido = 10 µl (concentración final:  $10^{-5}$  M a  $10^{-12}$  M), longitud de onda de excitación: 485 nm, longitud de onda medida: 525 nm, 1,5 segundos x 54 lecturas]. Se calculó un valor restando un valor inicial durante la adición de DMSO al valor máximo de la unidad de fluorescencia relativa, y se analizó. Todos los datos de medición se analizaron con Prism 4, que era una herramienta de análisis de datos. Como valor de CE<sub>50</sub>, se calculó una concentración molar que dio como resultado una activación máxima del 50 %. Los valores de CE<sub>50</sub> de los compuestos de prueba resultantes se muestran en la Tabla I.

[Tabla I]

Compuesto a probar	CE <sub>50</sub> de eficacia (nM)	Compuesto a probar	CE <sub>50</sub> de eficacia (nM)
Ejemplo 1-1	0,25	Ejemplo 6-1	5,6
Ejemplo 1-5	12	Ejemplo 7-1	0,05
Ejemplo 1-6	10	Ejemplo 7-2	0,25
Ejemplo 1-7	5,2	Ejemplo 7-3	0,6
Ejemplo 1-8	3,78	Ejemplo 7-4	0,36
Ejemplo 1-9	2,3	Ejemplo 7-5	2,5
Ejemplo 1-10	0,29	Ejemplo 7-6	0,97
Ejemplo 1-11	0,11	Ejemplo 7-7	0,02

(continuación)

Compuesto a probar	CE <sub>50</sub> de eficacia (nM)	Compuesto a probar	CE <sub>50</sub> de eficacia (nM)
Ejemplo 2-1 Isómero A	0,54	Ejemplo 8-1	0,03
Ejemplo 3-1 Isómero A	0,62	Ejemplo 9-1	0,03
Ejemplo 5-1	14	Ejemplo 10-1	0,29
Ejemplo 5-4	2,6		

Como se observa en la Tabla I, los compuestos (I) de la presente invención o sus sales farmacológicamente aceptables presentan un efecto agonista de FPRL1 superior.

#### 5 <Ejemplo de Ensayo 2>

Efecto de la inducción de lipopolisacáridos sobre la infiltración neutrofílica en el pulmón de ratón

10 Un compuesto a analizar se administró por vía oral a un ratón (BALB/c, macho), y después de 30 minutos, el ratón se colocó en un recipiente de plástico. El lipopolisacárido (0,3 mg/ml) disuelto en solución salina fisiológica se aerosolizó con un nebulizador de ondas ultrasónicas (NE-U17, OMRON Corporation), y se expuso al ratón durante 10 minutos. Después de 5 horas, el ratón anestesiado se sacrificó por desangrado. Se insertó una cánula en el tracto respiratorio y se realizó un lavado broncoalveolar (LBA) con 1 ml de NaCl líquido al 0,85 % que contenía citrato sódico al 0,4 %. Esta operación se repitió 3 veces, para obtener un fluido de LBA. El fluido de LBA se centrifugó a 4 °C y x200 g durante 15 5 minutos, y el sedimento se suspendió en una solución salina fisiológica que contenía BSA al 0,1 %. Se contó el número de glóbulos blancos utilizando la solución de Turks con un microscopio, y se calculó el recuento total de glóbulos blancos. Los glóbulos blancos se fijaron en un portaobjetos de vidrio usando Cytospin 3 (Thermo BioAnalysis Japan K. K.). Las células se tiñeron con Diff-Quik (SYSMEX INTERNATIONAL REAGENTS CO., LTD.), y se contó su número con un microscopio, y se calculó la proporción de neutrófilos. La proporción de neutrófilos se multiplicó por el 20 recuento total de glóbulos blancos para calcular el recuento total de neutrófilos. Un efecto del compuesto a probar representa un porcentaje (%) de la proporción de supresión con respecto al recuento de neutrófilos en un control. Las proporciones de supresión de los compuestos de prueba resultantes se muestran en la Tabla II.

[Tabla II]

Compuesto a probar	Proporción de supresión (%)	Dosis (mg/kg)
Ejemplo 2-1 Isómero A	82	3
Ejemplo 3-1 Isómero A	80	3
Ejemplo 7-7	97	1

25 Tal como se ve en la Tabla II, los compuestos (I) de la presente invención o sus sales farmacológicamente aceptables tuvieron una acción superior de suprimir la infiltración de neutrófilos.

