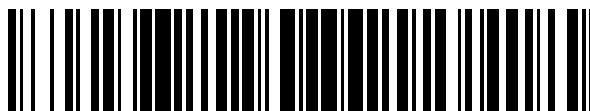


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 996**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01)	C07D 513/04	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 519/00	(2006.01)
C07D 409/04	(2006.01)	C07D 513/14	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)	A61K 31/44	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	A61K 31/428	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	A61K 31/517	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	A61K 31/519	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 213/75	(2006.01)
C07D 498/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03768266 .3**
- 96 Fecha de presentación: **25.12.2003**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1577301**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.09.2005**

54 Título: **Derivados de diaminociclohexano antitrombóticos**

30 Prioridad:

25.12.2002 JP 2002373787
07.11.2003 JP 2003379163

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

04.01.2013

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

04.01.2013

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
TOKYO 103-8426, JP

72 Inventor/es:

OHTA, TOSHIHARU,DAIICHI ;
KOMORIYA, SATOSHI,DAIICHI ;
YOSHINO, TOSHIHARU,DAIICHI ;
UOTO, KOUICHI,DAIICHI ;
NAKAMOTO, YUMI,DAIICHI ;
NAITO, HIROYUKI,DAIICHI ;
MOCHIZUKI, A.,DAIICHI ;
NAGATA, TSUTOMU,DAIICHI ;
KANNO, HIDEYUKI,DAIICHI ;
HAGINOYA, NORIYASU,DAIICHI ;
YOSHIKAWA, KENJI,DAIICHI ;
NAGAMUCHI, M,DAIICHI ;
KOBAYASHI, SYOZO,DAIICHI y
ONO, MAKOTO,DAIICHI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 393 996 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

Derivados de diaminociclohexano antitrombóticos

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a unos compuestos novedosos que inhiben el factor X de coagulación sanguínea activado (que se abrevia a continuación en el presente documento como "FXa") para mostrar un potente efecto anticoagulante y puede administrarse por vía oral, y anticoagulantes o agentes para prevenir y/o tratar la trombosis o la embolia, que comprenden un compuesto novedoso de este tipo como un principio activo.

Técnica anterior

El estado hipercoagulable es uno de los factores esenciales que explican la angina inestable, el infarto cerebral, la embolia cerebral, el infarto de miocardio, el infarto pulmonar, la embolia pulmonar, la enfermedad de Buerger, la trombosis venosa profunda, el síndrome de coagulación intravascular diseminada, la formación de trombos después de una sustitución de válvula artificial, la reoclusión después de una angioplastia y la formación de trombos durante la circulación extracorpórea. Por lo tanto, existe una demanda de desarrollo de anticoagulantes excelentes que tengan una buena respuesta a la dosis, larga duración, bajo riesgo de hemorragia y pocos efectos laterales y una aparición rápida de efectos suficientes incluso mediante la administración oral (Thrombosis Research, Vol. 68, págs. 507–512, 1992).

Basándose en la investigación de anticoagulantes desarrollados a través de varios mecanismos de acción, se sugiere que los inhibidores de FXa son unos anticoagulantes prometedores. Un sistema de coagulación sanguínea comprende una serie de reacciones en las que se produce una gran cantidad de trombina a través de un proceso de amplificación mediante unas reacciones de enzima en múltiples etapas para formar fibrina insoluble. En un sistema endógeno, el factor IX activado activa el factor X sobre una membrana fosfolipídica en presencia del factor VIII activado e iones de calcio después de unas reacciones en múltiples etapas posteriores a la activación de un factor de contacto. En un sistema endógeno, el factor VII activado activa el factor X en presencia de un factor tisular. Más específicamente, la activación del factor X en FXa en el sistema de coagulación es una reacción crucial en la formación de la trombina. El factor X activado (FXa) descompone de forma limitada la protrombina para producir trombina en ambos sistemas. Debido a que la trombina producida activa los factores de coagulación en la corriente superior, la formación de la trombina se amplifica adicionalmente. Tal como se describe anteriormente, el sistema de coagulación en la corriente superior de FXa se divide en el sistema endógeno y el sistema exógeno, por lo tanto la producción de FXa no puede suprimirse suficientemente inhibiendo las enzimas implicadas en el sistema de coagulación en la corriente superior de FXa, conduciendo a la producción de la trombina. Debido a que el sistema de coagulación comprende unas reacciones de autoamplificación, la inhibición del sistema de coagulación puede conseguirse de forma más eficiente inhibiendo el FXa en la corriente superior de la trombina que la inhibición del producto; a saber, la trombina (Thrombosis Research, Vol. 15, págs. 617–629, 1979). Otro punto excelente de los inhibidores de FXa es una gran diferencia entre la dosis efectiva en un modelo de trombosis y la dosis que permite la prolongación del tiempo de hemorragia en un modelo hemorrágico experimental. A partir de este resultado experimental, se considera que los inhibidores de FXa son unos anticoagulantes que tienen bajo riesgo de hemorragia.

Se han notificado varios compuestos como inhibidores de FXa (por ejemplo, el documento WO 01/74774). Se sabe en general que los pentasacáridos dependientes de antitrombina III y antitrombina III no pueden inhibir los complejos de protrombinasa que desempeñan un papel práctico en la formación de trombos en un cuerpo vivo (Thrombosis Research, Vol. 68, págs. 507–512, 1992; Journal of Clinical Investigation, Vol. 71, págs. 1383–1389, 1983; Mebio, Vol. 14, el número de agosto, págs. 92–97). Además, éstos no muestran efectividad mediante la administración oral. El péptido anticoagulante de garrapata (TAP) (Science, Vol. 248, págs. 593–596, 1990) y la antiestiasina (AST) (Journal of Biological Chemistry, Vol. 263, págs. 10162–10167, 1988) aislada a partir de ácaros o sanguiuélas, que son succionadores de sangre, también inhiben el FXa y muestran efectos antitrombóticos frente a la trombosis venosa y la trombosis arterial. Sin embargo, estos compuestos son péptidos de elevado peso molecular y no son efectivos mediante la administración oral. Tal como se describe anteriormente, se ha llevado a cabo el desarrollo de los inhibidores de FXa de bajo peso molecular independientes de antitrombina III que inhiben directamente los factores de coagulación y que pueden administrarse por vía oral.

Divulgación de la invención

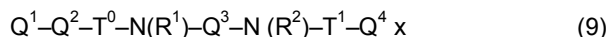
Por lo tanto, es un objeto de la presente invención la provisión de un compuesto novedoso que tiene un potente efecto de inhibición de FXa y muestra un efecto antitrombótico rápida, suficiente y persistentemente mediante la administración oral.

Los inventores de la presente invención han investigado la síntesis y los efectos farmacológicos de inhibidores de FXa novedosos. Como resultado, derivados de diamina, las sales de los mismos, y los solvatos y N-óxidos de los mismos, que muestran un potente efecto de inhibición de FXa y un efecto anticoagulante, se han encontrado. Se ha

encontrado también que estos compuestos inhiben inmediata, persistente y potentemente el FXa y muestran un potente efecto anticoagulante y un efecto antitrombótico mediante la administración oral, y son, por lo tanto, útiles como agentes profilácticos y remedios para varias enfermedades basadas en la tromboembolia, conduciendo de este modo a la compleción de la presente invención.

5

Esta invención proporciona un compuesto representado mediante la fórmula general (1):

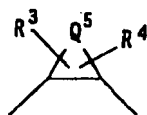


10 en el que cada uno de R^1 y R^2 representan de forma independiente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

15 Q^1 representa un grupo tienopiridilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahidrotienopiridilo que puede estar sustituido, un grupo tiazolopiridilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahidrotiazolopiridilo que puede estar sustituido, un grupo tiazolopiridazinilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahidrotiazolopiridazinilo que puede estar sustituido, un grupo piranotiazolilo que puede estar sustituido, un grupo dihidropiranotiazolilo que puede estar sustituido, un grupo furopiridilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahydrofuropiridilo que puede estar sustituido, un grupo oxazolopiridilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahydro-oxazolopiridilo que puede estar sustituido, un grupo pirrolopiridilo que puede estar sustituido, un grupo dihidropirrolopiridilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahydropirrolopiridilo que puede estar sustituido, un grupo pirrolopirimidinilo que puede estar sustituido, un grupo dihidropirrolopirimidinilo que puede estar sustituido, un grupo oxazolopiridazinilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahydro-oxazolopiridazinilo que puede estar sustituido, un grupo pirrolootiazolilo que puede estar sustituido, un grupo dihidropirrolootiazolilo que puede estar sustituido, un grupo pirrolo-oxazolilo que puede estar sustituido, un grupo dihidropirrolo-oxazolilo que puede estar sustituido, un grupo benzotiazolilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahydrobenzotiazolilo que puede estar sustituido, un grupo tiazolopirimidinilo que puede estar sustituido, un grupo dihidrotiazolopirimidinilo que puede estar sustituido, un grupo benzoazepinilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahydrobenzoazepinilo que puede estar sustituido, un grupo tiazoloazepinilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahydrotiazoloazepinilo que puede estar sustituido, un grupo tienoazepinilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahydrotienoazepinilo que puede estar sustituido, un grupo 4,5,6,7-tetrahydro-5,6-tetrametilenotiazolopiridazinilo que puede estar sustituido, o un grupo 5,6-trimetileno-4,5,6,7-tetrahydrotiazolopiridazinilo que puede estar sustituido, en el que el/los sustituyente(s) en el grupo Q^1 son de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, grupos halogenoalquilo, un grupo amino, un grupo ciano, un grupo amidino, un grupo hidroxiamidino, grupos alquilo C_1-C_6 , grupos cicloalquil(C_3-C_5)-alquilo C_1-C_6 , grupos hidroxi-alquilo C_1-C_6 , grupos alcoilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi(C_1-C_6)-alquilo C_1-C_6 , un grupo carboxilo, grupos carboxialquilo C_2-C_6 , grupos alcocarbonil(C_2-C_6)-alquilo C_1-C_6 , grupos amidino sustituidos por un grupo alcocarbonilo C_2-C_6 , grupos alqueno C_2-C_6 , grupos alquino C_2-C_6 , grupos alcocarbonilo C_2-C_6 , grupos amino-alquilo C_1-C_6 , grupos alquilamino(C_1-C_6)-alquilo C_1-C_6 , grupos di(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6 , grupos alcocarbonilamino(C_2-C_6)-alquilo C_1-C_6 , grupos alcanilo C_1-C_6 , grupos alcanoilamino(C_1-C_6)-alquilo C_1-C_6 , grupos alquilsulfonilo C_1-C_6 , grupos alquilsulfonilamino(C_1-C_6)-alquilo C_2-C_6 , un grupo carbamoilo, grupos alquilcarbamoilo C_1-C_6 , grupos N,N-di(alquil C_1-C_6)-carbamoilo, grupos alquilamino C_2-C_6 , grupos di(alquil C_1-C_6)amino, grupos aminosulfonilo, grupos arilsulfonilo, grupos arilcarbonilo que pueden tener un sustituyente tal como un átomo de halógeno, grupos alcocarbonil(C_2-C_6)(alquil C_1-C_6)-amino-alquilo C_1-C_6 , grupos alquilsulfonil(C_1-C_6)-alquilo C_1-C_6 , grupos heterocíclicos de 5 o 6 miembros que contienen uno de nitrógeno, oxígeno y azufre o los mismos o diferentes dos átomos de los mismos, grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros grupo alquilo C_1-C_4 , grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros-grupos carbonilo, grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros-grupos amino-alquilo C_1-C_4 , grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros-grupos amino, grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros-grupos oxilo, grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros-grupos carbonilo alquilo C_2-C_4 y grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros-grupos (alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_4 ;

50 Q^2 representa un enlace sencillo;

Q^3 representa el siguiente grupo:

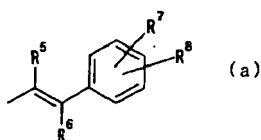


55 en el que Q^5 representa un grupo alqueno que tiene 4 átomos de carbono, R^3 representa un átomo de hidrógeno y R^4 representa un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido

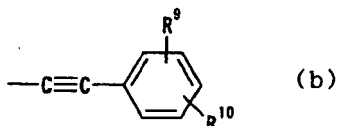
Q^4 representa

cualquiera de siguientes grupos:

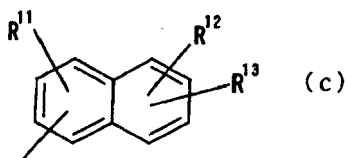
60



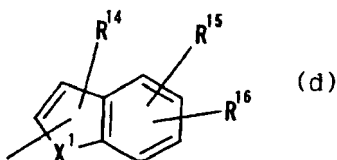
5 en el que cada uno de R^5 y R^6 representa de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, R^7 representa un átomo de hidrógeno y R^8 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;



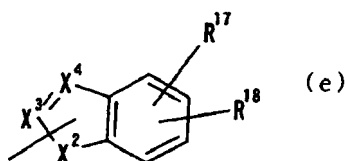
10 en el que R^9 representa un átomo de hidrógeno y R^{10} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;



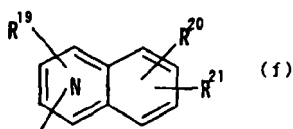
15 en el que cada uno de R^{11} y R^{12} representa un átomo de hidrógeno y R^{13} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;



20 en el que X^1 representa NH, NOH, N, O o S, R^{14} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo acilo, un grupo N-alquilcarbamoilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilo o un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, R^{15} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R^{16} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;

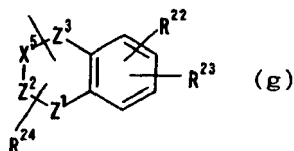


30 en el que X^2 representa NH, O o S, X^3 representa N, C o CH, X^4 representa N, C o CH, R^{17} representa un átomo de hidrógeno y R^{18} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, excluyendo los casos en los que X^3 y X^4 son una combinación de C y CH y son C o CH de forma simultánea;

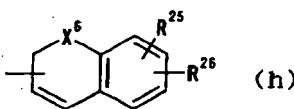


40 en el que N indica que 1 o 2 átomos de carbono del anillo sustituido por R^{19} se han sustituido por un átomo de nitrógeno, cada uno de R^{19} y R^{20} representa un átomo de hidrógeno y R^{21} representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de

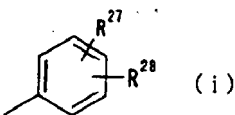
carbono, un grupo alqueno lineal, ramificado o cíclico que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono o un grupo halogenoalquilo;



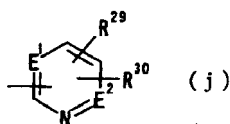
5 en el que X^5 representa CH_2 , CH , N o NH , Z^1 representa N , NH u O , Z^2 representa CH_2 , CH , C o N , Z^3 representa CH_2 , CH , S , SO_2 o $C=O$, X^5-Z^2 indica que X^5 y Z^2 están unidos uno a otro mediante un enlace sencillo o un enlace doble, R^{22} representa un átomo de hidrógeno, R^{23} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y R^{24} representa un átomo de hidrógeno;



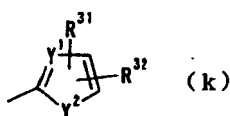
15 en el que X^6 representa O , R^{25} representa un átomo de hidrógeno y R^{26} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;



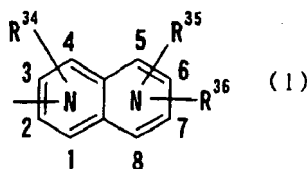
20 en el que R^{27} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R^{28} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;



25 en el que cada uno de E^1 y E^2 representan de forma independiente N o CH , R^{29} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R^{30} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;



35 en el que Y^1 representa CH o N , Y^2 representa $-N(R^{33})-$ (en el que R^{33} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono), O o S , R^{31} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R^{32} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; y



40 en el que los números 1 a 8 indican las posiciones, cada N indica que cada uno de uno cualquiera de los átomos de carbono de las posiciones 1 a 4 y uno cualquiera de los átomos de carbono de las posiciones 5 a 8 se ha sustituido por un átomo de nitrógeno, R^{34} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R^{35} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R^{36} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo

alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilino lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;

5 T^0 representa un grupo carbonilo o tiocarbonilo; y T^1 representa un grupo carbonilo, un grupo $-C(=O)-C(=O)-N(R')-$, un grupo $-C(=S)-C(=O)-N(R')-$, un grupo $-C(=O)-C(=S)-N(R')-$, un grupo $-C(=S)-C(=S)-N(R')-$ (en el que R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono);

una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.

10 Esta invención proporciona también un fármaco, un inhibidor de factor X de coagulación sanguínea activado, un anticoagulante, un agente para prevenir y/o tratar la trombosis o la embolia y un agente para prevenir y/o tratar el infarto cerebral, la embolia cerebral, el infarto de miocardio, la angina de pecho, el infarto pulmonar, la embolia pulmonar, la enfermedad de Buerger, la trombosis venosa profunda, el síndrome de coagulación intravascular diseminada, la formación de trombos después de una sustitución de articulación o válvula artificial, la formación y reclusión de trombos después de una angioplastia, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), el síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS), la formación de trombos durante la circulación extracorpórea, o la coagulación sanguínea tras la recogida de sangre, que cada comprende el compuesto representado mediante la fórmula general (1), una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.

20 Esta invención proporciona también un producto intermedio para preparar el compuesto representado mediante la fórmula general (1).

Esta invención también proporciona, además, el uso del compuesto representado mediante la fórmula general (1), una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo para la preparación de un fármaco.

25 Un procedimiento para tratar la trombosis o la embolia se da también a conocer, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto representado mediante la fórmula general (1), una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.

30 Los derivados de diamina cíclicos de la presente invención muestran un potente efecto de inhibición sobre el factor X de coagulación sanguínea activado. Por lo tanto, los derivados son útiles como un fármaco, un inhibidor de factor X de coagulación sanguínea activado, un anticoagulante, un agente para prevenir y/o tratar la trombosis o la embolia, un agente para prevenir y/o tratar enfermedades tromboticas, y un agente para prevenir y/o tratar el infarto cerebral, la embolia cerebral, el infarto de miocardio, la angina de pecho, el infarto pulmonar, la embolia pulmonar, la enfermedad de Buerger, la trombosis venosa profunda, el síndrome de coagulación intravascular diseminada, la formación de trombos después de una sustitución de articulación o válvula artificial, la formación y reclusión de trombos después de una angioplastia, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), el síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS), la formación de trombos durante la circulación extracorpórea, o la coagulación sanguínea tras la recogida de sangre.

40 **Mejor modo para llevar a cabo la invención**

Los sustituyentes en los derivados de diamina de acuerdo con la presente invención representados mediante la fórmula general (1) se describirán a continuación en el presente documento.

45 <En el grupo Q^4 >

50 El grupo Q^4 tal como se define adicionalmente mediante la reivindicación 1 representa un grupo arilo específico que puede estar sustituido, un grupo arilalquenilo específico que puede estar sustituido, un grupo arilalquinilo específico que puede estar sustituido, un grupo heteroarilo específico que puede estar sustituido, un grupo hidrocarburo condensado bicíclico saturado o no saturado que puede estar sustituido, o un grupo heterocíclico condensado bicíclico saturado o no saturado específico que puede estar sustituido.

55 En el grupo Q^4 , el grupo arilo específico puede incluir, por ejemplo, grupos fenilo y naftilo. El grupo arilalquenilo específico puede incluir un grupo estirilo. El grupo arilalquinilo específico

El grupo heteroarilo específico puede incluir por ejemplo, grupos piridilo, piridazinilo, pirazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo y tetrazolilo.

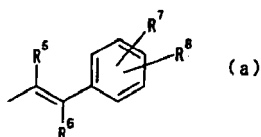
60 El grupo hidrocarburo condensado bicíclico saturado o no saturado específico puede incluir grupos indenilo, indanilo, tetrahidronaftilo y naftilo. Por otro lado, la posición del grupo hidrocarburo condensado bicíclico saturado o no saturado unido a T^1 en la fórmula general (1) no está particularmente limitada.

65 El grupo heterocíclico condensado bicíclico saturado o no saturado específico quiere decir un grupo monovalente específico derivado de un anillo heterocíclico condensado bicíclico saturado o no saturado.

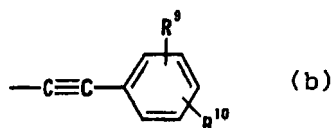
La posición del grupo heterocíclico condensado bicíclico saturado o no saturado específico unido a T¹ en la fórmula general (1) no está particularmente limitada.

5 Cada uno de los grupos arilo, grupos heteroarilo, grupo arilalqueniilo, grupos hidrocarburo condensados bicíclicos saturados o no saturados específicos y grupos heterocíclicos condensados bicíclicos saturados o no saturados específicos que se describen anteriormente puede tener de 1 a 3 sustituyentes tal como se define adicionalmente mediante la reivindicación 1.

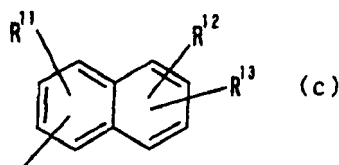
10 Como grupo Q⁴, se usan los siguientes 12 grupos (a) a (l) entre los grupos que se describen anteriormente. A saber,



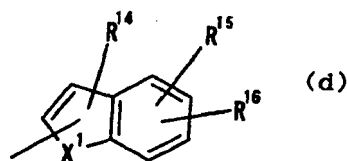
15 en el que cada uno de R⁵ y R⁶ representa de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, R⁷ representa un átomo de hidrógeno y R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico lineal, ramificado o cíclico o un grupo alquiniilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;



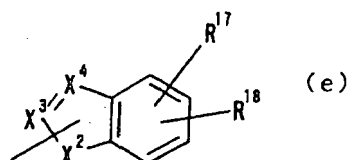
20 en el que R⁹ representa un átomo de hidrógeno y R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiniilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;



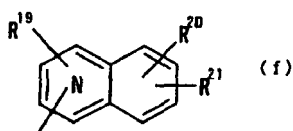
25 en el que R¹¹ y R¹² representa un átomo de hidrógeno y R¹³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiniilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.



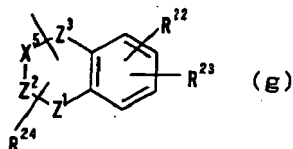
30 en el que X¹ representa NH, NOH, N, O o S, y R¹⁴ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo acilo, un grupo N-alquilcarbamóilo, un grupo N,N-dialquilcarbamóilo o un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, R¹⁵ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R¹⁶ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquiniilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;



40 en el que X² representa NH, O o S, X³ representa N, C o CH, X⁴ representa N, C o CH, y R¹⁷ representa un átomo de hidrógeno y R¹⁸ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiniilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, excluyendo los casos en los que X³ y X⁴ son combinaciones de C y CH, y son ambas C o CH;

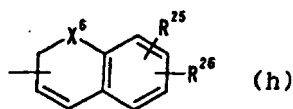


5 en el que N indica que 1 o 2 átomos de carbono del anillo sustituido por R¹⁹ se han sustituido por un átomo de nitrógeno y R¹⁹ y R²⁰ representan un átomo de hidrógeno y R²¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno lineal o ramificado o cíclico que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo halogenoalquilo;

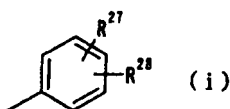


10 en el que X⁵ representa CH₂, CH, N o NH, Z¹ representa N, NH u O, Z² representa CH₂, CH, C o N, Z³ representa CH₂, CH, S, SO₂ o C=O, X⁵-Z² indica que X⁵ y Z² están unidos uno a otro mediante un enlace sencillo o un enlace doble, R²² representa un átomo de hidrógeno y R²³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y R²⁴ representa un átomo de hidrógeno;

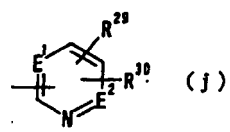
15



20 en el que X⁶ representa O, y R²⁵ representa un átomo de hidrógeno y R²⁶ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono

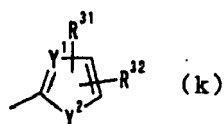


25 en el que R²⁷ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y R²⁸ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;

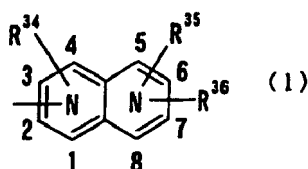


30 en el que cada uno de E¹ y E² representan de forma independiente N o CH, y R²⁹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y R³⁰ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;

35



40 en el que Y¹ representa CH o N, Y² representa -N(R³³)- (en el que R³³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono), O o S, y R³¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y R³² representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; y

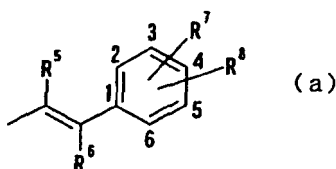


en el que los números 1 a 8 indican las posiciones, cada N indica que uno cualquiera de los átomos de carbono de las posiciones 1 a 4 y uno cualquiera de los átomos de carbono de las posiciones 5 a 8 se ha sustituido por un átomo de nitrógeno y R^{34} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R^{35} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y R^{36} representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

Estos grupos se describirán a continuación en el presente documento.

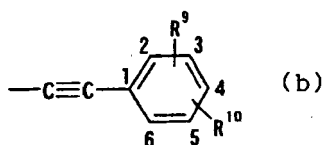
En la descripción de R^5 a R^{36} , el átomo de halógeno es un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, el grupo alquilo es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, el grupo alqueno es un grupo alqueno lineal, ramificado o cíclico que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, el grupo alquilo es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, el grupo hidroxialquilo quiere decir el grupo alquilo C_1-C_6 que se describe anteriormente sustituido por un grupo hidroxilo, el grupo alcoxilo es un grupo alcoxilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, el grupo alcóxialquilo quiere decir el grupo alquilo C_1-C_6 que se describe anteriormente sustituido por un grupo alcoxilo C_1-C_6 , el grupo carboxialquilo quiere decir el grupo alquilo C_1-C_6 que se describe anteriormente sustituido por un grupo carboxilo, el grupo acilo es un grupo alcanoilo (incluyendo formilo) que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aroilo tal como un grupo benzoilo o naftoilo, o un grupo arilalcanoilo con el grupo arilo C_6-C_{14} que se describe anteriormente sustituido en el grupo alcanoilo C_1-C_6 que se describe anteriormente, el grupo N-alquilcarbamoilo quiere decir un grupo carbamoilo con el grupo alquilo C_1-C_6 que se describe anteriormente sustituido en el átomo de nitrógeno, el grupo N,N-dialquilcarbamoilo quiere decir un grupo carbamoilo con dos grupos alquilo C_1-C_6 sustituidos en el átomo de nitrógeno, el grupo alcóxicarbonilo C_2-C_6 es un grupo compuesto por el grupo alcoxilo C_1-C_6 que se describe anteriormente y un grupo carbonilo, el grupo alcóxicarbonilalquilo quiere decir el grupo alquilo C_1-C_6 que se describe anteriormente sustituido por un grupo alcóxicarbonilo C_1-C_6 , y el grupo halogenoalquilo quiere decir el grupo alquilo C_1-C_6 que se describe anteriormente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno. Por otro lado, en la descripción anterior, no se impone limitación particular alguna sobre la posición de sustitución.

En el siguiente grupo:



en el que R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los números 1 a 6 indican las posiciones, cada uno de R^5 y R^6 son de forma independiente átomos de hidrógeno o grupos alquilo. En el caso del grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquilo. En el presente caso, el átomo de halógeno es, preferiblemente, un átomo de flúor, cloro o bromo. Como grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como grupo alquilo, se prefiere particularmente un grupo etilo. Como ejemplos preferibles específicos del grupo representado mediante la fórmula anterior, pueden mencionarse los grupos cloroestirilo, fluoroestirilo, bromoestirilo y etilrestirilo. La posición sustituida por el átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquilo es de forma particularmente preferible una posición 4 en la fórmula anterior, a pesar de que ésta no debería estar particularmente limitada. Como ejemplos preferibles específicos de los mismos, pueden mencionarse los grupos 4-cloroestirilo, 4-fluoroestirilo, 4-bromoestirilo y 4-etilrestirilo.

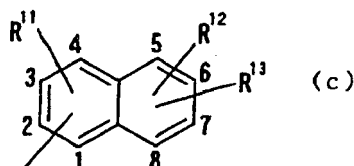
En el siguiente grupo:



en el que R^9 y R^{10} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los números 1 a 6 indican las posiciones, R^9 es un átomo de hidrógeno y R^{10} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o

un grupo alquinilo. En el presente caso, el átomo de halógeno es, preferiblemente, un átomo de flúor, cloro o bromo. Como grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como grupo alquinilo, se prefiere particularmente un grupo etinilo. Como ejemplos preferibles específicos del grupo representado mediante la fórmula anterior, pueden mencionarse los grupos clorofeniletinilo, fluorofeniletinilo, bromofeniletinilo y etinilfeniletinilo. La posición sustituida por el átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo es de forma particularmente preferible una posición 4 en la fórmula anterior, a pesar de que ésta no debería estar particularmente limitada. Como ejemplos preferibles específicos de los mismos, pueden mencionarse los grupos 4-clorofeniletinilo, 4-fluorofeniletinilo, 4-bromofeniletinilo y 4-etinilfeniletinilo.

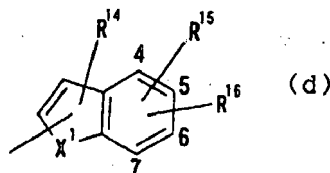
10 En el siguiente grupo:



15 en el que R^{11} , R^{12} y R^{13} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los números 1 a 8 indican las posiciones, R^{11} es un átomo de hidrógeno. R^{12} es un átomo de hidrógeno, y el otro, R^{13} , es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, o un grupo alquinilo.

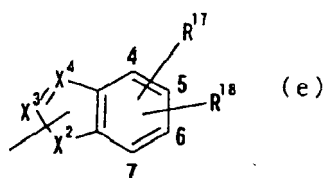
En el presente caso, el átomo de halógeno es, preferiblemente, un átomo de flúor, cloro o bromo. Como grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como grupo alquinilo, se prefiere un grupo etinilo. En el grupo naftilo, un grupo 2-naftilo se prefiere a un grupo 1-naftilo. En el caso del grupo 2-naftilo, la posición sustituida por un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo es, preferiblemente, una posición 6 o 7 en la fórmula anterior, a pesar de que ésta no debería estar particularmente limitada, con una posición 6 siendo la más preferida. Estos grupos naftilo son preferiblemente sustituidos por un átomo de cloro, flúor o bromo, un grupo alquinilo, o similar, prefiriéndose particularmente un grupo que tiene un sustituyente tal como un átomo de cloro, flúor o bromo, un grupo alquinilo, o similar en la posición que se describe anteriormente en la fórmula anterior. Como ejemplos preferibles específicos de los mismos, pueden mencionarse los grupos 6-cloro-2-naftilo, 6-fluoro-2-naftilo, 6-bromo-2-naftilo, 6-etinil-2-naftilo, 7-cloro-2-naftilo, 7-fluoro-2-naftilo, 7-bromo-2-naftilo y 7-etinil-2-naftilo.

30 En el siguiente grupo:



X^1 , R^{14} , R^{15} y R^{16} tienen los mismos significados que se definen anteriormente, y los números 4 a 7 indican las posiciones, X^1 es NH, NOH, N, O o S, prefiriéndose particularmente NH, O o S. R^{14} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo acilo, un grupo N-alquilcarbamoilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilo o un grupo alquilo. R^{15} es un átomo de hidrógeno o de halógeno, preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, y el otro, R^{16} , es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo. En el presente caso, el átomo de halógeno es, preferiblemente, un átomo de flúor, cloro o bromo. Como grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como grupo alquinilo, se prefiere un grupo etinilo. La posición sustituida por el átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo es, preferiblemente, una posición 4, 5 o 6 en la fórmula anterior, a pesar de que ésta no debería estar particularmente limitada. Como ejemplos preferibles específicos del grupo representado mediante la fórmula anterior, pueden mencionarse los grupos 5-cloroindolilo, 5-fluoroindolilo, 5-bromoindolilo, 5-etinilindolilo, 5-metilindolilo, 5-cloro-4-fluoroindolilo, 5-cloro-3-fluoroindolilo, 5-fluoro-3-cloroindolilo, 5-etinil-3-fluoroindolilo, 5-cloro-3-(N,N-dimetilcarbamoil)-indolilo, 5-fluoro-3-(N,N-dimetilcarbamoil)-indolilo, 5-cloro-3-formilindolilo, 5-fluoro-3-formilindolilo, 6-cloroindolilo, 6-fluoroindolilo, 6-bromoindolilo, 6-etinilindolilo, 6-metilindolilo, 5-clorobenzotienilo, 5-fluorobenzotienilo, 5-bromobenzotienilo, 5-etinilbenzotienilo, 5-metilbenzotienilo, 5-cloro-4-fluorobenzotienilo, 6-clorobenzotienilo, 6-fluorobenzotienilo, 6-bromobenzotienilo, 6-etinilbenzotienilo, 6-metilbenzotienilo, 5-clorobenzofurilo, 5-fluorobenzofurilo, 5-bromobenzofurilo, 5-etinilbenzofurilo, 5-metilbenzofurilo, 5-cloro-4-fluorobenzofurilo, 6-clorobenzofurilo, 6-fluorobenzofurilo, 6-bromobenzofurilo, 6-etinilbenzofurilo y 6-metilbenzofurilo. La posición del grupo sustituyente que se describe anteriormente unido a T^1 no está particularmente limitada, pero es, preferiblemente, una posición 2 o una posición 3 en la fórmula (d). Específicamente, se prefieren más los grupos 5-cloroindol-2-ilo, 5-fluoroindol-2-ilo, 5-bromoindol-2-ilo, 5-etinilindol-2-ilo, 5-metilindol-2-ilo, 5-cloro-4-fluoroindol-2-ilo, 5-cloro-3-fluoroindol-2-ilo, 3-bromo-5-cloroindol-2-ilo, 3-cloro-5-fluoroindol-2-ilo, 3-bromo-5-fluoroindol-2-ilo, 5-bromo-3-cloroindol-2-ilo, 5-bromo-3-fluoroindol-2-ilo, 5-cloro-3-formilindol-2-ilo, 5-fluoro-3-formilindol-2-ilo, 5-bromo-3-formilindol-2-

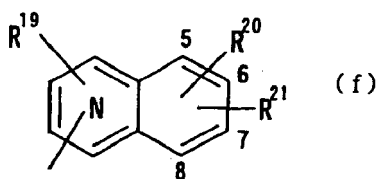
- ilo, 5-etinil-3-formilindol-2-ilo, 5-cloro-3-(N,N-dimetilcarbamoil)-indol-2-ilo, 5-fluoro-3-(N,N-dimetilcarbamoil)-indol-2-ilo, 5-bromo-3-(N,N-dimetilcarbamoil)-indol-2-ilo, 5-etinil-3-(N,N-dimetilcarbamoil)-indol-2-ilo, 6-cloroindol-2-ilo, 6-fluoroindol-2-ilo, 6-bromoindol-2-ilo, 6-etinilindol-2-ilo, 6-metilindol-2-ilo, 5-cloroindol-3-ilo, 5-fluoroindol-3-ilo, 5-bromoindol-3-ilo, 5-etinilindol-3-ilo, 5-metilindol-3-ilo, 5-cloro-4-fluoroindol-3-ilo, 6-cloroindol-3-ilo, 6-fluoroindol-3-ilo, 6-bromoindol-3-ilo, 6-etinilindol-3-ilo, 6-metilindol-3-ilo, 5-clorobenzotiofen-2-ilo, 5-fluorobenzotiofen-2-ilo, 5-bromobenzotiofen-2-ilo, 5-etinilbenzotiofen-2-ilo, 5-metilbenzotiofen-2-ilo, 5-cloro-4-fluorobenzotiofen-2-ilo, 6-clorobenzotiofen-2-ilo, 6-fluorobenzotiofen-2-ilo, 6-bromobenzotiofen-2-ilo, 6-etinilbenzotiofen-2-ilo, 6-metilbenzotiofen-2-ilo, 5-clorobenzotiofen-3-ilo, 5-fluorobenzotiofen-3-ilo, 5-bromobenzotiofen-3-ilo, 5-etinilbenzotiofen-3-ilo, 5-metilbenzotiofen-3-ilo, 5-cloro-4-fluorobenzotiofen-3-ilo, 6-clorobenzotiofen-3-ilo, 6-fluorobenzotiofen-3-ilo, 6-bromobenzotiofen-3-ilo, 6-etinilbenzotiofen-3-ilo, 6-metilbenzotiofen-3-ilo, 5-clorobenzofuran-2-ilo, 5-fluorobenzofuran-2-ilo, 5-bromobenzofuran-2-ilo, 5-etinilbenzofuran-2-ilo, 5-metilbenzofuran-2-ilo, 5-cloro-4-fluorobenzofuran-2-ilo, 6-clorobenzofuran-2-ilo, 6-fluorobenzofuran-2-ilo, 6-bromobenzofuran-2-ilo, 6-etinilbenzofuran-2-ilo, 6-metilbenzofuran-2-ilo, 5-clorobenzofuran-3-ilo, 5-fluorobenzofuran-3-ilo, 5-etinilbenzofuran-3-ilo, 5-metilbenzofuran-3-ilo, 5-cloro-4-fluorobenzofuran-3-ilo, 6-clorobenzofuran-3-ilo, 6-fluorobenzofuran-3-ilo, 6-bromobenzofuran-3-ilo, 6-etinilbenzofuran-3-ilo y 6-metilbenzofuran-3-ilo, prefiriéndose en particular los grupos 5-cloroindol-2-ilo, 5-fluoroindol-2-ilo, 5-bromoindol-2-ilo, 5-etinil-indol-2-ilo, 5-metilindol-2-ilo, 5-cloro-4-fluoroindol-2-ilo, 6-cloroindol-2-ilo, 6-fluoroindol-2-ilo, 6-bromoindol-2-ilo, 6-etinilindol-2-ilo, 6-metilindol-2-ilo, 5-cloro-3-fluoroindol-2-ilo, 3-bromo-5-cloroindol-2-ilo, 3-cloro-5-fluoroindol-2-ilo, 3-bromo-5-fluoroindol-2-ilo, 5-bromo-3-cloroindol-2-ilo, 5-bromo-3-fluoroindol-2-ilo, 5-cloro-3-formilindol-2-ilo, 5-fluoro-3-formilindol-2-ilo, 5-bromo-3-formilindol-2-ilo, 5-etinil-3-formilindol-2-ilo, 5-cloro-3-(N,N-dimetilcarbamoil)-indol-2-ilo, 5-fluoro-3-(N,N-dimetilcarbamoil)-indol-2-ilo, 5-bromo-3-(N,N-dimetilcarbamoil)-indol-2-ilo, 5-etinil-3-(N,N-dimetilcarbamoil)-indol-2-ilo, 5-clorobenzotiofen-2-ilo, 5-fluorobenzotiofen-2-ilo, 5-bromobenzotiofen-2-ilo, 5-etinilbenzotiofen-2-ilo, 5-metilbenzotiofen-2-ilo, 5-cloro-4-fluorobenzotiofen-2-ilo, 6-clorobenzotiofen-2-ilo, 6-fluorobenzotiofen-2-ilo, 6-bromobenzotiofen-2-ilo, 6-etinilbenzotiofen-2-ilo, 6-metilbenzotiofen-2-ilo, 5-clorobenzofuran-2-ilo, 5-fluorobenzofuran-2-ilo, 5-bromobenzofuran-2-ilo, 5-etinilbenzofuran-2-ilo, 5-metilbenzofuran-2-ilo, 5-cloro-4-fluorobenzofuran-2-ilo, 6-clorobenzofuran-2-ilo, 6-fluorobenzofuran-2-ilo, 6-bromobenzofuran-2-ilo, 6-etinilbenzofuran-2-ilo y 6-metilbenzofuran-2-ilo.
- En el siguiente grupo:



- X^2 , X^3 , X^4 , R^{17} y R^{18} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los números 4 a 7 indican las posiciones, X^2 es NH, O o S, uno cualquiera de X^3 y X^4 es, preferiblemente, CH o C, de forma particularmente preferible C. R^{17} es un átomo de hidrógeno, y el otro, R^{18} , es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo. En el presente caso, el átomo de halógeno es, preferiblemente, un átomo de flúor, cloro o bromo. Como grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como grupo alquinilo, se prefiere un grupo etinilo. La posición sustituida por el átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo es, preferiblemente, una posición 5 o 6 en la fórmula anterior, a pesar de que ésta no debería estar particularmente limitada. Como ejemplos preferibles específicos del grupo representado mediante la fórmula anterior, pueden mencionarse los grupos 5-cloroindazolilo, 5-fluoroindazolilo, 5-bromoindazolilo, 5-etinilindazolilo, 6-cloroindazolilo, 6-fluoroindazolilo, 6-bromoindazolilo, 6-etinilindazolilo, 5-clorobenzoimidazolilo, 5-fluorobenzoimidazolilo, 5-bromobenzoimidazolilo, 5-etinilbenzoimidazolilo, 6-clorobenzoimidazolilo, 6-fluorobenzoimidazolilo, 6-bromobenzoimidazolilo, 6-etinilbenzoimidazolilo, 5-clorobenzotiazolilo, 5-fluorobenzotiazolilo, 5-bromobenzotiazolilo, 5-etinilbenzotiazolilo, 6-clorobenzotiazolilo, 6-fluorobenzotiazolilo, 6-bromobenzotiazolilo, 6-etinilbenzotiazolilo, 5-clorobenzoxazolilo, 5-fluorobenzoxazolilo, 5-bromobenzoxazolilo, 5-etinilbenzoxazolilo, 6-clorobenzoxazolilo, 6-fluorobenzoxazolilo, 6-bromobenzoxazolilo, 6-etinilbenzoxazolilo, 5-clorobenzoisotiazolilo, 5-fluorobenzoisotiazolilo, 5-bromobenzoisotiazolilo, 5-etinilbenzoisotiazolilo, 6-clorobenzoisotiazolilo, 6-fluorobenzoisotiazolilo, 6-bromobenzoisotiazolilo, 6-etinilbenzoisotiazolilo, 5-clorobenzoisoxazolilo, 5-fluorobenzoisoxazolilo, 5-bromobenzoisoxazolilo, 5-etinilbenzoisoxazolilo, 6-clorobenzoisoxazolilo, 6-fluorobenzoisoxazolilo, 6-bromobenzoisoxazolilo y 6-etinilbenzoisoxazolilo. La posición del grupo sustituyente que se describe anteriormente unido a T^1 no está particularmente limitada. Se prefieren más 5-cloroindazol-3-ilo, 5-fluoroindazol-3-ilo, 5-bromoindazol-3-ilo, 5-etinilindazol-3-ilo, 6-cloroindazol-3-ilo, 6-fluoroindazol-3-ilo, 6-bromoindazol-3-ilo, 6-etinilindazol-3-ilo, 5-clorobenzoimidazol-2-ilo, 5-fluorobenzoimidazol-2-ilo, 5-bromobenzoimidazol-2-ilo, 5-etinilbenzoimidazol-2-ilo, 6-clorobenzoimidazol-2-ilo, 6-fluorobenzoimidazol-2-ilo, 6-bromobenzoimidazol-2-ilo, 6-etinilbenzoimidazol-2-ilo, 5-clorobenzotiazol-2-ilo, 5-fluorobenzotiazol-2-ilo, 5-bromobenzotiazol-2-ilo, 5-etinilbenzotiazol-2-ilo, 6-clorobenzotiazol-2-ilo, 6-fluorobenzotiazol-2-ilo, 6-bromobenzotiazol-2-ilo, 6-etinilbenzotiazol-2-ilo, 5-clorobenzoxazol-2-ilo, 5-fluorobenzoxazol-2-ilo, 5-bromobenzoxazol-2-ilo, 5-etinilbenzoxazol-2-ilo, 6-clorobenzoxazol-2-ilo, 6-fluorobenzoxazol-2-ilo, 6-bromobenzoxazol-2-ilo, 6-