#### 30 **Aplicabilidad industrial**

30 El compuesto de la presente invención tiene una acción superior de suprimir la infiltración de neutrófilos debido a un efecto agonista de FPRL1 superior, y por lo tanto es útil como agente terapéutico o profiláctico para la enfermedad inflamatoria, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, 35 amiloidosis, trastornos inmunes y similares.

#### **Texto independiente de listado de secuencias**

<Listado de secuencias 1>

40 La SEQ ID NO: 1 es una secuencia de un cebador directo utilizado para la amplificación de ADN de FPRL1 humano (SEQ ID NO: 3), y se complementa con un sitio de reconocimiento Hind III.

<Listado de secuencias 2>

La SEQ ID NO: 2 es una secuencia de un cebador inverso utilizado para la amplificación de ADN de FPRL1 humano (SEQ ID NO: 3), y se complementa con un sitio de reconocimiento XhoI.

45 <Listado de secuencias 3>

La SEQ ID NO: 3 es un marco de lectura abierto (ORF) de FPRL1 humano, y es una secuencia de ADN de un sitio traducido en un aminoácido.

<Listado de secuencias 4>

La SEQ ID NO: 4 es una secuencia de un cebador directo utilizado para la amplificación de ADN de Gα15 humano

(SEQ ID NO: 6), y se complementa con un sitio de reconocimiento Hind III.

<Listado de secuencias 5>

La SEQ ID NO: 5 es una secuencia de un cebador inverso utilizado para la amplificación de ADN de Gα15 humano (SEQ ID NO: 6), y se complementa con un sitio de reconocimiento XhoI.

5 <Listado de secuencias 6>

La SEQ ID NO: 6 es un marco de lectura abierto (ORF) de Gα15 humano, y es una secuencia de ADN de un sitio traducido en un aminoácido.

LISTADO DE SECUENCIAS

10

<110> KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> DERIVADOS DE UREA, O LAS SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

15

<130> 672906

<150> JP2015-107227

<151> 27/05/2015

20

<160> 6

<170> PatentIn versión 3.1

25

<210> 1

<211> 43

<212> ADN

<213> Artificial

30

<220>

<223> cebador de 5'

<400> 1

cgaagcttca ccatggaac caactctcc actcctctga atg 43

35

<210> 2

<211> 38

<212> ADN

<213> Artificial

40

<220>

<223> cebador de 3'

<400> 2

cgctcgagtc atattgcctt tattcaatg tcttcagg 38

45

<210> 3

<211> 1056

<212> ADN

<213> Ser humano

50

<400> 3

ES 2 814 126 T3

atggaaacca acttctccac tcctctgaat gaatatgaag aagtgtccta tgagtctgct 60  
 ggctacactg ttctgctggat cctcccattg gtggtgcttg gggtcacctt tgtcctcggg 120  
 gtcctgggca atgggcttgt gatctgggtg gctggattcc ggatgacacg cacagtcacc 180  
 accatctggt acctgaacct ggccttggt gacttttctt tcacggccac attaccattc 240  
 ctcattgtct ccatggccat gggagaaaaa tggccttttg gctggttcct gtgtaagtta 300  
 attcacatcg tgggtggacat caacctcttt ggaagtgtct tcttgattgg tttcattgca 360  
 ctggaccgct gcatttgtgt cctgcatcca gtctgggcc agaaccaccg cactgtgagt 420  
 ctggccatga aggtgatcgt cggaccttgg attcttgctc tagtccttac cttgccagtt 480  
 ttcctctttt tgactacagt aactattcca aatggggaca catactgtac tttcaacttt 540  
 gcatcctggg gtggcaccct tgaggagagg ctgaagggtg ccattacat gctgacagcc 600  
 agagggatta tccggtttgt cattggcttt agcttgccga tgtccattgt tgccatctgc 660  
 tatgggctca ttgcagccaa gatccacaaa aagggcatga ttaaaccag ccgtccctta 720  
 cgggtcctca ctgctgtggt ggcttctttc ttcactctgtt ggtttccctt tcaactggtt 780  
 gcccttctgg gcaccgtctg gctcaaagag atgttgttct atggcaagta caaaatcatt 840  
 gacatcctgg ttaacccaac gagctccctg gccttcttca acagctgcct caaccccatg 900  
 ctttacgtct ttgtgggcca agacttccga gagagactga tccactccct gccaccagtt 960  
 ctggagaggg ccctgtctga ggactcagcc ccaactaatg acacggctgc caattctgct 1020  
 tcacctcctg cagagactga gttacaggca atgtga 1056