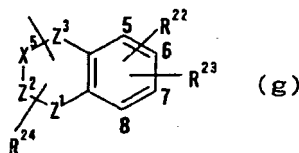
5 etinilbenzoxazol-2-ilo, 5-clorobenzoisotiazol-3-ilo, 5-fluorobenzoisotiazol-3-ilo, 5-bromobenzoisotiazol-3-ilo, 5-
 6-etinilbenzoisotiazol-3-ilo, 6-clorobenzoisotiazol-3-ilo, 6-fluorobenzoisotiazol-3-ilo, 6-bromobenzoisotiazol-3-ilo,
 6-etinilbenzoisotiazol-3-ilo, 5-clorobenzoisoxazol-3-ilo, 5-fluorobenzoisoxazol-3-ilo, 5-bromobenzoisoxazol-3-
 10 3-ilo y 6-etinilbenzoisoxazol-3-ilo, prefiriéndose en particular los grupos 5-clorobenzoimidazol-2-ilo, 5-
 6-fluorobenzoimidazol-2-ilo, 5-bromobenzoimidazol-2-ilo, 5-etinilbenzoimidazol-2-ilo, 6-clorobenzoimidazol-2-ilo,
 6-fluorobenzoimidazol-2-ilo, 6-bromobenzoimidazol-2-ilo, 6-etinilbenzoimidazol-2-ilo, 5-clorobenzotiazol-2-ilo,
 5-fluorobenzotiazol-2-ilo, 5-bromobenzotiazol-2-ilo, 5-etinilbenzotiazol-2-ilo, 6-clorobenzotiazol-2-ilo, 6-
 15 fluorobenzotiazol-2-ilo, 6-bromobenzotiazol-2-ilo, 6-etinilbenzotiazol-2-ilo, 5-clorobenzoxazol-2-ilo, 5-
 6-fluorobenzoxazol-2-ilo, 5-bromobenzoxazol-2-ilo, 5-etinilbenzoxazol-2-ilo, 6-clorobenzoxazol-2-ilo, 6-
 6-fluorobenzoxazol-2-ilo, 6-bromobenzoxazol-2-ilo y 6-etinilbenzoxazol-2-ilo. Entre éstos, se prefieren
 adicionalmente los grupos 5-clorobenzoimidazol-2-ilo, 5-fluorobenzoimidazol-2-ilo, 5-bromobenzoimidazol-2-ilo y
 5-etinilbenzoimidazol-2-ilo.

15 En el siguiente grupo:



20 N indica que 1 o 2 átomos de carbono del anillo sustituido por R^{19} se han sustituido por un átomo de nitrógeno, R^{19} ,
 R^{20} y R^{21} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los números 5 a 8 indican las
 25 posiciones, R^{19} es un átomo de hidrógeno. R^{20} es un átomo de hidrógeno, y el otro, R^{21} , es un átomo de hidrógeno,
 un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o un grupo
 halogenoalquilo. Entre otros, se prefiere particularmente que el otro grupo, R^{21} , sea un átomo de hidrógeno, un
 30 átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo. En el presente caso, el átomo de halógeno es,
 preferiblemente, un átomo de flúor, cloro o bromo. Como grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como grupo
 alquinilo, se prefiere un grupo etinilo. La posición sustituida por el átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo
 alquinilo es, preferiblemente, una posición 6 o 7 en la fórmula anterior, a pesar de que ésta no debería estar
 35 particularmente limitada. Como ejemplos preferibles específicos de los mismos, pueden mencionarse los grupos
 quinolinilo, isoquinolinilo y cinnolinilo. Se prefieren más 6-cloroquinolinilo, 6-fluoroquinolinilo, 6-bromoquinolinilo, 6-
 etinilquinolinilo, 6-cloroisoquinolinilo, 6-fluoroisoquinolinilo, 6-bromoisoquinolinilo, 6-etinilisoquinolinilo, 7-
 clorocinnolinilo, 7-fluorocinnolinilo, 7-bromocinnolinilo y 7-etinilcinnolinilo, prefiriéndose en particular los grupos 6-
 40 cloroquinolin-2-ilo, 6-fluoroquinolin-2-ilo, 6-bromoquinolin-2-ilo, 6-etinilquinolin-2-ilo, 6-cloroquinolin-3-ilo, 6-
 fluoroquinolin-3-ilo, 6-bromoquinolin-3-ilo, 6-etinilquinolin-3-ilo, 7-cloroquinolin-2-ilo, 7-fluoroquinolin-2-ilo, 7-
 bromoquinolin-2-ilo, 7-etinilquinolin-2-ilo, 7-cloroquinolin-3-ilo, 7-fluoroquinolin-3-ilo, 7-bromoquinolin-3-ilo, 7-
 etinilquinolin-3-ilo, 6-cloroisoquinolin-3-ilo, 6-fluoroisoquinolin-3-ilo, 6-bromoisoquinolin-3-ilo, 6-etinilisoquinolin-
 3-ilo, 7-cloroisoquinolin-3-ilo, 7-fluoroisoquinolin-3-ilo, 7-bromoisoquinolin-3-ilo, 7-etinilisoquinolin-3-ilo, 7-
 clorocinnolin-3-ilo, 7-fluorocinnolin-3-ilo, 7-bromocinnolin-3-ilo y 7-etinilcinnolin-3-ilo. Entre éstos, se prefieren
 adicionalmente los grupos 6-cloroquinolin-2-ilo, 6-fluoroquinolin-2-ilo, 6-bromoquinolin-2-ilo, 6-etinilquinolin-2-
 45 40 7-cloroquinolin-3-ilo, 7-fluoroquinolin-3-ilo, 7-bromoquinolin-3-ilo, 7-etinilquinolin-3-ilo, 7-cloroisoquinolin-3-ilo,
 7-fluoroisoquinolin-3-ilo, 7-bromoisoquinolin-3-ilo, 7-etinilisoquinolin-3-ilo, 7-clorocinnolin-3-ilo, 7-
 fluorocinnolin-3-ilo, 7-bromocinnolin-3-ilo y 7-etinilcinnolin-3-ilo.

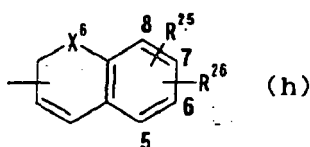
En el siguiente grupo:



45 los números 5 a 8 indican las posiciones, X^5 representa CH_2 , CH , N o NH , Z^1 representa N , NH u O , Z^2 representa
 CH_2 , CH , C o N , Z^3 representa CH_2 , CH , S , SO_2 o $C=O$, X^5-Z^2 indica que X^5 y Z^2 están unidos uno a otro mediante
 50 un enlace sencillo o un enlace doble, y R^{22} , R^{23} y R^{24} tienen los mismos significados que se han definido
 anteriormente. R^{22} es un átomo de hidrógeno, y el otro, R^{23} , es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un
 grupo alquilo o un grupo alquinilo. En el presente caso, el átomo de halógeno es, preferiblemente, un átomo de flúor,
 cloro o bromo. Como grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como grupo alquinilo, se prefiere un grupo etinilo. La
 posición sustituida por el átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo es, preferiblemente, una posición
 6 o 7 en la fórmula anterior, a pesar de que ésta no debería estar particularmente limitada. R^{24} es un átomo de
 55 hidrógeno. Como ejemplos preferibles específicos del grupo representado mediante la fórmula anterior, pueden
 mencionarse los grupos 4-oxodihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 4-oxodihidroquinazolin-2-ilo, 4-

oxotetrahidrocinnolinilo, 4-oxobenzopirano, 4-oxobenzotiadiazinilo, 1,1-dioxi-4-oxobenzotiadiazinilo y benzoxadiazinilo. Como ejemplos preferibles específicos de los mismos, pueden mencionarse los grupos 6-cloro-4-oxodihidroquinolinilo, 6-fluoro-4-oxodihidroquinolinilo, 6-bromo-4-oxodihidroquinolinilo, 6-etinil-4-oxodihidroquinolinilo, 7-cloro-4-oxodihidroquinolinilo, 7-fluoro-4-oxodihidroquinolinilo, 7-bromo-4-oxodihidroquinolinilo, 7-etinil-4-oxodihidroquinolinilo, 6-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolinilo, 6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolinilo, 6-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinazolinilo, 6-etinil-4-oxo-1,4-dihidroquinazolinilo, 7-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolinilo, 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolinilo, 7-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinazolinilo, 7-etinil-4-oxo-1,4-dihidroquinazolinilo, 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 6-etinil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 7-etinil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinnolinilo, 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinnolinilo, 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinnolinilo, 6-etinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinnolinilo, 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinnolinilo, 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinnolinilo, 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinnolinilo, 7-etinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinnolinilo, 6-cloro-4H-4-oxobenzopirano, 6-fluoro-4H-4-oxobenzopirano, 6-bromo-4H-4-oxobenzopirano, 6-etinil-4H-4-oxobenzopirano, 7-cloro-4H-4-oxobenzopirano, 7-fluoro-4H-4-oxobenzopirano, 7-bromo-4H-4-oxobenzopirano, 7-etinil-4H-4-oxobenzopirano, 6-cloro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinilo, 6-fluoro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinilo, 6-bromo-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinilo, 6-etinil-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinilo, 7-cloro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinilo, 7-fluoro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinilo, 7-bromo-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinilo, 7-etinil-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinilo, 6-cloro-2H-1,2,4-benzoxadiazinilo, 6-fluoro-2H-1,2,4-benzoxadiazinilo, 6-bromo-2H-1,2,4-benzoxadiazinilo, 6-etinil-2H-1,2,4-benzoxadiazinilo, 7-cloro-2H-1,2,4-benzoxadiazinilo, 7-fluoro-2H-1,2,4-benzoxadiazinilo, 7-bromo-2H-1,2,4-benzoxadiazinilo y 7-etinil-2H-1,2,4-benzoxadiazinilo; prefiriéndose los grupos 6-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-etinil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 7-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 7-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 7-etinil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 6-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 6-etinil-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 7-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 7-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 7-etinil-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinnolin-2-ilo, 6-etinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinnolin-2-ilo, 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinnolin-2-ilo, 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinnolin-2-ilo, 6-etinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinnolin-2-ilo, 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinnolin-2-ilo, 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinnolin-2-ilo, 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinnolin-2-ilo, 7-etinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinnolin-2-ilo, 6-cloro-4H-4-oxobenzopiran-2-ilo, 6-fluoro-4H-4-oxobenzopiran-2-ilo, 6-bromo-4H-4-oxobenzopiran-2-ilo, 6-etinil-4H-4-oxobenzopiran-2-ilo, 7-cloro-4H-4-oxobenzopiran-2-ilo, 7-fluoro-4H-4-oxobenzopiran-2-ilo, 7-bromo-4H-4-oxobenzopiran-2-ilo, 7-etinil-4H-4-oxobenzopiran-2-ilo, 6-cloro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ilo, 6-fluoro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ilo, 6-bromo-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ilo, 6-etinil-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ilo, 7-cloro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ilo, 7-fluoro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ilo, 7-bromo-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ilo, 7-etinil-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ilo, 6-cloro-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ilo, 6-fluoro-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ilo, 6-bromo-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ilo, 6-etinil-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ilo, 7-cloro-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ilo, 7-fluoro-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ilo, 7-bromo-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ilo y 7-etinil-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ilo. Entre éstos, se prefieren particularmente los grupos 6-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-etinil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 6-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo y 6-etinil-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo.

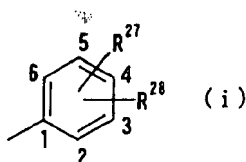
En el siguiente grupo:



X^6 representa O, R^{25} y R^{26} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los números 5 a 8 indican las posiciones. R^{25} es un átomo de hidrógeno, y el otro, R^{26} , es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo. En el presente caso, el átomo de halógeno es, preferiblemente, un átomo de flúor, cloro o bromo. Como grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como grupo alquinilo, se prefiere un grupo etinilo. La posición sustituida por el átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo es, preferiblemente, una posición 6 o 7 en la fórmula anterior, a pesar de que ésta no debería estar particularmente limitada. Como ejemplos preferibles específicos de los mismos, pueden mencionarse los grupos 6-cloro-2H-cromen-3-ilo, 6-fluoro-2H-cromen-3-ilo, 6-bromo-2H-cromen-3-ilo, 6-etinil-2H-cromen-3-ilo, 7-cloro-2H-cromen-3-ilo, 7-fluoro-2H-cromen-3-ilo, 7-bromo-2H-cromen-3-ilo y 7-etinil-2H-cromen-3-ilo, prefiriéndose en particular los grupos 7-cloro-2H-cromen-3-ilo, 7-fluoro-2H-cromen-3-ilo, 7-bromo-2H-cromen-3-ilo y 7-etinil-

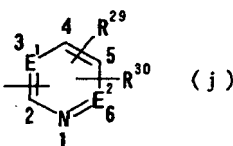
2H-cromen-3-ilo.

En el siguiente grupo:



R^{27} y R^{28} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los números 1 a 6 indican las posiciones. R^{27} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y el otro, R^{28} , es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo. En el presente caso, el átomo de halógeno es, preferiblemente, un átomo de flúor, cloro o bromo. Como grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como grupo alquinilo, se prefiere particularmente un grupo etinilo. Como ejemplos preferibles específicos del grupo representado mediante la fórmula anterior, pueden mencionarse los grupos fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, bromofenilo, etinilfenilo y clorofluorofenilo. La posición sustituida por el átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo en estos grupos es de forma particularmente preferible una posición 3 o 4 en la fórmula anterior en el caso de un sustituyente o una combinación de una posición 4 y una posición 2 o 3 en la fórmula anterior en el caso de dos sustituyentes a pesar de que ésta no debería estar particularmente limitada. Como ejemplos preferibles específicos de los mismos, pueden mencionarse los grupos fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-etinilfenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-bromofenilo, 3-etinilfenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-dibromofenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-bromo-3-metilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 4-bromo-2-metilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo y 3,4-dibromofenilo.

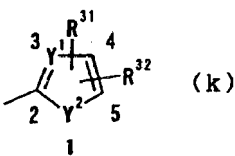
En el siguiente grupo:



en el que E^1 , E^2 , R^{29} y R^{30} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los números 1 a 6 indican las posiciones, R^{29} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y el otro, R^{30} , es, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo. En el presente caso, el átomo de halógeno es, preferiblemente, un átomo de flúor, cloro o bromo. Como grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como grupo alquinilo, se prefiere particularmente un grupo etinilo.

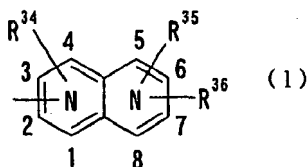
Como ejemplos específicos del grupo representado mediante la fórmula anterior, pueden mencionarse los grupos piridilo, pirimidilo y piridazinilo. La posición sustituida por el átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo en estos grupos es de forma particularmente preferible una posición 4 o 5 en la fórmula anterior en el caso en el que su unión con el grupo T^1 se encuentra en una posición 2 en la fórmula anterior, a pesar de que ésta no debería estar particularmente limitada. Como ejemplos preferibles específicos de los mismos, pueden mencionarse los grupos 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-cloro-2-piridilo, 4-fluoro-2-piridilo, 4-bromo-2-piridilo, 4-etinil-2-piridilo, 4-cloro-3-piridilo, 4-fluoro-3-piridilo, 4-bromo-3-piridilo, 4-etinil-3-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 5-fluoro-2-piridilo, 5-bromo-2-piridilo, 5-etinil-2-piridilo, 4-cloro-5-fluoro-2-piridilo, 5-cloro-4-fluoro-2-piridilo, 5-cloro-3-piridilo, 5-fluoro-3-piridilo, 5-bromo-3-piridilo, 5-etinil-3-piridilo, 5-cloro-2-pirimidilo, 5-fluoro-2-pirimidilo, 5-bromo-2-pirimidilo, 5-etinil-2-pirimidilo, 4-cloro-3-piridazinilo, 4-fluoro-3-piridazinilo, 4-bromo-3-piridazinilo, 4-etinil-3-piridazinilo, 6-cloro-3-piridazinilo, 6-fluoro-3-piridazinilo, 6-bromo-3-piridazinilo y 6-etinil-3-piridazinilo. Se prefieren en particular 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-cloro-2-piridilo, 4-fluoro-2-piridilo, 4-bromo-2-piridilo, 4-etinil-2-piridilo, 4-cloro-3-piridilo, 4-fluoro-3-piridilo, 4-bromo-3-piridilo, 4-etinil-3-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 5-fluoro-2-piridilo, 5-bromo-2-piridilo, 5-etinil-2-piridilo, 4-cloro-5-fluoro-2-piridilo, 5-cloro-4-fluoro-2-piridilo, 5-cloro-3-piridilo, 5-fluoro-3-piridilo, 5-bromo-3-piridilo, 5-etinil-3-piridilo, 6-cloro-3-piridazinilo, 6-fluoro-3-piridazinilo, 6-bromo-3-piridazinilo, 6-etinil-3-piridazinilo, 4-cloro-3-piridazinilo, 4-fluoro-3-piridazinilo, 4-bromo-3-piridazinilo y 4-etinil-3-piridazinilo. Entre éstos, se prefieren adicionalmente los grupos 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 5-fluoro-2-piridilo, 5-bromo-2-piridilo, 5-etinil-2-piridilo, 5-cloro-4-fluoro-2-piridilo, 4-cloro-5-fluoro-2-piridilo, 4-cloro-3-piridazinilo, 4-fluoro-3-piridazinilo, 4-bromo-3-piridazinilo y 4-etinil-3-piridazinilo.

En el siguiente grupo:



en el que Y^1 , Y^2 , R^{31} y R^{32} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los números 1 a 5 indican las posiciones, es preferible que uno de R^{31} sea un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y el otro, R^{32} , sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo. En el presente caso, el átomo de halógeno es, preferiblemente, un átomo de flúor, cloro o bromo. Como grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como grupo alquinilo, se prefiere particularmente un grupo etinilo. Como ejemplos específicos del grupo representado mediante la fórmula anterior, pueden mencionarse los grupos tienilo, pirrolilo, furilo, oxazolilo y tiazolilo. La posición sustituida por el átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo en estos grupos es de forma particularmente preferible una posición 4 o 5 en la fórmula anterior, a pesar de que ésta no debería estar particularmente limitada. Como ejemplos preferibles específicos de los mismos, pueden mencionarse los grupos 4-cloro-2-tienilo, 4-fluoro-2-tienilo, 4-bromo-2-tienilo, 4-etinil-2-tienilo, 4-cloro-2-pirrolilo, 4-fluoro-2-pirrolilo, 4-bromo-2-pirrolilo, 4-etinil-2-pirrolilo, 4-cloro-2-furilo, 4-fluoro-2-furilo, 4-bromo-2-furilo, 4-etinil-2-furilo, 5-cloro-2-tienilo, 5-fluoro-2-tienilo, 5-bromo-2-tienilo, 5-etinil-2-tienilo, 5-cloro-2-tiazolilo, 5-fluoro-2-tiazolilo, 5-bromo-2-tiazolilo, 5-etinil-2-tiazolilo, 5-cloro-2-oxazolilo, 5-fluoro-2-oxazolilo, 5-bromo-2-oxazolilo y 5-etinil-2-oxazolilo. Se prefieren particularmente 5-cloro-2-tiazolilo, 5-fluoro-2-tiazolilo, 5-bromo-2-tiazolilo y 5-etinil-2-tiazolilo.