5 <210> 4  
 <211> 29  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> cebador de 5'

15 <400> 4  
 cgaagctca ccatggcccg ctgctgac 29

20 <210> 5  
 <211>  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

25 <400> 5  
 cgctcgagtc acagcagggt gatctgtcc 30

30 <210> 6  
 <211> 1125  
 <212> ADN  
 <213> Ser humano

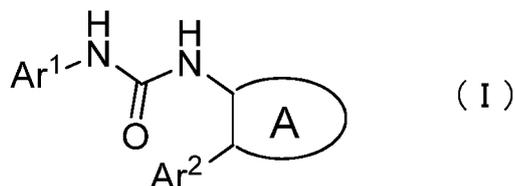
<400> 6

ES 2 814 126 T3

atggcccgct cgctgacctg gcgctgctgc ccctggtgcc tgacggagga tgagaaggcc 60  
 gccgcccggg tggaccagga gatcaacagg atcctcttgg agcagaagaa gcaggaccgc 120  
 ggggagctga agctgctgct tttgggcccga ggcgagagcg ggaagagcac cttcatcaag 180  
 cagatgcgga tcatccacgg cgccggctac tggaggagg agcgcaaggg cttccggccc 240  
 ctggtctacc agaacatctt cgtgtccatg cgggccatga tcgaggccat ggagcggctg 300  
 cagattccat tcagcaggcc cgagagcaag caccacgcta gcctggtcat gagccaggac 360  
 ccctataaag tgaccacggt tgagaagcgc tacgctgctg ccatgcagtg gctgtggagg 420  
 gatgccggca tccgggccta ctatgagcgt cggcgggaat tccacctgct cgattcagcc 480  
 gtgtactacc tgtcccacct ggagcgcac accgaggagg gctacgtccc cacagctcag 540  
 gacgtgctcc gcagccgcat gccaccact ggcatcaacg agtactgctt ctccgtgcag 600  
 aaaaccaacc tgcggatcgt ggacgtcggg ggccagaagt cagagcgtaa gaaatggatc 660  
 cattgtttcg agaacgtgat cgccctcatc tacctggcct cactgagtga atacgaccag 720  
 tgcctggagg agaacaacca ggagaaccgc atgaaggaga gcctcgcatt gtttgggact 780  
 atcctggaac taccctggtt caaaagcaca tccgtcatcc tctttctcaa caaaaccgac 840  
 atcctggagg agaaaatccc cacctcccac ctggctacct atttcccag tttccagggc 900  
 cctaagcagg atgctgaggc agccaagagg ttcatcctgg acatgtacac gaggatgtac 960  
 accgggtgcg tggacggccc cgagggcagc aagaagggcg cacgatcccg acgcctcttc 1020  
 agccactaca catgtgccac agacacacag aacatccgca aggtcttcaa ggacgtgctg 1080  
 gactcggctg tcgcccgcta cctggacgag atcaacctgc tgtga 1125

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

en donde,

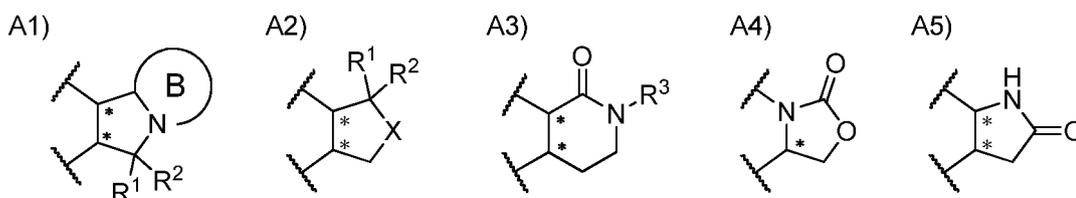
10

en la fórmula (I), Ar<sup>1</sup> es un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo heterociclilo aromático monocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes o un grupo heterociclilo aromático bicíclico que tiene 10 átomos y que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes;

15

Ar<sup>2</sup> es un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (a condición de que cuando A es A1, se excluya el grupo fenilo cuyo uno o más sustituyentes son solamente uno o más átomos de halógeno), un grupo heterociclilo aromático monocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes o un grupo heterociclilo aromático bicíclico que tiene 9 o 10 átomos y que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes;

A es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes A1), A2), A3), A4) y A5):



20

en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos un grupo alquileo C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes;

X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o SO<sub>2</sub>;