En el siguiente grupo:



en el que los números 1 a 8 indican las posiciones, cada N indica que uno cualquiera de los 4 átomos de carbono en las posiciones 1 a 4 y uno cualquiera de los 4 átomos de carbono en las posiciones 5 a 8 se han sustituido por un átomo de nitrógeno y R^{34} a R^{36} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, la posición de cada átomo de nitrógeno puede encontrarse en cualquier relación de posición, y R^{34} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno. Es preferible que uno de R^{35} sea un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y el otro, R^{36} , sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo. En el presente caso, el átomo de halógeno es, preferiblemente, un átomo de flúor, cloro o bromo. Como grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como grupo alquinilo, se prefiere particularmente un grupo etinilo. La posición sustituida por el átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo no debería estar particularmente limitada. Como ejemplos preferibles de grupos específicos representados mediante la fórmula anterior, pueden mencionarse los grupos 6-cloro-1,5-naftiridin-2-ilo, 6-fluoro-1,5-naftiridin-2-ilo, 6-bromo-1,5-naftiridin-2-ilo, 6-etinil-1,5-naftiridin-2-ilo, 7-cloro-1,5-naftiridin-2-ilo, 7-fluoro-1,5-naftiridin-2-ilo, 7-bromo-1,5-naftiridin-2-ilo, 7-etinil-1,5-naftiridin-2-ilo, 6-cloro-1,5-naftiridin-3-ilo, 6-fluoro-1,5-naftiridin-3-ilo, 6-bromo-1,5-naftiridin-3-ilo, 6-etinil-1,5-naftiridin-3-ilo, 7-cloro-1,5-naftiridin-3-ilo, 7-fluoro-1,5-naftiridin-3-ilo, 7-bromo-1,5-naftiridin-3-ilo, 7-etinil-1,5-naftiridin-3-ilo, 6-cloro-1,7-naftiridin-2-ilo, 6-fluoro-1,7-naftiridin-2-ilo, 6-bromo-1,7-naftiridin-2-ilo, 6-etinil-1,7-naftiridin-2-ilo, 6-cloro-1,7-naftiridin-3-ilo, 6-fluoro-1,7-naftiridin-3-ilo, 6-bromo-1,7-naftiridin-3-ilo, 6-etinil-1,7-naftiridin-3-ilo, 6-cloro-1,8-naftiridin-2-ilo, 6-fluoro-1,8-naftiridin-2-ilo, 6-bromo-1,8-naftiridin-2-ilo, 6-etinil-1,8-naftiridin-2-ilo, 7-cloro-1,8-naftiridin-2-ilo, 7-fluoro-1,8-naftiridin-2-ilo, 7-bromo-1,8-naftiridin-2-ilo, 7-etinil-1,8-naftiridin-2-ilo, 6-cloro-1,8-naftiridin-3-ilo, 6-fluoro-1,8-naftiridin-3-ilo, 6-bromo-1,8-naftiridin-3-ilo, 6-etinil-1,8-naftiridin-3-ilo, 7-cloro-1,8-naftiridin-3-ilo, 7-fluoro-1,8-naftiridin-3-ilo, 7-bromo-1,8-naftiridin-3-ilo, 7-etinil-1,8-naftiridin-3-ilo, 6-cloro-2,5-naftiridin-3-ilo, 6-fluoro-2,5-naftiridin-3-ilo, 6-bromo-2,5-naftiridin-3-ilo, 6-etinil-2,5-naftiridin-3-ilo, 7-cloro-2,5-naftiridin-3-ilo, 7-fluoro-2,5-naftiridin-3-ilo, 7-bromo-2,5-naftiridin-3-ilo, 7-etinil-2,5-naftiridin-3-ilo, 7-cloro-2,6-naftiridin-3-ilo, 7-fluoro-2,6-naftiridin-3-ilo, 7-bromo-2,6-naftiridin-3-ilo, 7-etinil-2,6-naftiridin-3-ilo, 6-cloro-2,8-naftiridin-3-ilo, 6-fluoro-2,8-naftiridin-3-ilo, 6-bromo-2,8-naftiridin-3-ilo, 6-etinil-2,8-naftiridin-3-ilo, 7-cloro-2,8-naftiridin-3-ilo, 7-fluoro-2,8-naftiridin-3-ilo, 7-bromo-2,8-naftiridin-3-ilo y 7-etinil-2,8-naftiridin-3-ilo. Los ejemplos particularmente preferibles de los mismos incluyen los grupos 7-cloro-2,5-naftiridin-3-ilo, 7-fluoro-2,5-naftiridin-3-ilo, 7-bromo-2,5-naftiridin-3-ilo y 7-etinil-2,5-naftiridin-3-ilo.

<En el grupo Q^1 >

En la presente invención, Q^1 quiere decir un grupo heterocíclico condensado bicíclico saturado o no saturado específico que puede estar sustituido. El grupo heterocíclico condensado bicíclico saturado o no saturado quiere decir grupos enzotiazolilo, tetrahidrobenzotiazolilo, tienopiridilo, tetrahidrotienopiridilo, tienopirrolilo, tiazolopiridilo, tetrahidrotiazolopiridilo, tiazolopiridazinilo, tetrahidrotiazolopiridazinilo, pirrolopirimidinilo, dihidropirrolopirimidinilo,

piranotiazolilo, dihidropiranotiazolilo, furopiridilo, tetrahydrofuropiridilo, oxazolopiridilo, tetrahydro-oxazolopiridilo, pirrolopiridilo, dihidropirrolopiridilo, tetrahydropirrolopiridilo, oxazolopiridazinilo, tetrahydro-oxazolopiridazinilo, pirrolotiazolilo, dihidropirrolotiazolilo, pirrolo-oxazolilo, dihidropirrolo-oxazolilo, tiazolopirimidinilo, dihidrotiazolopirimidinilo, benzoazepinilo, tetrahydrobenzoazepinilo, tiazoloazepinilo, tetrahydrotiazoloazepinilo, tienoazepinilo, tetrahydrotienoazepinilo, 4,5,6,7-tetrahydro-5,6-tetrametilenotiazolopiridazinilo y 5,6-trimetileno-4,5,6,7-tetrahydrotiazolopiridazinilo, prefiriéndose en particular los grupos tetrahydrobenzotiazolilo, tetrahydrotienopiridilo, tetrahydrotiazolopiridilo, tetrahydrotiazolopiridazinilo, dihidropirrolopirimidinilo, dihidropiranotiazolilo, tetrahydro-oxazolopiridilo, dihidropirrolotiazolilo, 4,5,6,7-tetrahydro-5,6-tetrametilenotiazolopiridazinilo y 5,6-trimetileno-4,5,6,7-tetrahydrotiazolopiridazinilo.

No se impone limitación particular alguna sobre la forma de condensación de los grupos heterocíclicos condensados. Por ejemplo, la tienopiridina puede ser cualquiera de tieno-[2,3-b]-piridina, tieno-[2,3-c]-piridina, tieno-[3,2-b]-piridina, tieno-[3,2-c]-piridina, tieno-[3,4-b]-piridina y tieno-[3,4-c]-piridina, prefiriéndose tieno-[2,3-c]-piridina y tieno-[3,2-c]-piridina. El tienopirrolilo puede ser cualquiera de tieno-[2,3-b]-pirrolilo y tieno-[3,2-b]-pirrolilo. La tiazolopiridina puede ser cualquiera de tiazolo-[4,5-b]-piridina, tiazolo-[4,5-c]-piridina, tiazolo-[5,4-b]-piridina, tiazolo-[5,4-c]-piridina, tiazolo-[3,4-a]-piridina y tiazolo-[3,2-a]-piridina, prefiriéndose la tiazolo-[4,5-c]-piridina y tiazolo-[5,4-c]-piridina. La tiazolopiridazina puede ser cualquiera de tiazolo-[4,5-c]-piridazina, tiazolo-[4,5-d]-piridazina, tiazolo-[5,4-c]-piridazina y tiazolo-[3,2-b]-piridazina, prefiriéndose tiazolo-[4,5-d]-piridazina. La pirrolopiridina puede ser cualquiera de pirrolo-[2,3-b]-piridina, pirrolo-[2,3-c]-piridina, pirrolo-[3,2-b]-piridina, pirrolo-[3,2-c]-piridina, pirrolo-[3,4-b]-piridina y pirrolo-[3,4-c]-piridina, prefiriéndose pirrolo-[2,3-c]-piridina y pirrolo-[3,2-c]-piridina. La pirrolopirimidina puede ser cualquiera de pirrolo-[3,4-d]-pirimidina, pirrolo-[3,2-d]-pirimidina y pirrolo-[2,3-d]-pirimidina, prefiriéndose pirrolo-[3,4-d]-pirimidina. La piridopirimidina puede ser cualquiera de pirido-[2,3-d]-pirimidina, pirido-[3,2-d]-pirimidina, pirido-[3,4-d]-pirimidina, pirido-[4,3-d]-pirimidina, pirido-[1,2-c]-pirimidina y pirido-[1,2-a]-pirimidina, prefiriéndose pirido-[3,4-d]-pirimidina y pirido-[4,3-d]-pirimidina. El piranotiazol puede ser cualquiera de pirano-[2,3-d]-tiazol, pirano-[4,3-d]-tiazol, pirano-[3,4-d]-tiazol y pirano-[3,2-d]-tiazol, prefiriéndose pirano-[4,3-d]-tiazol y pirano-[3,4-d]-tiazol. La furopiridina puede ser cualquiera de furo-[2,3-b]-piridina, furo-[2,3-c]-piridina, furo-[3,2-b]-piridina, furo-[3,2-c]-piridina, furo-[3,4-b]-piridina y furo-[3,4-c]-piridina, prefiriéndose furo-[2,3-c]-piridina y furo-[3,2-c]-piridina. La oxazolopiridina puede ser cualquiera de oxazolo-[4,5-b]-piridina, oxazolo-[4,5-c]-piridina, oxazolo-[5,4-b]-piridina, oxazolo-[5,4-c]-piridina, oxazolo-[3,4-a]-piridina y oxazolo-[3,2-a]-piridina, prefiriéndose oxazolo-[4,5-c]-piridina y oxazolo-[5,4-c]-piridina. La oxazolopiridazina puede ser cualquiera de oxazolo-[4,5-c]-piridazina, oxazolo-[4,5-d]-piridazina, oxazolo-[5,4-c]-piridazina y oxazolo-[3,4-b]-piridazina, prefiriéndose oxazolo-[4,5-d]-piridazina. El pirrolotiazol puede ser cualquiera de pirrolo-[2,1-b]-tiazol, pirrolo-[1,2-c]-tiazol, pirrolo-[2,3-d]-tiazol, pirrolo-[3,2-d]-tiazol y pirrolo-[3,4-d]-tiazol, prefiriéndose pirrolo-[3,4-d]-tiazol. El pirrolo-oxazol puede ser cualquiera de pirrolo-[2,1-b]-oxazol, pirrolo-[1,2-c]-oxazol, pirrolo-[2,3-d]-oxazol, pirrolo-[3,2-d]-oxazol y pirrolo-[3,4-d]-oxazol, prefiriéndose pirrolo-[3,4-d]-oxazol. La benzoazepina puede ser cualquiera de 1H-1-benzoazepina, 1H-2-benzoazepina y 1H-3-benzoazepina, prefiriéndose 1H-3-benzoazepina. La tiazolo-[4,5-c]-azepina puede ser cualquiera de 4H-tiazolo-[4,5-c]-azepina, 4H-tiazolo-[4,5-d]-azepina y 4H-tiazolo-[5,4-c]-azepina, prefiriéndose 4H-tiazolo-[4,5-d]-azepina. La tieno-[2,3-c]-azepina puede ser cualquiera de 4H-tieno-[2,3-d]-azepina y 4H-tieno-[3,2-c]-azepina, prefiriéndose 4H-tieno-[2,3-d]-azepina.

De estos grupos heterocíclicos, los grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno pueden encontrarse en forma de un N-óxido. Por otro lado, la posición del grupo sustituyente anterior unido a Q² no está particularmente limitada.

Cada uno de los grupos heterocíclicos condensados bicíclicos saturados o no saturados específicos que se describen anteriormente puede tener de 1 a 3 sustituyentes. Ejemplos de los sustituyentes pueden incluir un grupo hidroxilo; átomos de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo; grupos halogenoalquilo que tienen 1 a 3 átomos de halógeno; un grupo amino; un grupo ciano; un grupo amidino; un grupo hidroxiamidino; grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (a los que se hace referencia a continuación en el presente documento como grupos alquilo C₂-C₆ que quieren decir grupos alquilo lineales, cíclicos y ramificados; por ejemplo, grupos alquilo C₁-C₆ lineales o ramificados tales como grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo y grupo terc-butilo; grupos cicloalquilo C₃-C₆ tales como grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo y grupo 1-metilciclopropilo; y grupos cicloalquilo C₃-C₆-alquilo C₁-C₆ tal como grupo ciclopropilmetilo); grupos hidroxilo-alquilo C₁-C₆ (tal como grupos hidroxietilo y 1,1-dimetil-2-hidroxietilo); grupos alcoxilo C₁-C₆ (por ejemplo, grupo metoxilo, grupos etoxilo y similares); grupos alcoxilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆; un grupo carboxilo; grupos carboxialquilo C₂-C₆ (por ejemplo, grupo carboximetilo y similares); grupos alcocarbonilo C₂-C₆-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, grupo metoxycarbonilmetilo, grupo terc-butoxycarbonilmetilo y similares); grupos amidino sustituidos por un grupo alcocarbonilo C₂-C₆; grupos alquenilo C₂-C₆ (por ejemplo, grupo vinilo, grupo alilo y similares); grupos alquinilo C₂-C₆ (por ejemplo, grupo etinilo, grupo propinilo y similares); grupos alcocarbonilo C₂-C₆ (por ejemplo, grupo metoxycarbonilo, grupo etoxycarbonilo, grupo terc-butoxycarbonilo y similares); grupos amino-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, grupo aminometilo, grupo aminoetilo y similares); grupos alquilamino(C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, grupo N-metilaminometilo, grupo N-etilaminometilo y similares); grupos di(alquil C₁-C₆)amino-C₁-C₆ di(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, grupo N,N-dimetilaminometilo, grupo N,N-dietilaminometilo, grupo N-etil-N-metilaminoetilo y similares); grupos alcocarbonilamino C₂-C₆-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, grupo metoxycarbonilaminoetilo, grupo terc-butoxycarbonilaminoetilo y similares); grupos alcanoil C₁-C₆ (por ejemplo, grupo formilo, grupo acetilo, grupo metilpropionilo, grupo ciclopentanocarbonilo y similares); grupos alcanoilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo,

grupo acetilaminometilo y similares); grupos alquilsulfonilo C₁-C₆ (por ejemplo, grupo metanosulfonilo y similares); grupos alquilsulfonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, grupo metanosulfonilaminometilometilo y similares); un grupo carbamoilo; grupos alquilcarbamoilo C₁-C₆ (por ejemplo, grupo metilcarbamoilo, grupo etilcarbamoilo, grupo isopropilcarbamoilo, grupo terc-butilcarbamoilo y similares); grupos N,N-di(alquilo C₁-C₆)-carbamoilo (por ejemplo, grupo dimetilcarbamoilo, grupo dietilcarbamoilo, grupo metiletilcarbamoilo y similares); grupos alquilamino C₁-C₆ (por ejemplo, grupo N-metilamino, grupo N-etilamino y similares); grupos di(alquilo C₁-C₆)amino (por ejemplo, grupo N,N-dimetilamino, grupo N,N-dietilamino, grupo N-etil-N-metilamino y similares); un grupo aminosulfonilo; grupos arilsulfonilo (por ejemplo, grupo fenilsulfonilo y similares); grupos arilcarbonilo que pueden estar sustituidos por, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, grupo benzoilo, grupo 4-fluoro-benzoilo y similares); grupos alcocarbonilo(C₂-C₆)(alquilo C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, grupo metoxicarbonil(metil)aminometilo, grupo terc-butoxicarbonil-(metil)aminometilo y similares); grupos alquilsulfonil(C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, grupo metilsulfonilmetilometilo y similares); grupos heterocíclicos de 5 o 6 miembros que contienen uno de nitrógeno, oxígeno y azufre o los mismos o diferentes dos átomos de los mismos (por ejemplo, grupo pirrolidinilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo, grupo morfolinilo, grupo piridilo, grupo pirimidinilo, grupo tetrahidropiranilo y similares); los grupos alquilo C₁-C₄ heterocíclicos de 5 o 6 miembros anteriores (por ejemplo, grupo morfolinometilometilo y similares); los grupos carbonilo heterocíclicos de 5 o 6 miembros anteriores (por ejemplo, grupo pirrolidinocarbonilo y similares); los grupos amino-alquilo C₁-C₄ heterocíclicos de 5 o 6 miembros anteriores (por ejemplo, grupo N-(oxazol-2-il)aminometilometilo y similares); los grupos amino heterocíclicos de 5 o 6 miembros anteriores (por ejemplo, grupo piridilamino y similares); los grupos oxilo heterocíclicos de 5 o 6 miembros anteriores (por ejemplo, grupo 4-piridiniloxilo, grupo (1-metiliminopiperidin-4-il)-oxilo y similares); los grupos carbonil-alquilo C₁-C₄ heterocíclicos de 3 a 6 miembros (por ejemplo, grupo 4,4-dioxotiomorfolin-1-il)-carbonilmetilo y similares); y los grupos (alquilo C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₄ heterocíclicos de 5 o 6 miembros anteriores (por ejemplo, grupo N-(4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-N-metilaminometilometilo y similares).

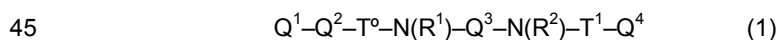
Como ejemplos específicos de Q¹, pueden mencionarse grupos heterocíclicos bicíclicos tales como los grupos 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-ilo, 5-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-ilo, 5-carboximetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-ilo, 5-butil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-ilo, 5-(4-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-ilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin[2-ilo, 6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno-[2,3-c]-piridin-2-ilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-oxazolo-[4,5-c]-piridin-2-ilo, 5-metil-4,6-dihidro-5H-pirrol-[3,4-d]-tiazol-2-ilo, 5,7-dihidro-6-metilpirrol-[3,4-d]-pirimidin-2-ilo, 5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[4,5-d]-piridazin-2-ilo, 5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-oxazolo-[4,5-d]-piridazin-2-ilo, 5-dimetilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilo, 5-(4-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-ilo y 6,7-dihidro-4H-pirano-[4,3-d]-tiazol-2-ilo.

Por otro lado, Q¹ no está limitado en absoluto por los presentes ejemplos.

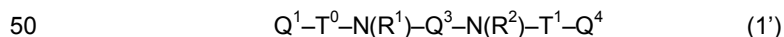
<En el grupo Q²>

El grupo Q² representa un enlace sencillo.

Cuando Q¹ es un grupo heterocíclico condensado bicíclico saturado o no saturado que puede estar sustituido, el grupo Q² es un enlace sencillo. El caso en el que Q² es un enlace sencillo en la combinación que se describe anteriormente quiere decir que la fórmula general (1):



en la que R¹, R², Q¹, Q², Q³, Q⁴, T⁰ y T¹ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, se llega a la siguiente fórmula general (1')



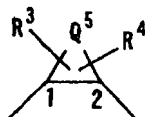
en la que Q¹ representa el grupo heterocíclico condensado bicíclico anterior, y R¹, R², Q³, Q⁴, T⁰ y T¹ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Específicamente, el grupo Q¹ es un grupo tienopiridilo que puede estar sustituido; un grupo tetrahidrotienopiridilo que puede estar sustituido; un grupo tiazolopiridilo que puede estar sustituido; un grupo tetrahidrotiazolopiridilo que puede estar sustituido; un grupo tiazolopiridazinilo que puede estar sustituido; un grupo tetrahidrotiazolopiridazinilo que puede estar sustituido; un grupo piranotiazolilo que puede estar sustituido; un grupo dihidropiranotiazolilo que puede estar sustituido; un grupo furopiridilo que puede estar sustituido; un grupo tetrahidrofuropiridilo que puede estar sustituido; un grupo oxazolopiridilo que puede estar sustituido; un grupo tetrahidro-oxazolopiridilo que puede estar sustituido; un grupo pirrolopiridilo que puede estar sustituido; un grupo dihidropirrolopiridilo que puede estar sustituido; un grupo tetrahidropirrolopiridilo que puede estar sustituido; un grupo pirrolopirimidinilo que puede estar sustituido; un grupo dihidropirrolopirimidinilo que puede estar sustituido; un grupo oxazolopiridazinilo que puede estar sustituido; un grupo tetrahidro-oxazolopiridazinilo que puede estar sustituido; un grupo pirrolotiazolilo que puede estar sustituido; un grupo dihidropirrolotiazolilo que puede estar sustituido; un grupo pirrol-oxazolilo que puede estar sustituido; un grupo dihidropirrol-oxazolilo que puede estar sustituido; un grupo benzotiazolilo que

puede estar sustituido; un grupo tetrahidrobenzotiazolilo que puede estar sustituido; un tiazolopirimidinilo que puede estar sustituido; un dihidrotiazolopirimidinilo que puede estar sustituido; un benzoazepinilo que puede estar sustituido; un tetrahidrobenzoazepinilo que puede estar sustituido; un tiazoloazepinilo que puede estar sustituido; un tetrahidrotiazoloazepinilo que puede estar sustituido; un tienoazepinilo que puede estar sustituido; un tetrahidrotienoazepinilo que puede estar sustituido; un grupo 4,5,6,7-tetrahidro-5,6-tetrametilenotiazolopiridazinilo que puede estar sustituido; o un grupo 5,6-trimetileno-4,5,6,7-tetrahidrotiazolopiridazinilo que puede estar sustituido, y Q² es un enlace sencillo.