25

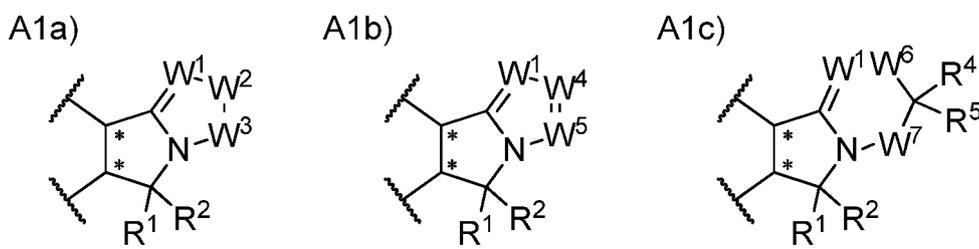
B es un grupo heterociclilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes; y

cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico;

en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan entre átomos de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxi, grupos alcoxicarbonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo formilo, grupos acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupos alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupos alquilamino C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupos alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupos cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, grupos heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, grupos cíclicos de hidrocarburo aromático que tienen opcionalmente un átomo de halógeno, grupos heterociclilo aromáticos, grupos acilamino C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupos cicloalquilcarbonilamino C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, grupos heterocicloalquilcarbonilamino de 3 a 10 miembros, grupos carbonilamino cíclicos hidrocarbonados aromáticos y grupos carbonilamino heterociclilo aromáticos.

35

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I), A es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes A1a), A1b) y A1c):



40

en los W<sup>1</sup> es C-R<sup>6</sup> o un átomo de nitrógeno;

W<sup>2</sup> es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> o N-R<sup>9</sup>;

W<sup>3</sup> es CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> o C=O;

W<sup>4</sup> es C-R<sup>12</sup> o un átomo de nitrógeno;

W<sup>5</sup> es C-R<sup>13</sup> o un átomo de nitrógeno;

45

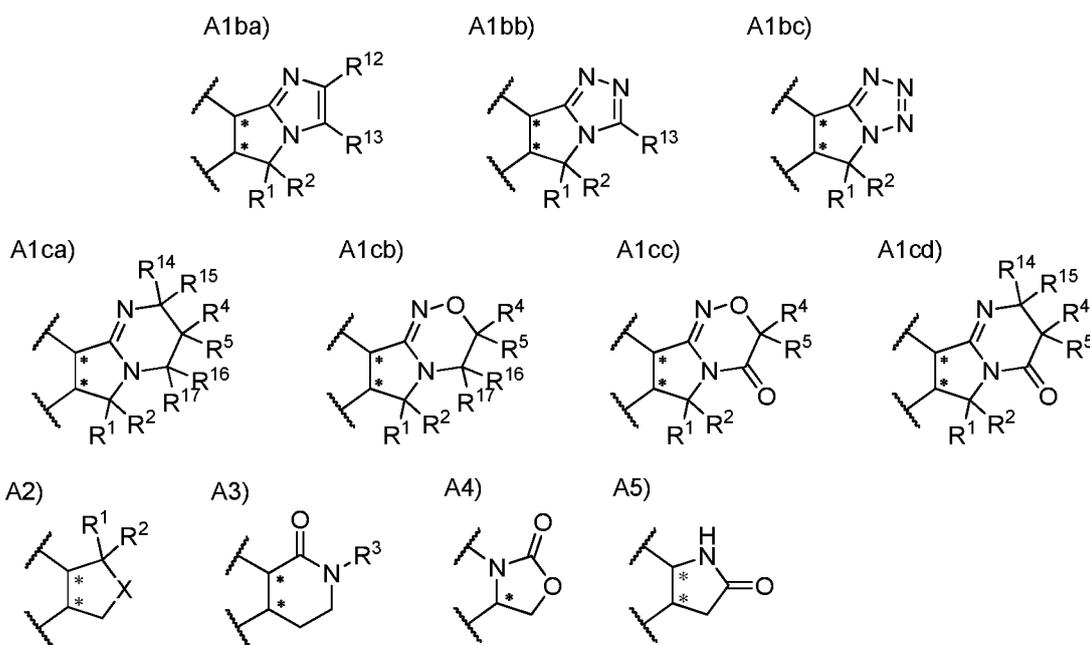
W<sup>6</sup> es CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, un átomo de oxígeno o C=O;

W<sup>7</sup> es CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> o C=O;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> pueden formar juntos un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub> o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros; y