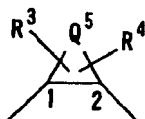
<En el grupo Q³>

El grupo Q³ representa el siguiente grupo:



en el que Q⁵ representa un grupo alquileo que tiene 4 átomos de carbono, R³ representa un átomo de hidrógeno y R⁴ es un grupo carbonilo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido, un grupo alquilcarbamoiloxialquilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoiloxialquilo, un grupo carbonilalquilo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido, un grupo carboniloxialquilo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido, un grupo alquilo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilaminoalquilo, un grupo arilsulfonilaminoalquilo, un grupo alquilsulfonilaminocarbonilo, un grupo arilsulfonilaminocarbonilo, un grupo alquilsulfonilaminocarbonilalquilo, un grupo arilsulfonilaminocarbonilalquilo, un grupo oxo, un grupo carbamoiloxilo, un grupo aralquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo, un grupo aciloxilo, un grupo aciloxialquilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo alcoxycarbonilalquilsulfonilo, un grupo carboxialquilsulfonilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilsulfonilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo aminoalquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialquilsulfonilo, un grupo hidroxialquilsulfonilo, un grupo alcoxialquilsulfonilo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido, un grupo N-alquilaminoalquilo, un grupo N,N-dialquilaminoalquilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilalquilo que puede tener un sustituyente en el/los grupo(s) alquilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilalquilsulfonilo que puede tener un sustituyente en el/los grupo(s) alquilo, un grupo alquilsulfonilalquilo.

El siguiente grupo se describirá con detalle.



en el que Q⁵, R³ y R⁴ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los números 1 y 2 indican las posiciones.

Este grupo hidrocarburo cíclico puede tener unas estructuras tanto cis como trans en la relación entre la posición 1 y la posición 2. Sin embargo, tanto la forma cis como la forma trans se prefieren en el anillo de 6 miembros.

El sustituyente R⁴ se describirá ahora con detalle.

El grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido quiere decir un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros saturado o no saturado que puede contener 1 a 3 heteroátomos (átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno, átomo de azufre, etc.). El grupo heterocíclico puede tener un sustituyente tal como un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo oso o un grupo halogenoalquilo. Ejemplos del grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros incluyen los grupos pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazolinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiadiazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxazinilo, oxadiazinilo, morfolinilo, tiazinilo, tiadiazinilo, tiomorfolinilo, tetrazolilo, triazolilo, y triazinilo. Ejemplos específicos incluyen los grupos tiazolilo, 4, 5-dihidrotiazolilo, oxazolilo, 4, 5-dihidro-oxazolilo, 5-metiloxazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, 3-hidroxi-pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxoti-morfolinilo, tetrahidropiranilo, piridilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazolilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3-oxazolidinilo.

R³ es un átomo de hidrógeno y R⁴ es uno de los sustituyentes que se mencionan anteriormente.

5 Como ejemplos preferibles específicos de R^4 , pueden mencionarse un grupo tiazolilo, grupo 4, 5-dihidrotiazolilo, grupo oxazolilo, grupo 4, 5-dihidro-oxazolilo, grupo 5-metiloxazolilo, grupo imidazolilo, grupo pirrolidinilo, grupo 3-hidroxi-pirrolidinilo, grupo piperidilo, grupo piperazinilo, grupo morfolinilo, grupo tiomorfolinilo, grupo 1,1-dioxotiomorfolinilo, grupo tetrahidropirranilo, grupo piridilo, grupo 1,2,4-oxadiazolilo, grupo 3-metil-1,2,4-oxadiazolilo, grupo 5-metil-1,2,4-oxadiazolilo, grupo 1,3,4-oxadiazolilo, grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazolilo, grupo 5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazolilo, grupo 1,3-oxazolilo, grupo 1,3,4-tiadiazolilo, grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo, grupo 1,3-oxazolidinilo y similares.

10 Tal como se describe anteriormente, R^3 es un átomo de hidrógeno y R^4 es uno de estos sustituyentes especificados.

Sin embargo, R^4 no está en absoluto limitado a los presentes sustituyentes específicos.
<En el grupo T^0 >

15 El grupo T^0 representa un grupo carbonilo o un grupo tiocarbonilo, prefiriéndose el grupo carbonilo.

<En el grupo T^1 >

20 El grupo T^1 representa un grupo carbonilo, un grupo $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ -, un grupo $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ -, un grupo o $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ - o un grupo $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ - (en el que R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o un grupo alcoxilo).

25 El grupo alquilo en R' representa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y ejemplos de los mismos incluyen grupos metilo, etilo y similares. El grupo alcoxilo quiere decir un grupo alcoxilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y ejemplos de los mismos incluyen los grupos metoxilo, etoxilo y similares.

<En el grupo R^1 y el grupo R^2 >

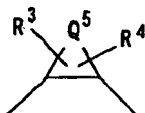
30 Cada uno de R^1 y R^2 es de forma independiente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o un grupo alcoxilo, preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

35 En R^1 y R^2 , el grupo alquilo quiere decir un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y ejemplos de los mismos incluyen grupos metilo, etilo y similares. El grupo alcoxilo quiere decir un grupo alcoxilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y ejemplos de los mismos incluyen grupos metoxilo, etoxilo y similares. Cada uno de R^1 y R^2 es, preferiblemente, de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, más preferiblemente ambos átomos de hidrógeno.

40 Cuando T^1 es un carbonilo, y Q^5 en el grupo Q^3 es un grupo alquileno que tiene 4 átomos de carbono o Q^4 es, preferiblemente, un grupo (b), (f), (g), (h), (i), (j), (k) y (l) de los 12 grupos que se describen anteriormente, con la condición de que N en el grupo (f) indique que 2 átomos de carbono del anillo sustituido por R^{19} se han sustituido por un átomo de nitrógeno.

45 Cuando T^1 es un grupo $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ -, un grupo $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ -, un grupo $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ - o un grupo $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ -, y Q^5 en el grupo Q^3 es un grupo alquileno que tiene 4 átomos de carbono, Q^4 es, preferiblemente, un grupo (i), (j) o (k) de los 12 grupos que se describen anteriormente.

50 Una característica de los compuestos de la presente invención representados mediante la fórmula general (1), las sales de los mismos, los solvatos de los mismos o los N-óxidos de los mismos, reside en una combinación del grupo T^1 y el grupo Q^3 . La combinación es un caso en el que T^1 es un grupo $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ -, un grupo $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ -, un grupo $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ - o un grupo $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ - (en el que R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o un grupo alcoxilo), y Q^3 es el siguiente grupo:



55 en el que Q^5 representa un grupo alquileno que tiene 4 átomos de carbono

En los casos, lo siguiente se menciona como ejemplo preferido.

60 Un ejemplo en el que en la fórmula general (1), cada uno de los grupos R^1 y R^2 es de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, el grupo Q^1 es un grupo heterocíclico condensado bicíclico saturado o no saturado que puede estar sustituido, el grupo Q^2 es un enlace sencillo, el grupo Q^5 en el grupo Q^3 es un grupo alquileno que tiene 4 átomos de carbono, el grupo Q^4 se selecciona de 3 grupos (i), (j) y (k) de los 12 grupos que se describen

anteriormente, el grupo T⁰ es un grupo carbonilo o un grupo tiocarbonilo, y el grupo T¹ es un grupo -C(=O)-C(=O)-N(R')-, un grupo -C(=S)-C(=O)-N(R')-, un grupo -C(=O)-C(=S)-N(R')- o un grupo -C(=S)-C(=S)-N(R')-.

5 Pueden estar presentes estereoisómeros o isómeros ópticos derivados de un átomo de carbono asimétrico en los compuestos de la presente invención representados mediante la fórmula general (1). Sin embargo, la totalidad de estos estereoisómeros, isómeros ópticos y mezclas de los mismos está incluida en la presente invención.

10 No se impone limitación particular alguna sobre las sales de los compuestos de la presente invención representados mediante la fórmula general (1) a condición de que éstas sean sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, ejemplos específicos de los mismos incluyen sales de ácido mineral tales como clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, fosfatos, nitratos y sulfatos; benzoatos; sulfonatos orgánicos tales como metanosulfonatos, 2-hidroxietanosulfonatos y p-toluenosulfonatos; y carboxilatos orgánicos tales como acetatos, propanoatos, oxalatos, malonatos, succinatos, glutaratos, adipatos, tartratos, maleatos, malatos y mandelatos. En el caso en el que los compuestos representados mediante la fórmula general (1) tienen un grupo ácido, estos pueden ser sales de iones de metal alcalino o iones de metal alcalinotérreo. No se impone limitación particular alguna sobre los solvatos de los mismos a condición de que éstos sean solvatos farmacéuticamente aceptables. Como ejemplos específicos de los mismos, no obstante, pueden mencionarse hidratos y solvatos con etanol. Cuando un átomo de nitrógeno se encuentra presente en la fórmula general (1), un compuesto de este tipo puede convertirse en un N-óxido del mismo.

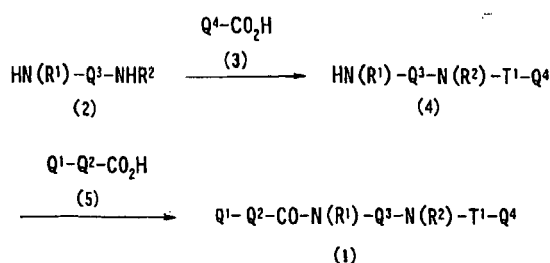
20 Como los compuestos de acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos que se describen en los siguientes ejemplos y las sales de los mismos así como el siguiente compuesto y las sales del mismo.

25 N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S, 2R, 4S)-2-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino]-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexil]etanodiamida.

El proceso de preparación de los derivados de diamina (1) de acuerdo con la presente invención se describirá a continuación en el presente documento.

30 [Proceso de preparación 1]

Un compuesto representado mediante la fórmula general (1), una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo puede prepararse de acuerdo con, por ejemplo, el siguiente proceso:



35 en el que Q¹, Q², Q³, Q⁴, R¹ y R² tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y T¹ representa un grupo carbonilo.

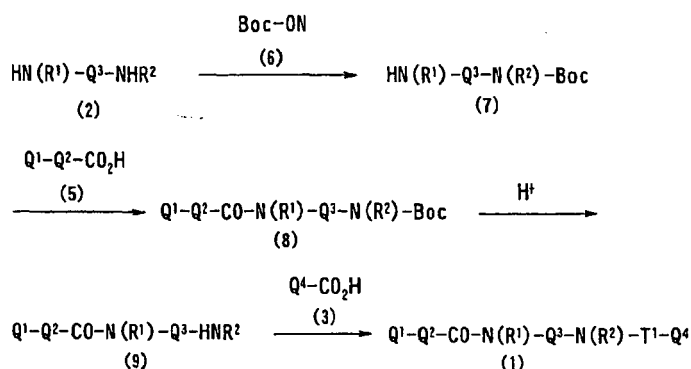
40 Un éster activado, haluro de ácido o anhídrido de ácido mixto o similar, que se deriva de ácido carboxílico (3), puede reaccionar con la diamina (2), dando el compuesto (4). El compuesto resultante (4) puede reaccionar con ácido carboxílico (5) bajo las mismas condiciones, dando el compuesto (1) de acuerdo con la presente invención. En las etapas de reacción anteriores, pueden aplicarse las condiciones y los reactivos que se usan en general en la síntesis de péptidos. El anhídrido de ácido mixto puede prepararse mediante, por ejemplo, la reacción de un cloroformiato tal como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo con ácido carboxílico (3) en presencia de una base. El haluro de ácido puede prepararse tratando ácido carboxílico (3) con un haluro de ácido tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. El éster activado incluye varios tipos de ésteres. Un éster de este tipo puede prepararse mediante, por ejemplo, la reacción de un fenol tal como p-nitrofenol, N-hidroxibenzotriazol, o N-hidroxisuccinimida con ácido carboxílico (3) usando un agente de condensación tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida. El éster activado puede prepararse también mediante la reacción de ácido carboxílico (3) con pentafluorofenilo trifluoroacetato o similar, la reacción de ácido carboxílico (3) con hexafluorofosfito de 1-benzotriazoliloxitripirrolidinofosfonio, la reacción de ácido carboxílico (3) con cianofosfonato de dietilo (procedimiento de Shioiri), la reacción de ácido carboxílico (3) con trifenilfosfina y disulfuro de 2,2'-dipiridilo (procedimiento de Mukaiyama) o similar. El éster activado, haluro de ácido o anhídrido de ácido mixto de ácido carboxílico (3) que se obtienen de este modo pueden reaccionar con la diamina (2) a de -78 °C a 150 °C en presencia de una base adecuada en un disolvente inerte, dando el compuesto (4). El compuesto que se obtiene de este modo (4) puede reaccionar con un éster activado, haluro de ácido o anhídrido de ácido mixto de ácido

carboxílico (5) bajo las mismas condiciones, dando el compuesto (1) de acuerdo con la presente invención. Los reactivos y condiciones de reacción en la reacción del compuesto (4) con ácido carboxílico (5) son los mismos que los de la reacción de la diamina (2) con ácido carboxílico (3).

5 Como ejemplos específicos de la base que se usa en cada una de las etapas que se mencionan anteriormente, pueden ser carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, alcóxidos de metal alcalino tales como etóxido de sodio y butóxido de potasio, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, e hidruros de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tal como hidruro de sodio e hidruro de potasio; bases organometálicas ejemplificadas mediante alquil-litio tal como n-butil-litio, y dialquilaminolitio tal como diisopropilamida de litio; bases organometálicas ejemplificadas mediante bis(silil)amina, tal como bis(trimetilsilil)amida de litio; y bases orgánicas tales como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina y diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Ejemplos del disolvente inerte que se usa en esta reacción incluyen disolventes de tipo haluro de alquilo tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono, disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxtetano y dioxano, disolventes aromáticos tales como benceno y tolueno, y disolventes de amida tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Además de estos disolventes, un disolvente de sulfóxido tal como dimetilsulfóxido o sulfolano, un disolvente de cetona tal como acetona o metil-etil-cetona, o similar pueden usarse en algunos casos.

20 [Proceso de preparación 2]

El compuesto (1) de acuerdo con la presente invención puede prepararse también de acuerdo con el siguiente proceso:



25 en el que Q¹, Q², Q³, Q⁴, R¹ y R² tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, T¹ representa un grupo carbonilo, Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo, y Boc-ON representa 2-(terc-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetronitrilo.

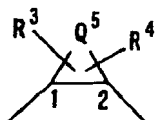
30 Tal como se describe anteriormente, la diamina (2) se trata con Boc-ON (6) para preparar el compuesto (7) en el que uno de 2 grupos amino se ha protegido con el grupo terc-butoxicarbonilo. El compuesto resultante (7) reacciona con ácido carboxílico (5) y da el compuesto (8). El compuesto (8) se trata sucesivamente con para dar el compuesto (9). El compuesto (9) a continuación reacciona con el ácido carboxílico (3), dando el compuesto (1) de acuerdo con la presente invención. El compuesto (7) puede prepararse mediante una reacción a de -10 °C a 40 °C en presencia de trietilamina en un disolvente tal como diclorometano. La reacción del compuesto (7) con el éster activado, haluro de ácido o anhídrido de ácido mixto del ácido carboxílico (5) se realiza usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que se describen en el proceso de preparación 1, mediante lo cual el compuesto (8) puede prepararse. El compuesto resultante (8) se trata con ácido trifluoroacético o similar a -20 °C a 70 °C, mediante lo cual la amina (9) puede prepararse. En la reacción de la amina resultante (9) con ácido carboxílico (3), pueden usarse los mismos reactivos y condiciones que se describen en el proceso de preparación 1.

45 Por cierto, el grupo terc-butoxicarbonilo del compuesto (7) puede sustituirse por otros grupos protectores amino. En el presente caso, el reactivo (6) se cambia también por otros reactivos, y han de usarse unas condiciones de reacción y similar de acuerdo con los reactivos. Como ejemplos de otros grupos protectores para los grupos amino, pueden mencionarse grupos alcanóilo tales como un grupo acetilo, grupos alcóxicarbonilo tales como grupos metoxycarbonilo y etoxycarbonilo, grupos arilmetoxycarbonilo tales como grupos benciloxycarbonilo, p-metoxibenciloxycarbonilo y p- u o-nitrobenciloxycarbonilo, grupos arilmetilo tales como grupos bencilo y trifenilmetilo, grupos aroílo tales como un grupo benzoílo, y grupos arilsulfonilo tales como grupos 2,4-dinitrobencenosulfonilo y o-nitrobencenosulfonilo. Estos grupos protectores pueden elegirse para su uso de acuerdo con la naturaleza y similar del compuesto del cual va a protegerse el grupo amino. Tras dejar un grupo protector de este tipo, los reactivos y las condiciones pueden emplearse de acuerdo con el grupo protector.

[Proceso de preparación 3]

En los compuestos (1) de acuerdo con la presente invención, isómeros geométricos de la forma trans y la forma cis en la relación entre la posición 1 y la posición 2 se encuentran presentes cuando Q³ es el siguiente grupo:

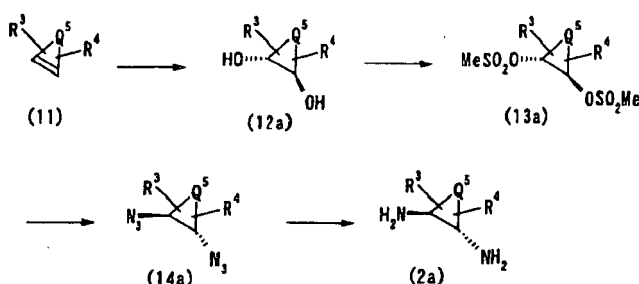
5



en el que R³, R⁴ y Q⁵ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los números 1 y 2 indican las posiciones. Los procesos de preparación de tales compuestos (1) que tienen la forma trans y la forma cis se describirán a continuación en el presente documento.

10

<Proceso de preparación de la forma trans>



15

en el que Q⁵, R³ y R⁴ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

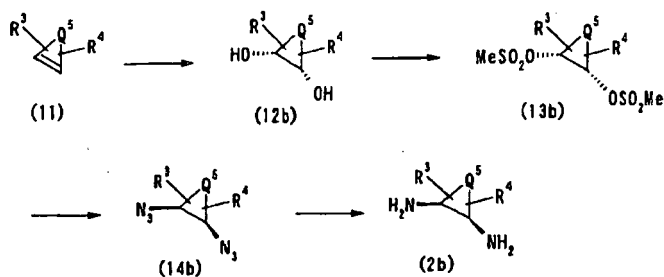
Como un ejemplo de preparación de trans-diol (12a) a partir de un alqueno cíclico (11), se conoce la conversión de, por ejemplo, ciclohexeno en trans-ciclohexanodiol (Organic Synthesis, 1955, Vol. III, pág. 217). Como un ejemplo de preparación de trans-diamina (2a) a partir de trans-diol (12a), se notifica la conversión de transciclopentanodiol en trans-ciclopentanodiamina (el documento WO98/30574). La trans-diamina (2a) puede prepararse a partir del alqueno cíclico (11) de acuerdo con los presentes informes.

20

La trans-diamina (2a) que se prepara de acuerdo con el proceso que se describe anteriormente puede convertirse en el compuesto trans (1) mediante cualquiera de los procesos de preparación 1 o 2 que se describen anteriormente.

25

<Proceso de preparación de la forma cis>



30

en el que Q⁵, R³ y R⁴ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Como un ejemplo de preparación de cis-diol (12b) a partir de un alqueno cíclico (11), se conoce la conversión de ciclohexeno en cis-ciclohexanodiol (J. Org. Chem., 1998, Vol. 63, pág. 6094) y similar. Como un ejemplo de preparación de cis-diamina (2b) a partir de cis-diol (12b), se notifica la conversión de cis-ciclopentanodiol en cis-ciclopentanodiamina (el documento WO98/30574) y similar. La cis-diamina (2b) puede prepararse a partir de un alqueno cíclico (11) de acuerdo con los presentes informes.

35

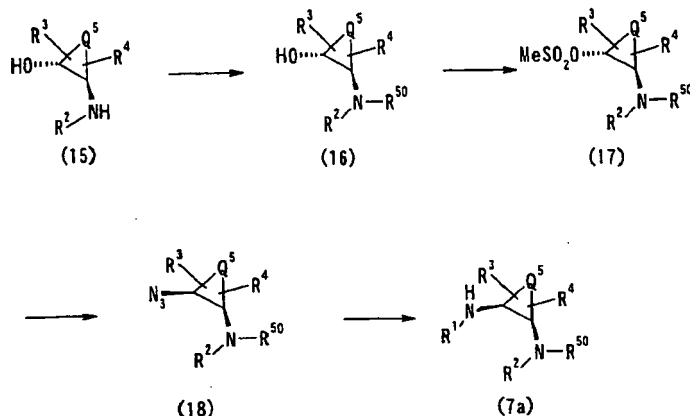
La cis-diamina (2b) que se prepara de acuerdo con el proceso que se describe anteriormente puede convertirse en el compuesto cis (1) mediante cualquiera de los procesos de preparación 1 o 2 que se describen anteriormente.

40

[Proceso de preparación 4]

Tal como se describe anteriormente, o bien la forma cis o bien la forma trans que se generan en Q³ pueden estar presentes en los compuestos (1) de acuerdo con la presente invención, y de este modo están presentes isómeros geométricos. Además, pueden estar presentes isómeros ópticos en los isómeros geométricos respectivos. El proceso de preparación de una sustancia ópticamente activa se describirá a continuación en el presente documento.

5



en el que Q⁵, R¹, R², R³ y R⁴ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y R⁵⁰ representa un grupo protector para el grupo amino.

10

Con respecto al proceso de preparación del derivado de aminoalcohol ópticamente activo (15) de la forma 1,2-trans, por ejemplo, se conoce el proceso de preparación del 1,2-trans-2-aminociclopentanol ópticamente activo a partir de óxido de ciclopenteno o el proceso de preparación del 1,2-trans-2-aminociclopentanol ópticamente activo a partir de óxido de ciclohexeno (Tetrahedron: Asymmetry, 1996, Vol. 7, pág. 843; J. Org. Chem., 1985, Vol. 50, pág. 4154; J. Med. Chem., 1998, Vol. 41, pág. 38). Cuando el grupo amino del derivado de aminoalcohol ópticamente activo (15) que se prepara mediante un proceso ya conocido de este tipo o aplicando un proceso de este tipo reacciona con reactivo protector adecuado, el compuesto (16) puede producirse. Como un grupo protector que se corresponde con R⁵⁰ en el compuesto (16), se prefiere, entre los grupos protectores de tipo acilo ordinarios, un grupo alcóxicarbonilo tal como un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y similar, un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p- u o-nitrobenciloxicarbonilo y similar, o un grupo arilsulfonilo tal como un grupo 2,4-dinitrobenzenosulfonilo, o-nitrobenzenosulfonilo y similares. Cuando el grupo amino está protegido con, por ejemplo, un grupo terc-butoxicarbonilo, el derivado de aminoalcohol (15) puede reaccionar con dicarbonato de di-terc-butilo a de -78 °C a 50 °C en un disolvente inerte, dando el compuesto (16). El disolvente inerte puede elegirse adecuadamente para su uso a partir de los que se describen en el proceso de preparación 1.

25

El compuesto (16) puede reaccionar con cloruro de metanosulfonilo a de -78 °C a 50 °C en presencia de una base en un disolvente inerte, dando el compuesto (17). El disolvente inerte puede elegirse adecuadamente para su uso a partir de los que se describen en el proceso de preparación 1. Como la base, se prefiere una base orgánica tal como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina y diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y similares.

30

El compuesto (17) puede reaccionar con azida de sodio a -10 °C a 150 °C en un disolvente adecuado, dando el compuesto (18). Como el disolvente, es adecuado un disolvente de amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidin-2-ona, un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol, un disolvente etérico tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o dioxano, un disolvente bencenoide tal como tolueno, un halogenuro de carbono tal como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono, acetona, dimetilsulfóxido, o un disolvente mixto de un disolvente de este tipo con agua.

35

Como un proceso para convertir el derivado de la azida (18) en el compuesto (7a) existen muchos procesos, tal como un proceso de llevar a cabo la hidrogenación con un catalizador de paladio, catalizador de níquel Raney o catalizador de platino, una reacción que usa un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio o borohidruro de cinc, una reacción que usa cinc en presencia de cloruro de níquel o cloruro de cobalto, una reacción que usa trifenilfosfina y similares. Las condiciones de reacción adecuadas pueden seleccionarse de acuerdo con la naturaleza del compuesto. Por ejemplo, el derivado de la azida (18) se hidrogena a una temperatura de -10 °C a 70 °C usando paladio sobre carbono de un 1 a un 20 % como un catalizador en un disolvente adecuado, mediante lo cual puede prepararse el compuesto (7a). La presión de hidrógeno puede elevarse por encima de la presión atmosférica. Como el disolvente, es adecuado un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol, un disolvente etérico tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o dioxano, un disolvente de amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidin-2-ona, un disolvente de éster tal como acetato de etilo, ácido acético, ácido clorhídrico, agua, un disolvente mixto de los mismos y similar.

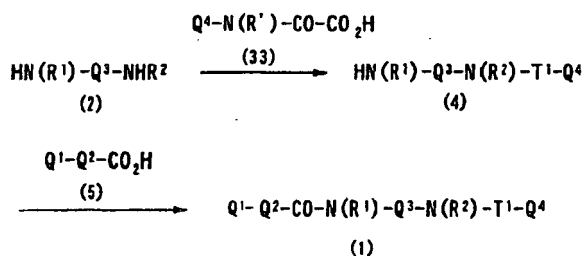
50

La amina ópticamente activa (7a) que se prepara de acuerdo con el proceso que se describe anteriormente puede convertirse en el compuesto ópticamente activo (1) de acuerdo con el proceso de preparación 2 que se describe anteriormente. La antípoda (1) de la sustancia ópticamente activa (1) que se obtiene a partir de la amina ópticamente activa (7a) puede prepararse también de acuerdo con un proceso similar.

El compuesto ópticamente activo (1) puede prepararse separando el compuesto racémico (1) a través de una columna compuesta por un vehículo ópticamente activo. Es también posible separar el producto intermedio (2), (4), (7), (8) o (9) para preparar el compuesto racémico (1) a través de una columna compuesta por un vehículo ópticamente activo para aislar el producto intermedio ópticamente activo (2), (4), (7), (8) o (9) y, a continuación, preparar el compuesto ópticamente activo (1) de acuerdo con cualquiera de los procesos de preparación 1 o 2. Como un proceso para aislar el compuesto ópticamente activo (1), el producto intermedio ópticamente activo (2), (4), (7), (8) o (9), puede usarse un proceso de cristalización fraccionada de una sal con un ácido carboxílico ópticamente activo, o un proceso de cristalización fraccionada de una sal con una base ópticamente activa por el contrario.

[Proceso de preparación 5]

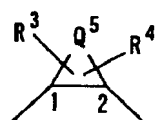
El compuesto (1) en el que T¹ es un grupo -CO-CO-N(R')- (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:



en el que Q¹, Q², Q³, Q⁴, R¹, R² y R' tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y T¹ representa un grupo -CO-CON(R')- (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

Un haluro de ácido, éster activado o similar, que se deriva de ácido carboxílico (33), puede reaccionar con la diamina (2), dando el compuesto (4). El compuesto resultante (4) puede reaccionar con ácido carboxílico (5) bajo las mismas condiciones, dando el compuesto (1) de acuerdo con la presente invención. En las etapas de reacción anteriores, pueden aplicarse las condiciones y los reactivos que se usan en general en la síntesis de péptidos. El haluro de ácido puede prepararse tratando ácido carboxílico (33) con un haluro de ácido tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. El éster activado incluye varios tipos de ésteres: Un éster de este tipo puede prepararse mediante, por ejemplo, la reacción de un fenol tal como p-nitrofenol, N-hidroxibenzotriazol, o N-hidroxisuccinimida con ácido carboxílico (33) usando un agente de condensación tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida. El éster activado puede prepararse también mediante la reacción de ácido carboxílico (33) con pentafluorofenilo trifluoroacetato o similar, la reacción de ácido carboxílico (33) con hexafluorofosfito de 1-benzotriazoliloxitripirrolidinofosfonio, la reacción de ácido carboxílico (33) con cianofosfonato de dietilo (procedimiento de Shioiri), la reacción de ácido carboxílico (33) con trifenilfosfina y disulfuro de 2,2'-dipiridilo (procedimiento de Mukaiyama) o similar. El éster activado, haluro de ácido o anhídrido de ácido mixto de ácido carboxílico (33) que se obtienen de este modo pueden reaccionar con la diamina (2) a de -78 °C a 150 °C en presencia de una base adecuada en un disolvente inerte, dando el compuesto (4). El compuesto que se obtiene de este modo (4) puede reaccionar con un éster activado, haluro de ácido o anhídrido de ácido mixto de ácido carboxílico (5) bajo las mismas condiciones, dando el compuesto (1) de acuerdo con la presente invención. Los reactivos y las condiciones de reacción en la reacción del compuesto (4) con ácido carboxílico (5) son los mismos que los de la reacción de la diamina (2) con ácido carboxílico (33). Las bases y disolventes que se usan en las etapas respectivas anteriores pueden elegirse adecuadamente entre los que se describen en el proceso de preparación 1.

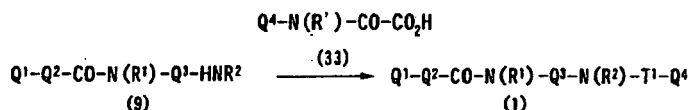
Cuando el compuesto (1) en el que Q³ es el siguiente grupo:



en el que R³, R⁴ y Q⁵ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los números 1 y 2 indican las posiciones, y la relación entre la posición 1 y la posición 2 es una forma trans o se prepara una forma cis, sólo es necesario usar la diamina (2a) o (2b) que se describe en el proceso de preparación 3.

[Proceso de preparación 6]

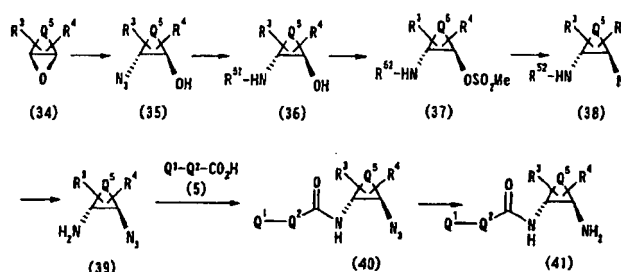
El compuesto (1) en el que T¹ es un grupo -CO-CO-N(R')- (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) puede prepararse también de acuerdo con el siguiente esquema:



en el que Q¹, Q², Q³, Q⁴, R¹, R² y R' tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y T¹ representa un grupo -CO-CON(R')- (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

En la reacción de amina (9) con ácido carboxílico (33), pueden usarse los mismos reactivos y condiciones que se describen en el proceso de preparación 1.

La amina (9) que se usa en el presente documento puede prepararse también de acuerdo con el siguiente esquema que se muestra como un esquema de preparación de amina (41) además del esquema que se describe en el proceso de preparación 2.



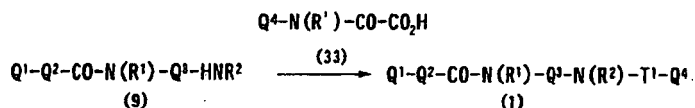
en el que R³, R⁴, Q¹, Q² y Q⁵ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y R⁵² representa un grupo protector para el grupo amino.

El compuesto (34) en el esquema de preparación anterior puede prepararse tratando un cicloalqueno con ácido perbenzoico o un derivado del mismo en un disolvente tal como diclorometano para la epoxidación de éste. Las condiciones ordinarias para la epoxidación de un alqueno pueden aplicarse a las condiciones de la presente reacción. El compuesto (34) puede prepararse también de acuerdo con el proceso que se describe en J. Org. Chem., Vol. 61, págs. 8687-8691 (1996) o un proceso que se corresponde con el mismo.

El compuesto (34) puede reaccionar con azida de sodio de acuerdo con un procedimiento conocido *per se* en la técnica, dando la azida (35). La azida (35) puede reducirse de forma catalítica, y el grupo amino del compuesto resultante puede protegerse, dando el compuesto (36). Como ejemplos del grupo protector para el grupo amino en la presente reacción, pueden mencionarse los que se describen en el proceso de preparación 2. El compuesto (36) puede convertirse en la azida (38) de una forma similar a la del proceso que se describe en el proceso de preparación 3, y el grupo protector para el grupo amino del mismo puede dejarse, dando el compuesto (39). El compuesto (39) puede reaccionar con ácido carboxílico (5), dando el compuesto (40). El compuesto (40) puede reducirse después de forma catalítica, dando el compuesto (41).

[Proceso de preparación 7]

El compuesto (1) en el que T¹ es un grupo -CO-CO-N(R')- (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) puede prepararse también cambiando la reacción del compuesto (9) con ácido carboxílico (3) en el esquema que se describe en el proceso de preparación 2 por una reacción del compuesto (9) con ácido carboxílico (33).

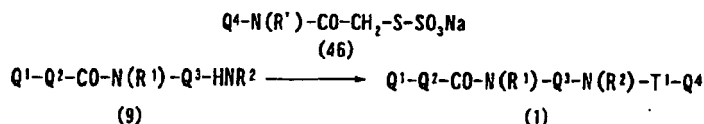


en el que Q¹, Q², Q³, Q⁴, R¹, R² y R' tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y T¹ representa un grupo -CO-CON(R')- (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

Como las condiciones de reacción, pueden aplicarse las que se describen en el proceso de preparación 2.

[Proceso de preparación 8]

El compuesto (1) en el que T¹ es un grupo –CS–CO–N(R')– (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:

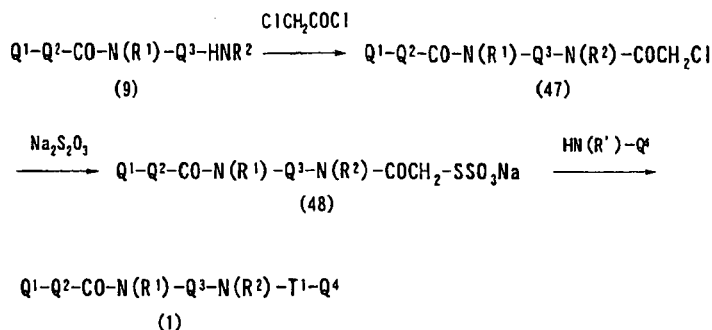


en el que Q¹, Q², Q³, Q⁴, R¹, R² y R' tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y T¹ representa un grupo –CS–CO–N(R')– (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

Más específicamente, tiosulfato de sodio (46) y el compuesto (9) pueden disolverse o suspenderse en un disolvente y calentarse, dando el compuesto (1) de acuerdo con la presente invención. La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 80 a 200 °C, de forma particularmente preferible de aproximadamente 150 °C. Como los disolventes que se usan en la presente reacción, pueden mencionarse agua, alcoholes tales como metanol y etanol, disolventes básicos tales como piridina y N–metilmorfolina, disolventes de tipo haluro de alquilo tales como diclorometano y cloroformo, disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,2–dimetoxietano y dioxano, y disolventes de amida tales como N,N–dimetilformamida. Estos disolventes pueden mezclarse adecuadamente para su uso. Como ejemplos de disolventes mixtos, pueden mencionarse un disolvente mixto de metanol y diclorometano. En la presente reacción, el disolvente no se somete necesariamente a reflujo. Por ejemplo, cuando se usa el disolvente mixto de metanol y diclorometano, una disolución de reacción (o una mezcla de reacción) se calienta a una temperatura externa de 150 °C para eliminar por destilación el disolvente, y el residuo se calienta a continuación a la misma temperatura.

[Proceso de preparación 9]

El compuesto (1) en el que T¹ es un grupo –CO–CS–N(R')– (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:



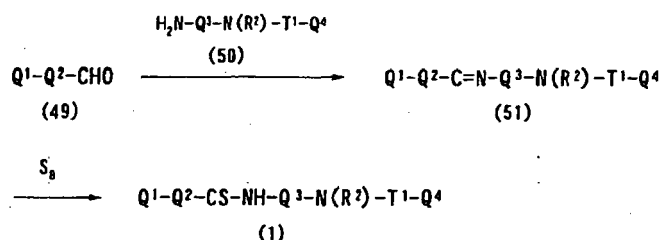
en el que Q¹, Q², Q³, Q⁴, R¹, R² y R' tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y T¹ representa un grupo –CO–CS–N(R')– (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

Más específicamente, el compuesto (9) puede reaccionar con cloruro de cloroacetilo en presencia de una base, dando el compuesto (47). El compuesto (47) puede calentarse junto con tiosulfato de sodio en un disolvente, dando un derivado de tiosulfato de sodio (48). El derivado de tiosulfato de sodio (48) que se obtiene de este modo puede calentarse con una amina (es decir, HN(R')–Q⁴), dando el compuesto (1) de acuerdo con la presente invención.

Como condiciones, disolvente y similar para preparar el compuesto (47) a partir del compuesto (9), pueden aplicarse los que se usan comúnmente en la reacción de una amina con cloruro de ácido. Con el fin de preparar el compuesto (48) a partir del compuesto (47), sólo es necesario calentar el compuesto (47) junto con tiosulfato de sodio a reflujo durante aproximadamente 1 hora en un disolvente tal como etanol. Cuando el compuesto (47) es una sal con ácido clorhídrico o similar, la reacción puede realizarse en presencia de una base tal como hidrogenocarbonato de sodio. Las condiciones de preparación del compuesto (48) no se limitan a las que se describen en el presente documento, y la temperatura y los tipos del disolvente y base pueden cambiarse adecuadamente. Las condiciones para la reacción del compuesto (48) con HN(R')–Q⁴ son las mismas que las que se describen en el proceso de preparación 19.

[Proceso de preparación 10]

El compuesto (1) en el que T⁰ es un grupo tiocarbonilo (–CS–) puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:

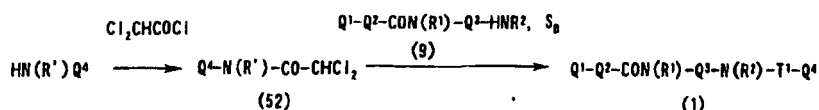


en el que Q¹, Q², Q³, Q⁴ y R² tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y T¹ representa un grupo -CO-, -CO-CO-N(R')- (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), -CO-CS-N(R')- (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), -CS-CO-N(R')- (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), o -CS-CS-N(R')- (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

Más específicamente, el compuesto (49) puede someterse a una reacción de deshidratación con una amina (50) en presencia de un catalizador ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, dando el compuesto (51). El compuesto (51) puede calentarse junto con polvo de azufre en un disolvente tal como un disolvente mixto de metanol/ diclorometano, dando el compuesto (1) de acuerdo con la presente invención. Como condiciones para preparar el compuesto (51) a partir del compuesto (49) y amina (50), pueden aplicarse los que se usan comúnmente en preparación de una base de Schiff. Específicamente, el calentamiento a reflujo puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador ácido en benceno o tolueno con unas condiciones en las que el agua se retira del sistema de reacción usando, por ejemplo, un purgador Dean-Stark. Un tamiz molecular puede usarse también en la eliminación de agua con respecto al sistema de reacción.

[Proceso de preparación 11]

El compuesto (1) en el que T¹ es un grupo -CS-CO-N(R')- (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:



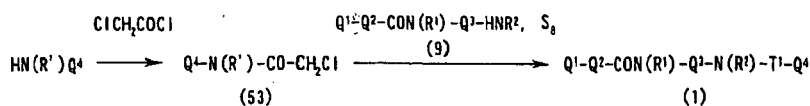
en el que Q¹, Q², Q³, Q⁴, R¹, R² y R' tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y T¹ representa un grupo -CS-CON(R')- (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

El compuesto (52) puede prepararse haciendo que reaccione una arilamina (por ejemplo, 4-cloroanilina) o una heteroarilamina (por ejemplo, aminopiridina), que se corresponde con HN(R')Q⁴, con cloruro de dicloroacetilo en un disolvente inerte tal como N,N-dimetilformamida o en un disolvente básico tal como piridina a -78 °C a 150 °C. El compuesto (52) puede prepararse también a través de la reacción de ácido dicloroacético con una amina que se corresponde con HN(R')Q⁴ mediante el uso de los reactivos y las condiciones que se describen en el proceso de preparación 1.

El compuesto (1) puede prepararse de forma más eficiente a través del siguiente procedimiento: el compuesto (52) y polvo de azufre se suspenden en un disolvente, y una base (por ejemplo, diisopropilamina o trietilamina) y diamina (9) se añaden a la suspensión resultante, seguido de su reacción a una temperatura de reacción de 0 °C a 200 °C. La cantidad del polvo de azufre que va a usarse en la reacción es, preferiblemente, de 1 equivalente. La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 60 °C a 160 °C, de forma particularmente preferible de 90 °C a 140 °C. Ejemplos del disolvente que va a usarse en esta reacción incluyen disolventes de amida tales como N,N-dimetilformamida; disolventes básicos tales como N-metilmorfolina y piridina; alcoholes tales como etanol y butanol; disolventes etéricos tales como dioxano; acetonitrilo; y agua.