R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alcocixarbonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfinilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo heterociclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, en donde cuando R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>12</sup> y/o R<sup>13</sup> son -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, R<sup>18</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, y R<sup>19</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> forman juntos un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y en donde los sustituyentes opcionales son como se definen en la reivindicación 1.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I), A es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes A1ba), A1bb), A1bc), A1ca), A1cb), A1cc), A2), A3), A4) y A5):



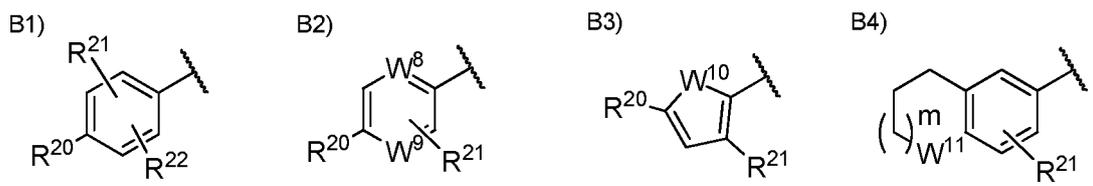
en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> pueden formar juntos un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub> o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alcocixarbonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfinilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, en donde cuando R<sup>12</sup> y/o R<sup>13</sup> son -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, R<sup>18</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, y R<sup>19</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, o R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> forman juntos un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros; y X es un átomo de oxígeno o SO<sub>2</sub>.

4. El compuesto de urea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I), A<sup>2</sup> es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes B1), B2), B3) y B4):



en los que uno de entre  $W^8$  y  $W^9$  es un átomo de nitrógeno y el otro es CH o un átomo de nitrógeno;

$W^{10}$  es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o N- $R^{22}$ ;

5  $W^{11}$  es C=O,  $CH_2$ ,  $CF_2$ , CHOH, N- $R^{23}$ , un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

$R^{20}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo halo-alcoxi  $C_1$  a  $C_6$  que tiene uno o más sustituyentes, un grupo acilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfanilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo heterociclilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, en donde cuando  $R^{20}$  es -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>,  $R^{18}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo acilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o un grupo alquilsulfonilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, y  $R^{19}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o  $R^{18}$  y  $R^{19}$  forman juntos un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;

15  $R^{21}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes o un grupo alcoxi  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes;

20  $R^{22}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes;

m es 0 o 1;

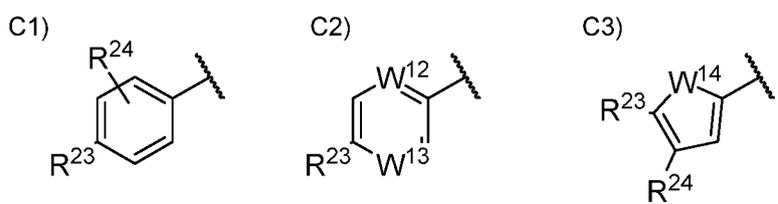
en donde los sustituyentes opcionales son como se definen en la reivindicación 1;

y

25 a condición de que cuando  $Ar^2$  es B1),  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  y  $R^{22}$  no sean una combinación de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I),  $A^1$  es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes C1), C2) y C3):

30



en los que uno de entre  $W^{12}$  y  $W^{13}$  es un átomo de nitrógeno y el otro es CH o un átomo de nitrógeno;

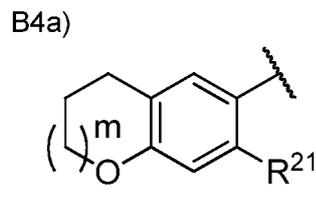
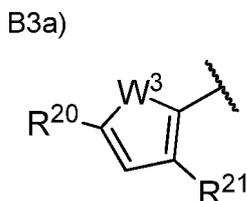
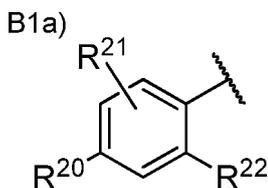
35  $W^{14}$  es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o N- $R^{22}$ ;

$R^{23}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo  $C_3$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo acilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alqueno  $C_2$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alcoxycarbonilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfanilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo ariloxi que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo heterociclilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, en donde cuando  $R^{23}$  es -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>,  $R^{18}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo acilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o un grupo alquilsulfonilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, y  $R^{19}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o  $R^{18}$  y  $R^{19}$  forman juntos un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros; y

50  $R^{24}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$ ; y en donde los sustituyentes opcionales son como se definen en la reivindicación 1.