[Proceso de preparación 12]

El compuesto (1) en el que T¹ es un grupo -CS-CO-N(R')- (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:



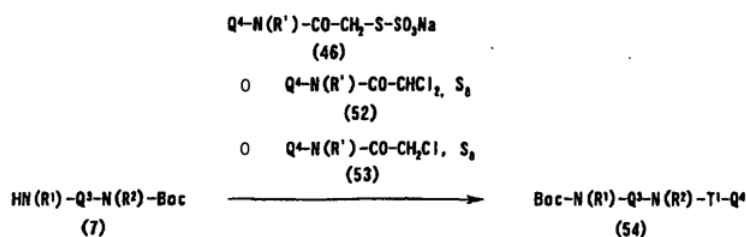
en el que Q¹, Q², Q³, Q⁴, R¹, R² y R' tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y T¹ representa un grupo -CS-CON(R')- (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

El compuesto (53) puede prepararse haciendo que reaccione una arilamina (por ejemplo, 4-cloroanilina) o una heteroarilamina (por ejemplo, aminopiridina), que se corresponde con $\text{HN}(\text{R}')\text{Q}^4$, con cloruro de cloroacetilo en un disolvente inerte tal como N,N-dimetilformamida o en un disolvente básico tal como piridina a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $150\text{ }^\circ\text{C}$. El compuesto (53) puede prepararse también a través de la reacción de ácido cloroacético con una amina que se corresponde con $\text{HN}(\text{R}')\text{Q}^4$ mediante el uso de los reactivos y las condiciones que se describen en el proceso de preparación 1.

El compuesto (1) puede prepararse a través del siguiente procedimiento: el compuesto (53) y polvo de azufre se suspenden en un disolvente, una base (por ejemplo, diisopropiletilamina o trietilamina) se añade a la suspensión resultante, seguido de agitación durante de cinco minutos a ocho horas y, a continuación, diamina (9) y un agente de condensación se añadieron a la mezcla resultante, seguido de reacción. La cantidad del polvo de azufre que va a usarse en la reacción es, preferiblemente, de 2 equivalentes o más. La temperatura de reacción es, preferiblemente, de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $80\text{ }^\circ\text{C}$. Ejemplos del agente de condensación que va a usarse incluyen clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida y N,N'-diclohexilcarbodiimida. Ejemplos del disolvente que va a usarse en esta reacción incluyen disolventes de amida tales como N,N-dimetilformamida; disolventes básicos tales como N-metilmorfolina y piridina; disolventes de haluro de alquilo tales como diclorometano y cloroformo; disolventes etéricos tales como dioxano; y acetonitrilo. Esta reacción puede avanzar en ausencia de un agente de condensación, dando el compuesto (1). En un caso de este tipo, además de los disolventes que se describen anteriormente, por ejemplo, puede usarse un alcohol tal como metanol o etanol, o agua.

[Proceso de preparación 13]

El compuesto (1) en el que T^1 es un grupo $-\text{CS}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-$ (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema a través de la preparación del compuesto (4) en el que T^1 es un grupo $-\text{CSCON}(\text{R}')-$ (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente):



en el que Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , R^1 , R^2 y R' tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y T^1 representa un grupo $-\text{CS}-\text{CON}(\text{R}')-$ (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

Específicamente, el derivado de dicloroacetamida (52) o el derivado de cloroacetamida (53), polvo de azufre, y amina (7) se hacen reaccionar de forma conjunta en un disolvente en presencia de una base; un grupo de protección se retira del producto de reacción resultante, dando de este modo el compuesto (4); y el compuesto resultante (4) se condensa con ácido carboxílico (5), dando de este modo el compuesto (1) de la presente invención. El compuesto (54) puede prepararse de forma más eficiente a través del siguiente procedimiento: el compuesto (52) y polvo de azufre se suspenden en un disolvente, y una base (por ejemplo, diisopropiletilamina o trietilamina) y amina (7) se añaden a la suspensión resultante, seguido de la reacción a una temperatura de reacción de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $200\text{ }^\circ\text{C}$. La cantidad del polvo de azufre que va a usarse en la reacción es, preferiblemente, de 1 equivalente. La temperatura de reacción es, preferiblemente, de $60\text{ }^\circ\text{C}$ a $160\text{ }^\circ\text{C}$, de forma particularmente preferible de $90\text{ }^\circ\text{C}$ a $140\text{ }^\circ\text{C}$. Ejemplos del disolvente que va a usarse en esta reacción incluyen disolventes de amida tales como N,N-dimetilformamida; disolventes básicos tales como N-metilmorfolina y piridina; alcoholes tales como etanol y butanol; disolventes etéricos tales como dioxano; acetonitrilo; y agua. El compuesto (54) puede prepararse también a través del siguiente procedimiento: el compuesto (53) y polvo de azufre se suspenden en un disolvente, una base (por ejemplo, diisopropiletilamina o trietilamina) se añade a la suspensión resultante, seguido de agitación durante de cinco minutos a cinco horas y, a continuación, amina (7) y un agente de condensación se añadieron a la mezcla resultante, seguido de reacción. La cantidad del polvo de azufre que va a usarse en la reacción es, preferiblemente, de 2 equivalentes o más. La temperatura de reacción es, preferiblemente, de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $80\text{ }^\circ\text{C}$. Ejemplos del agente de condensación que va a usarse incluyen clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida y N,N'-diclohexilcarbodiimida. Ejemplos del disolvente que va a usarse en esta reacción incluyen disolventes de amida tales como N,N-dimetilformamida; disolventes básicos tales como N-metilmorfolina y piridina; disolventes de haluro de alquilo tales como diclorometano y cloroformo; disolventes etéricos tales como dioxano; y acetonitrilo. Esta reacción puede avanzar en ausencia de un agente de condensación, dando el compuesto (54). En un caso de este tipo, además de los disolventes que se describen anteriormente, por ejemplo, puede usarse un alcohol tal como metanol o etanol, o agua. El compuesto (54) puede prepararse también haciendo que reaccione tiosulfato de sodio (46) con una amina (7) en las condiciones de reacción que se describen en el proceso de preparación 8.

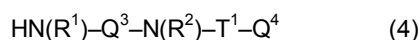
El compuesto (4) puede prepararse tratando el compuesto (54) con ácido trifluoroacético o similar a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $70\text{ }^\circ\text{C}$.

El compuesto (4) que se prepara de este modo en el que T¹ es un grupo –CS–CO–N(R')– (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) se hace reaccionar con ácido carboxílico (5) a través del procedimiento que se describe en el proceso de preparación 1, dando de este modo el compuesto (1) de la presente invención.

El grupo terc–butoxicarbonilo del compuesto (7) puede sustituirse por otro grupo protector para el grupo amino tal como se describe en el proceso de preparación 2. El tipo del grupo protector puede seleccionarse de acuerdo con la naturaleza y similar del compuesto. Tras dejar un grupo protector de este tipo, los reactivos y las condiciones pueden seleccionarse de acuerdo con el grupo protector.

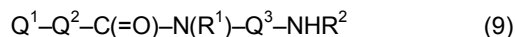
Los productos intermedios importantes que se describen en los procesos de preparación 1 a 13 de los compuestos (1) de acuerdo con la presente invención se describirán a continuación en el presente documento.

1) Los compuestos que se describen en el proceso de preparación 1 y 5 y que se representan mediante la siguiente fórmula general (4):



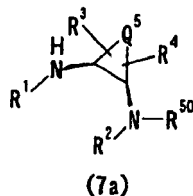
en la que R¹, R², Q³ y Q⁴ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y T¹ representa un grupo carbonilo o un grupo –CO–CO–N(R') (en el que R' tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) son importantes como productos intermedios para preparar los compuestos (1) de acuerdo con la presente invención.

2) Los compuestos que se describen en los procesos de preparación 2 y 6 y que se representan mediante la siguiente fórmula general (9):



en la que R¹, R², Q¹, Q² y Q³ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, son importantes como productos intermedios para preparar los compuestos (1) de acuerdo con la presente invención.

3) Los siguientes compuestos ópticamente activos (7a) que se describen en el proceso de preparación 4 son importantes como productos intermedios para preparar los compuestos (1) de acuerdo con la presente invención.



en el que Q⁵, R¹, R², R³ y R⁴ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y R⁵⁰ representa un grupo protector para el grupo amino.

Los derivados de diamina de acuerdo con la presente invención muestran unos fuertes efectos de inhibición sobre el factor X de coagulación sanguínea activado y son, por lo tanto, útiles para fármacos para mamíferos incluyendo humanos, en particular, inhibidores de factor X de coagulación sanguínea activado, anticoagulantes, agentes para prevenir y/o tratar la trombosis o la embolia, agentes para prevenir y/o tratar enfermedades trombóticas, y agentes para prevenir y/o tratar el infarto cerebral, la embolia cerebral, el infarto de miocardio, la angina de pecho, el infarto pulmonar, la embolia pulmonar, la enfermedad de Buerger, la trombosis venosa profunda, el síndrome de coagulación intravascular diseminada, la formación de trombos después de una sustitución de articulación o válvula artificial, la formación y reclusión de trombos después de una angioplastia, el síndrome de reacción inflamatoria sistémica (SIRS), el síndrome de enfermedad orgánica múltiple (MODS), la formación de trombos durante la circulación extracorpórea, o la coagulación sanguínea tras la recogida de sangre.

Cuando un compuesto de acuerdo con la presente invención se usa como un fármaco para el cuerpo humano, la dosis se encuentra dentro de un intervalo de 1 mg a 1 g, preferiblemente de 10 mg a 300 mg, por día para un adulto. La dosis para animales varía de acuerdo con el objeto (tratamiento o prevención) de la administración, el tipo y el tamaño del animal que va a tratarse, el tipo de contagio y el estado de la enfermedad contra la cual va a lucharse. Sin embargo, ésta se encuentra en general dentro de un intervalo de 0,1 mg a 200 mg, preferiblemente de 0,5 mg a 100 mg, por kg de peso al día. Mientras tanto, la administración puede ser una vez al día, o puede dividirse en de 2 a 4 veces por día. La dosis por día puede superar el intervalo anterior si es necesario.

Las composiciones de fármaco que comprenden el compuesto de acuerdo con la presente invención pueden

prepararse seleccionando una forma de preparación adecuada de acuerdo con un procedimiento de administración de acuerdo con un procedimiento de preparación para la forma de preparación usada. Como ejemplos de las formas de preparación de las composiciones de fármaco que comprenden el compuesto de acuerdo con la presente invención como un componente principal, pueden mencionarse comprimidos, polvo, gránulos, cápsulas, disoluciones, jarabes, elixires, suspensiones de aceite o acuosas para preparaciones orales.

En el caso de una inyección, pueden usarse en un preparado un estabilizador, un conservante y un adyuvante de disolución. Una disolución que puede contener estos agentes auxiliares en algunos casos puede también proporcionarse de forma sólida para su preparación tras el uso almacenando la disolución en un recipiente y secando a continuación la disolución mediante liofilización o similar. Una dosis, o unas dosis, de la inyección puede(n) estar contenidas también en un recipiente.

Como ejemplos de las formas de preparación para su aplicación externa, pueden mencionarse disoluciones, suspensiones, emulsiones, pomadas, gel, cremas, lociones, pulverizaciones y emplastos.

Una preparación sólida puede contener aditivos farmacéuticamente aceptables además del compuesto de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, pueden seleccionarse y mezclarse adecuadamente cargas, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, aceleradores de disolución, humectantes, lubricantes, etc., dando un preparado.

Como ejemplos de preparaciones líquidas, pueden mencionarse disoluciones, suspensiones y emulsiones. Éstas pueden contener un agente de suspensión, un emulsionante o similar en algunos casos.

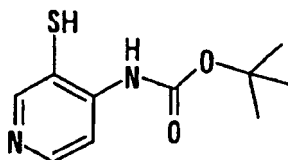
Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación por medio de ejemplos.

[Ejemplo de referencia 1] Éster terc-butílico del ácido piridin-4-ilcarbámico

4-aminopiridina (10 g) se disolvió en tetrahidrofurano (500 ml), y dicarbonato de di-terc-butilo (25,5 g) se añadió a lo anterior. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el sólido resultante se lavó con hexano, para dar de este modo el compuesto del título (16,9 g). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (9H, s), 6,86 (1H, s a), 7,30 (2H, dd, $J = 1,5, 4,9$ Hz), 8,44 (2H, dd, $J = 1,5, 4,9$ Hz). EM (FAB) m/z : 195 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

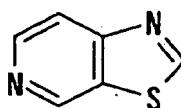
[Ejemplo de referencia 2] Éster terc-butílico del ácido 3-sulfanilpiridin-4-ilcarbámico



El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 1 (61,6 g) se disolvió en tetrahidrofurano (2.000 ml), y la disolución se agitó a -78 °C durante 10 minutos. *n*-butil-litio (como una disolución en hexanos 1,59 N, 500 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 10 minutos. La mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, y después polvo de azufre (12,2 g) se añadió a la misma, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. Agua (1.000 ml) se añadió a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. HCl 3 N se añadió a la fase acuosa, para ajustar de este modo el pH a de 3 a 4. Cloruro de metileno se añadió para repartir la mezcla. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 50:1), para dar de este modo el compuesto del título (33,2 g).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,52 (9H, s), 7,89 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,20 (1H, s), 9,91 (1H, s a). EM (FAB) m/z : 227 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 3] Tiazolo-[5,4-*c*]-piridina



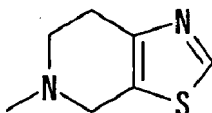
El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 2 (33,2 g) se disolvió en ácido fórmico (250 ml), y la disolución se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se añadieron hidróxido de potasio acuoso 5 N (100 ml) y dietil éter para repartir el residuo. La capa orgánica se secó

sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 25:1), para dar de este modo el compuesto del título (9,03 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,05 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,70 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,23 (1H, s), 9,34 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 137 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 4] 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina

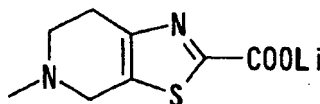


El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 3 (1,61 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml), y yoduro de metilo (1,50 ml) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (100 ml), y borohidruro de sodio (1,53 g) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se añadieron carbonato de potasio acuoso saturado y dietil éter para repartir el residuo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 25:1), para dar de este modo el compuesto del título (1,28 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,52 (3H, s), 2,83 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,98 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,70 (2H, s), 8,63 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 155 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 5] Sal de litio del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxílico

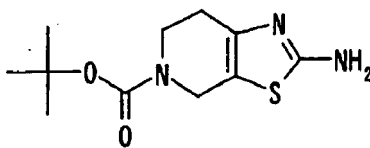


El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 4 (6,43 g) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (200 ml), y n-butil-litio (como una disolución en hexanos 1,47 N, 34,0 ml) se añadió gota a gota a la disolución a -78 °C, seguido de agitación durante 40 minutos. Después de que gas dióxido de carbono se introdujera en la mezcla de reacción a -78 °C durante 1 hora, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (9,42 g).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,37 (3H, s), 2,64-2,77. (4H, m), 3,54 (2H, s).

EM (FAB) m/z: 199 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 6] Éster terc-butílico del ácido 2-amino-6,7-dihidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-5[4H]-carboxílico

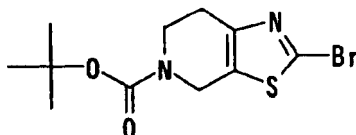


1-terc-butoxicarbonil-4-piperidona (40,0 g) se disolvió en ciclohexano (80 ml), y a la disolución se añadieron ácido p-toluenosulfónico monohidratado (191 mg) y pirrolidina (17,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas a la vez que el agua se retiraba con un aparato de Dean-Stark. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (60 ml). Después de que se añadiera polvo de azufre (6,42 g) a la disolución, una disolución de cianamida (8,44 g) en metanol (10 ml) se añadió lentamente gota a gota a la mezcla con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. El sólido precipitado resultante se recogió por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (31,0 g).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,41 (9H, s), 2,44 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,57 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,29 (2H, s), 6,79 (2H, s).

EM (EI) m/z: 255 (M+).

[Ejemplo de referencia 7] Éster terc-butílico del ácido 2-bromo-6,7-dihidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-5[4H]-carboxílico

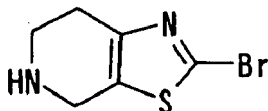


Bromuro cúprico (1,05 g) se suspendió en N,N-dimetilformamida (20 ml), y a la suspensión se añadieron nitrito de

terc-butilo (0,696 ml) y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 6 (1,00 g) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a 40 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:5), para dar de este modo el compuesto del título (568 mg).

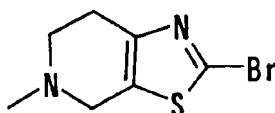
5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 2,85 (2H, s a), 3,72 (2H, s a), 4,56 (2H, s a).
EM (FAB) m/z: 319 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 8] Sal del ácido 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-trifluoroacético



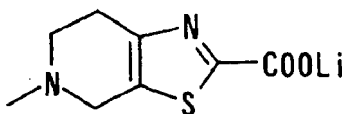
10 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 7 (890 mg) se disolvió en cloruro de metileno (2 ml), y ácido trifluoroacético (15 ml) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 segundos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió dietil éter al residuo. El sólido precipitado resultante se recogió por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (867 mg).
15 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,98 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,45 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,35 (2H, s), 9,53 (2H, s a).
EM (FAB) m/z: 219 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 9] 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina



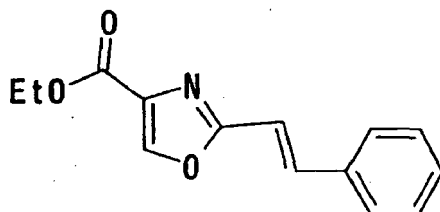
25 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 8 (422 mg) se suspendió en cloruro de metileno (10 ml), y trietilamina (0,356 ml) se disolvió en lo anterior. A la mezcla que se obtiene de este modo se añadieron de forma secuencial ácido acético (0,216 ml), formaldehído acuoso (como disolución al 35 %, 0,202 ml), y triacetoxiborohidruro de sodio (428 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml), cloruro de metileno (100 ml), e hidróxido de sodio acuoso 3 N (3 ml) para repartir la mezcla. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 100:3), para dar de este modo el compuesto del título (286 mg).
30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,49 (3H, s), 2,79 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,85-2,93 (2H, m), 3,58 (2H, t, J = 1,8 Hz).
EM (FAB) m/z: 233 (M+H) $^+$.

35 [Ejemplo de referencia 10] Sal de litio del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxílico



40 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 9 (531 mg) se disolvió en dietil éter anhidro (20 ml), y n-butil-litio (como una disolución en hexanos 1,54 N, 1,63 ml) se añadió gota a gota a lo anterior a -78 °C, seguido de agitación durante 30 minutos con enfriamiento con hielo. Después de que gas dióxido de carbono se introdujera en la mezcla de reacción a -78 °C durante 10 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (523 mg).
45 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,37 (3H, s), 2,64-2,85 (4H, m), 3,54 (2H, s).

[Ejemplo de referencia 11] Éster etílico del ácido 2-[(E)-2-feniletetil]oxazol-4-carboxílico

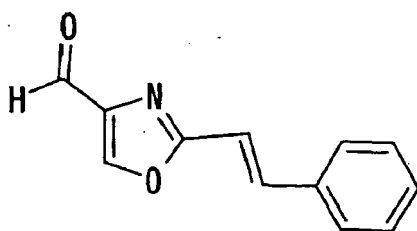


50 La síntesis se realizó tal como se describe por Panek y col. (J. Org. Chem., vol. 61, pág. 6496 (1996)).

5 Hidrogenocarbonato de sodio (22,8 g) y bromopiruvato de etilo (10,5 ml) se añadieron a una disolución de cinnamamida (10,0 g) en tetrahidrofurano (250 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. Después de que la mezcla de reacción se dejara enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), y ácido trifluoroacético anhídrido (30 ml) se añadió a la disolución a 0 °C. La mezcla se calentó de forma gradual a temperatura ambiente, y se agitó durante 63 horas. Hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (500 ml) y acetato de etilo (150 ml) se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml), y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 5:1 → 3:1), para dar de este modo el compuesto del título (10,9 g).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,42 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,30–7,40 (3H, m), 7,53 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 16,6 Hz), 8,20 (1H, s).

15 [Ejemplo de referencia 12] 2-[(E)-2-fenileténil]oxazol-4-carbaldehído

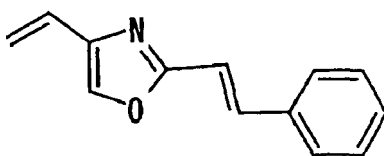


20 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 11 (8,57 g) se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), e hidruro de diisobutilaluminio (como una disolución en hexanos 1,0 N, 66 ml) se añadió gota a gota a la disolución a –78 °C, seguido de agitación durante 15 minutos. Posteriormente, metanol (11 ml) se añadió gota a gota a la mezcla resultante, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y la materia en pasta resultante se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 × 100 ml), y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica combinada se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y salmuera saturada (100 ml). La capa orgánica lavada se combinó con el filtrado a partir de la filtración con Celite que se describe anteriormente, y la mezcla que se obtiene de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno: acetato de etilo = 5:1 → cloruro de metileno : metanol = 10:1), para dar de este modo el compuesto del título (5,86 g).

30 RMN de ^1H -(CDCl_3) δ : 6,96 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,35–7,45 (3H, m), 7,56 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 16,6 Hz), 8,26 (1H, s), 9,98 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 200 (M+H) $^+$.