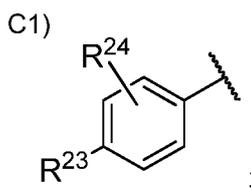
6. El compuesto de urea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I),  $A^2$  es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los

siguientes B1a), B3a) y B4a):



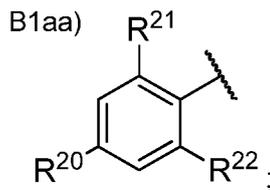
- 5 en los que  $R^{20}$  es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , un grupo alcoxi  $C_1$  a  $C_6$ , un grupo halo-alcoxi  $C_1$  a  $C_6$ , un grupo alquilsulfanilo  $C_1$  a  $C_6$ , un grupo alquilsulfinilo  $C_1$  a  $C_6$ ,  $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$  o  $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ , en donde cuando  $R^{20}$  es  $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$  o  $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $R^{18}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , un grupo acilo  $C_1$  a  $C_6$  o un grupo alquilsulfonilo  $C_1$  a  $C_6$ , y  $R^{19}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , o  $R^{18}$  y  $R^{19}$  forman juntos un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;
- 10  $R^{21}$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;  
 $R^{22}$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;  
 $m$  es 0 o 1; y  
a condición de que cuando  $\text{Ar}^2$  es B1a),  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  y  $R^{22}$  no sean una combinación de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno.

- 15 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I),  $\text{Ar}^1$  es C1):



- 20 en la que  $R^{23}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo o un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_3$ ; y  
 $R^{24}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo.

- 25 8. El compuesto de urea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I),  $\text{Ar}^2$  es B1aa):



- 30 en la que  $R^{20}$  es un grupo ciano, un grupo etilo o un grupo alcoxi  $C_1$  a  $C_3$ ;  
 $R^{21}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro; y  
 $R^{22}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro.

- 35 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) es

- (±)-*cis*-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea,  
(±)-*cis*-1-(3-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea,  
(±)-*cis*-1-(2-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea,  
40 (±)-*cis*-1-(2,4-difluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea,  
(±)-*cis*-1-(3,4-difluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea,  
(±)-*cis*-1-(4-cianofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea,  
(±)-*cis*-1-(5-clorotiofen-2-il)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea,  
(±)-*cis*-1-[4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,  
45 (±)-*trans*-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea,  
(±)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]urea,  
(±)-*trans*-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopiperidin-3-il]urea,

- (+)-*cis*-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea,  
 (+)-*cis*-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)tetrahidrofuran-3-il]urea,  
 (+)-*cis*-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-il]urea,  
 5 (±)-*cis*-1-[4-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,  
 (±)-*cis*-1-[4-(4-fluorofenil)tetrahidrofuran-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,  
 (±)-*cis*-1-[4-(4-cianofenil)tetrahidrofuran-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,  
 (±)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxooxazolidin-3-il]urea,  
 (±)-*trans*-1-(4-fluorofenil)-3-[3-(4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-2-il]urea,  
 10 (-)-1-[(6*R*\*,7*S*\*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,1-c][1,2,4]triazol-7-il]-3-(4-fluorofenil)urea,  
 (-)-1-[(6*R*\*,7*S*\*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-a]imidazol-7-il]-3-(4-fluorofenil)urea,  
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(6*R*\*,7*S*\*)-6-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-d]tetrazol-7-il]urea,  
 (-)-1-[(6*R*\*,7*S*\*)-6-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-d]tetrazol-7-il]-3-(4-fluorofenil)urea,  
 15 (-)-1-[(6*R*\*,7*S*\*)-6-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-d]tetrazol-7-il]-3-(4-fluorofenil)urea,  
 (-)-1-[(7*R*\*,8*S*\*)-7-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2,3,4,6,7,8-hexahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-8-il]-3-(4-fluorofenil)urea,  
 H(7*R*\*,8*S*\*)-7-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirrolol[2,1-c][1,2,4]oxadiazin-8-il]-3-(4-fluorofenil)urea,  
 20 (-)-1-[(7*R*\*,8*S*\*)-7-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirrolol[2,1-c][1,2,4]oxadiazin-8-il]-3-(4-fluorofenil)urea,  
 (-)-1-[(7*R*\*,8*S*\*)-7-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-8-il]-3-(4-fluorofenil)urea o  
 1-(4-fluorofenil)-3-[(7*R*\*,8*S*\*)-7-(4-metoxifenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirrolol[2,1-c][1,2,4]oxadiazin-8-il]urea.
- 25 10. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
- 30 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en terapia.
- 35 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis y trastornos inmunitarios.
- 40 13. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis y trastornos inmunitarios.