35 [Ejemplo de referencia 13] 2-[(E)-2-fenileténil]-4-viniloxazol

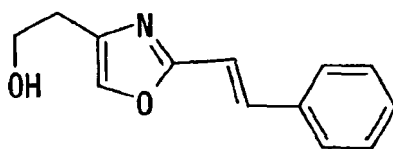


40 n-butil-litio (como una disolución en hexanos 1,54 N, 14,2 ml) se añadió gota a gota a una disolución de bromuro de (metil)trifenilfosfonio (8,16 g) en tetrahidrofurano (80 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara de nuevo hasta 0 °C, una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 12 (3,64 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió a la mezcla, y la mezcla que se obtiene de este modo se calentó a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se agitara durante 2 horas, agua (200 ml) y acetato de etilo (100 ml) se añadieron a la misma para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml), y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (100 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4:1 → 3:1), para dar de este modo el compuesto del título (2,84 g).

50 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 5,33 (1H, dd, J = 1,5, 10,7 Hz), 5,98 (1H, dd, J = 1,5, 17,6 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 10,7, 17,6 Hz), 6,95 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,31–7,42 (3H, m), 7,49–7,56 (4H, m).

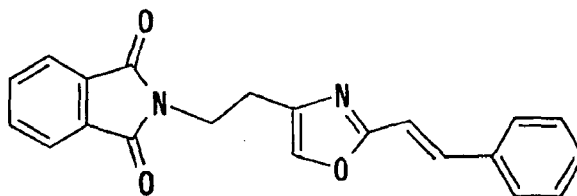
EM (FAB) m/z: 198 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 14] 2-(2-[(E)-2-fenileténil]oxazol-4-il)-1-etanol



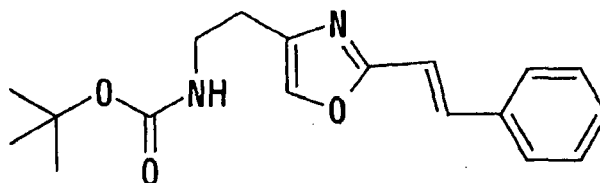
9-borabicyclo[3.3.1]nonano (como una disolución de tetrahidrofurano 0,5 N, 158 ml) se añadió a una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 13 (13,0 g) en tetrahidrofurano (500 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se añadieron de forma secuencial gota a gota agua (10 ml), hidróxido de sodio acuoso 3 N (80 ml), y peróxido de hidrógeno acuoso (80 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Agua (600 ml) y acetato de etilo (200 ml) se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (200 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2:1 → acetato de etilo puro), para dar de este modo el compuesto del título (14,1 g).
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,69 (1H, s a), 2,80 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,90–3,97 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,30–7,42 (4H, m), 7,43–7,56 (3H, m).
 EM (FAB) m/z: 216 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 15] 2-(2-(2-(E)-2-feniletetil)oxazol-4-il)etil)-1H-isoindolo-1,3 (2H)-diona



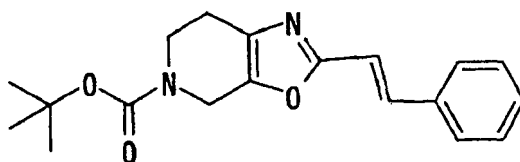
A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 14 (292 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadieron ftalimida (200 mg), trifetilfosfina (357 mg), y azodicarboxilato de dietilo (0,214 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4 horas. El disolvente se eliminó por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3:1), para dar de este modo el compuesto del título (447 mg).
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,98 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,03 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,88 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,28–7,45 (5H, m), 7,48 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,71 (2H, dd, J = 2,9, 5,4 Hz), 7,84 (2H, dd, J = 2,9, 5,4 Hz).
 EM (FAB) m/z: 345 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 16] Éster terc-butílico del ácido 2-(2-(E)-2-feniletetil)oxazol-4-il)etilcarbámico



Hidrazina monohidratada (1,50 ml) se añadió a una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 15 (6,40 g) en etanol (150 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, una hidrazina monohidratada adicional (0,500 ml) se añadió a la misma a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de metileno (150 ml), hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml), y dicarbonato de di-terc-butilo (13,4 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de que la mezcla se repartiera, la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2:1 → 1:1), para dar de este modo el compuesto del título (5,06 g).
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 2,75 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,46 (2H, dt, J = 5,9, 6,6 Hz), 4,92 (1H, s a), 6,91 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,29–7,45 (4H, m), 7,48 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,52 (2H, d, J = 7,3 Hz).
 EM (FAB) m/z: 315 (M+H) $^+$, 259 (M-isobuteno+H) $^+$, 315 (M-Boc+H) $^+$.

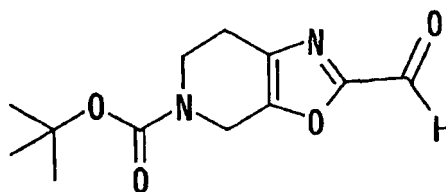
[Ejemplo de referencia 17] Éster terc-butílico del ácido 2-[(E)-2-feniletetil]-6,7-dihidroxazolo-[5,4-c]-piridina-5-(4H)-carboxílico



5 A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 16 (190 mg) en tolueno (15 ml) se añadieron paraformaldehído (54,5 mg) y ácido p-toluenosulfónico (7,2 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, y se dejó enfriar. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo (15 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (15 ml) para repartir la mezcla, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3:1 → 2:1), para dar de este modo el compuesto del título (153 mg).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,50 (9H, s), 2,67 (2H, s a), 3,73 (2H, s a), 4,55 (2H, s), 6,90 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,29–7,42 (3H, m), 7,46 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,52 (2H, d, J = 7,3 Hz).
EM (FAB) m/z: 327 (M+H) $^+$, 271 (M-isobuteno+H) $^+$, 227 (M-Boc+H) $^+$.

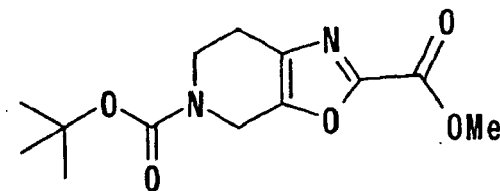
15 [Ejemplo de referencia 18] Éster terc-butílico del ácido 2-formil-6,7-dihidroxazolo-[5,4-c]-piridina-5-(4H)-carboxílico



20 A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 17 (803 mg) en tetrahidrofurano (16 ml) se añadieron acetona (8,0 ml), agua (4,0 ml), N-metilmorfolina N-óxido (577 mg), y tetróxido de osmio 0,039 M (3,20 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una noche. Acetato de etilo (50 ml) y tiosulfato de sodio acuoso al 10 % (50 ml) se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (16 ml). A la disolución se añadieron metanol (8,0 ml), agua (8,0 ml), y metaperyodato de sodio (790 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Posteriormente, acetato de etilo (30 ml) y agua (50 ml) se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4:1 → 2:1), para dar de este modo el compuesto del título (234 mg). Este aldehído era inestable y por lo tanto se usó inmediatamente para la reacción posterior.

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,49 (9H, s), 2,77 (2H, s a), 3,77 (2H, s a), 4,62 (2H, s), 9,70 (1H, s).

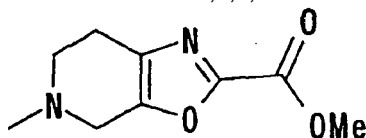
[Ejemplo de referencia 19] Éster 5-(terc-butil)-2-metilico del ácido 6,7-dihidroxazolo-[5,4-c]-piridina-2,5-(4H)-dicarboxílico



40 A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 18 (225 mg) en metanol (9,0 ml) se añadieron cianuro de sodio (220 mg) y dióxido de manganeso (780 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla se filtró a través de Celite mediante el uso de acetato de etilo, y el filtrado se lavó con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3:2 → 1:1), para dar de este modo el compuesto del título (120 mg).

45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,49 (9H, s), 2,73 (2H, s a), 3,74 (2H, s a), 4,01 (3H, s), 4,59 (2H, s).
EM (FAB) m/z: 283 (M+H) $^+$.

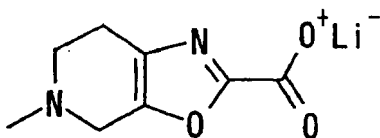
[Ejemplo de referencia 20] Éster metílico del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidroxazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxílico



5 Ácido trifluoroacético (15 ml) se añadió a una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 19 (500 mg) en cloruro de metileno (15 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo resultante se añadieron cloruro de metileno (20 ml), trietilamina (0,495 ml), ácido acético (205 ml), formalina (0,230 ml), y triacetoxiborohidruro de sodio (570 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 15 minutos. Posteriormente, cloruro de metileno (20 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 20:1 → 10:1), para dar de este modo el compuesto del título (257 mg).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,52 (3H, s), 2,72–2,78 (2H, m), 2,78–2,83 (2H, m), 3,61 (2H, t, J = 1,7 Hz), 4,00 (3H, s).
15 EM (FAB) m/z: 197 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 165 ($\text{M}-\text{OCH}_3$) $^+$.

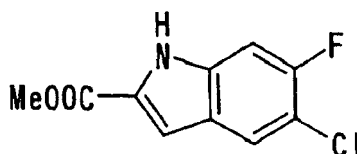
[Ejemplo de referencia 21] Sal de litio del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidroxazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxílico



20 A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 20 (800 mg) en tetrahidrofurano (24 ml) se añadieron agua (6,0 ml) e hidróxido de litio (99,7 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (825 mg).

25 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,37 (3H, s), 2,47 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,64 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,43 (2H, s).

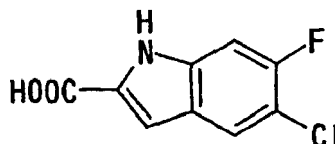
[Ejemplo de referencia 22] Éster metílico del ácido 5-cloro-6-fluoroindolo-2-carboxílico



30 Una mezcla de éster metílico del ácido 3-cloro-4-fluoro-a-azidocinnámico (la solicitud de patente de Japón abierta a inspección pública (kokai) con n.º 7-149723) (1,85 g) y xileno (140 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora, y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno), para dar de este modo el compuesto del título (491 mg).

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,95 (3H, s), 7,13–7,15 (1H, m), 7,20 (1H, dd, J = 9,3, 0,49 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,93 (1H, s a).
EM (FAB) m/z: 227 (M^+).

40 [Ejemplo de referencia 23] Ácido 5-cloro-6-fluoroindolo-2-carboxílico

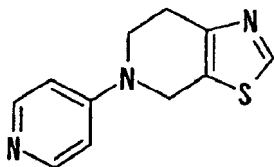


45 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 22 (461 mg) se disolvió en una mezcla de disolventes de tetrahidrofurano (15 ml), metanol (10 ml) y agua (10 ml), e hidróxido de litio (283 mg) se añadió a la disolución a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 4 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y al residuo se añadió HCl 1 N, para hacer de este modo ligeramente ácida la mezcla. El polvo resultante se recogió por filtración, y el polvo se secó, para dar de este modo el compuesto del título (422 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,08–7,10 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,6 Hz), 12,04 (1H, s), 13,16 (1H,

s).
EM (FAB) m/z: 213 (M+).

[Ejemplo de referencia 24] 5-(piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina



1) pentasulfuro de difósforo (500 g) se suspendió en formamida (3.000 ml) con enfriamiento con hielo, y la suspensión se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se repartió mediante la adición de agua y dietil éter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación, para dar de este modo una materia oleosa. La materia oleosa se disolvió en n-butanol (350 ml), y a la disolución se añadió éster etílico del ácido 3-cloro-4-oxo-1-piperidinacarboxílico (150 g) que se había sintetizado de acuerdo con el procedimiento que se describe en Tetrahedron, vol. 39, pág. 3767 (1983), seguido de agitación a 100 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se lavó de forma secuencial con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. El filtrado lavado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno → acetato de etilo : hexano = 1:2), para dar de este modo el éster etílico del ácido 6,7-dihidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-5-(4H)-carboxílico (79,0 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,96 (2H, s a), 3,82 (2H, s a), 4,19 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,73 (2H, s a) 8,68 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 213 (M+H)⁺.

2) Al producto anterior (33,5 g) se añadió hidróxido de sodio acuoso 3,5 N (250 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, dicarbonato de di-terc-butilo (103 g) se añadió a la mezcla con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. HCl 3 N se añadió a la mezcla de reacción, para ajustar de este modo el pH a de 1 a 2. Cloruro de metileno se añadió a la mezcla para repartir la mezcla. La capa orgánica se lavó de forma secuencial con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:2), para dar de este modo el éster terc-butílico del ácido 6,7-dihidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-5-(4H)-carboxílico (21,1 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,49 (9H, s), 2,94 (2H, s a), 3,76 (2H, s a), 4,68 (2H, s), 8,67 (1H, s).

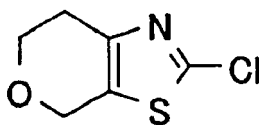
EM (FAB) m/z: 241 (M+H)⁺.

3) Ácido trifluoroacético (25 ml) se añadió a la disolución del compuesto que se obtiene en la etapa 2 que se describe anteriormente) (5,00 g) en cloruro de metileno (25 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo resultante se añadieron 4-bromopiridina (5,20 g), N,N-dimetilformamida (30 ml), y trietilamina (15,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 150 °C durante 2 días. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el precipitado incoloro resultante se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y cloruro de metileno (50 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) se añadieron a lo anterior. La capa acuosa se saturó con cloruro de sodio. Después de que la mezcla resultante se repartiera, la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (5 x 30 ml), y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 20:1 → 8:1), para dar de este modo el compuesto del título (2,97 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,07 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,81 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,61 (2H, s), 6,74 (2H, t, J = 6,5 Hz), 8,30 (2H, t, J = 6,5 Hz), 8,70 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 218 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 25] 2-cloro-6,7-dihidro-4H-pirano-[4,3-d]-tiazol



1) Tetrahidro-4H-piran-4-ona (5,0 g) se disolvió en ciclohexano (20 ml), y a la disolución se añadieron pirrolidina (4,35 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (48 mg). La mezcla se calentó a reflujo

durante 70 minutos a la vez que el agua se retiraba con un aparato de Dean–Stark. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el sobrenadante se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (15 ml), y polvo de azufre (1,60 g) se añadió a lo anterior con enfriamiento con agua. Después de 15 minutos adicionales, una disolución de cianamida (2,10 g) en metanol (10 ml) se añadió gota a gota a lo anterior durante 20 minutos, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 3 días. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 20:1 → 10:1 → 4:1), para dar de este modo 6,7–dihidro–4H–pirano–[4,3–d]–tiazol–2–ilamina (3,97 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,66–2,70 (2H, m), 3,97 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,63 (2H, s), 4,94 (2H, s a).

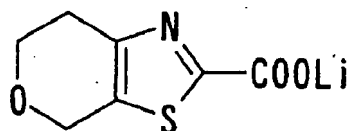
EM (FAB) m/z: 157 (M+H) $^+$.

2) Cloruro cúprico (4,10 g) se disolvió en acetonitrilo (50 ml), y nitrito de terc–butilo (3,93 g) se añadió al mismo, todo de una sola vez con enfriamiento con agua. Después de 10 minutos, a la mezcla se le añadió el compuesto que se obtiene mediante la reacción que se describe anteriormente (3,97 g) a lo largo de aproximadamente 1 hora, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 65 °C y la agitación se continuó durante 2 horas. Después de que gel de sílice (20 g) se añadiera a la mezcla de reacción, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3:1), para dar de este modo el compuesto del título (1,78 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,85–2,89 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,73 (2H, s).

EM (FAB) m/z: 175 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 26] Sal de litio del ácido 6,7–dihidro–4H–pirano–[4,3–d]–tiazol–2–carboxílico



1) El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 25 (1,78 g) se disolvió en metanol (30 ml), y a la disolución se añadieron paladio al 10 % sobre carbono (300 mg) y acetato de sodio (830 mg), seguido de agitación durante 5 días en corriente de hidrógeno a una presión de 5 atm. Después de que el catalizador se retirara por filtración, el disolvente se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2:1), para dar de este modo 6,7–dihidro–4H–pirano–[4,3–d]–tiazol (1,14 g).

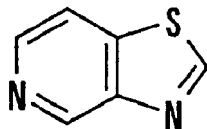
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,97–3,01 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,87 (2H, s), 8,69 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 142 (M+H) $^+$.

2) El producto que se prepara anteriormente (1,14 g) se disolvió en dietil éter (30 ml), y después la disolución se enfrió a –78 °C, butil–litio 1,6 N (6,6 ml) se añadió a la misma, seguido de agitación. Después de 20 minutos, gas dióxido de carbono se introdujo en la mezcla durante 15 minutos. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente, y la mezcla se concentró a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (1,65 g).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,83 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,92 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,73 (2H, s).

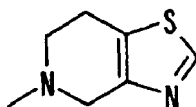
[Ejemplo de referencia 27] Tiazolo–[4,5–c]–piridina



3–(terc–butoxicarbonilamino)–4–mercaptopiridina (la solicitud de patente de Japón abierta a inspección pública (kokai) con n.º 4–321691) (9,20 g) se disolvió en ácido fórmico (60 ml), y la disolución se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se añadieron hidróxido de potasio acuoso 5 N (100 ml) y dietil éter para repartir el residuo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió dietil éter al residuo, y el sólido precipitado resultante se recogió por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (3,97 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,93 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,60 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,07 (1H, s), 9,46 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 28] 5–metil–4,5,6,7–tetrahidrotiazolo–[4,5–c]–piridina

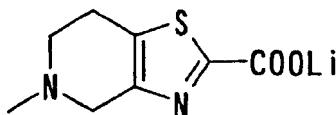


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 4, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 27.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,52 (3H, s), 2,77 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 2,92–3,00 (2H, m), 3,69 (2H, t, $J = 2,0$ Hz), 8,61 (1H, s).
EM (FAB) m/z : 155 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

[Ejemplo de referencia 29] Sal de litio del ácido 5–metil–4,5,6,7–tetrahidrotiazolo–[4,5–c]–piridina–2–carboxílico

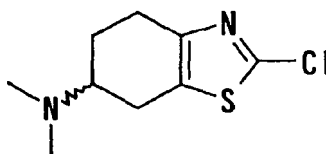


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 5, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 28.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,38 (3H, s), 2,64 (2H, s a), 2,80 (2H, s a), 3,44 (2H, s a).

[Ejemplo de referencia 30] 2–cloro–N,N–dimetil–4,5,6,7–tetrahidro–benzotiazol–6–amina

15



2–cloro–4,7–dihidro–1,3–benzotiazol–6 (5H)–ona (Helv. Cim. Acta., vol. 77, pág. 1256 (1994)) (2,0 g) se disolvió en metanol (100 ml), y a la disolución se añadieron acetato de amonio (8,2 g) y cianoborohidruro de sodio (4,0 g), seguido de un calentamiento a reflujo durante 20 horas. Ácido clorhídrico se añadió a la mezcla de reacción, para descomponer de este modo cianoborohidruro de sodio en exceso, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Una disolución de hidróxido de sodio 1 N se añadió al residuo, para hacer de este modo la mezcla alcalina. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo una materia oleosa de color amarillo pálido. Esta materia oleosa se disolvió en metanol (50 ml), y a la disolución se añadieron formaldehído acuoso (4,29 g) y cianoborohidruro de sodio (3,49 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y cloruro de metileno se añadió al residuo. La mezcla que se obtiene de este modo se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno metanol = 10:1), para dar de este modo el compuesto del título (740 mg).

20

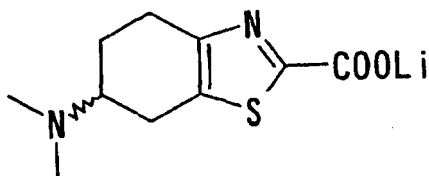
25

30

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1–71–1–78 (1H, m), 2,10–2,19 (1H, m), 2,35 (6H, s), 2,66–2,94 (5H, m).
EM (FAB) m/z : 217 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 31] Sal de litio del ácido 6–(dimetilamino)–4,5,6,7–tetrahidrobenzotiazol–2–carboxílico

35



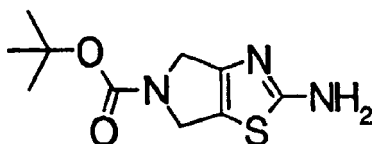
El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 30 (750 mg) se disolvió en dietil éter (15 ml), y después la disolución se enfrió a -78 °C, terc–butil–litio 1,5 N (3,5 ml) se añadió a la misma, seguido de agitación durante 20 minutos. Después de que gas dióxido de carbono se introdujera en la mezcla resultante durante aproximadamente 15 minutos, la mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título.

40

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,75–1,78 (1H, m), 1,98–2,07 (1H, m), 2,50 (6H, s), 2,64–2,88 (5H, m).

45

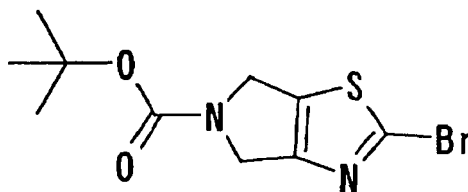
[Ejemplo de referencia 32] Éster terc–butílico del ácido 2–amino–4,6–dihidro–5H–pirrolo–[3,4–d]–tiazol–5–carboxílico



1-terc-butoxicarbonil-3-pirrolidona (1,58 g) se disolvió en ciclohexano (10 ml), y a la disolución se añadieron ácido p-toluenosulfónico monohidratado (8,12 mg) y pirrolidina (607 mg). La mezcla que se obtiene de este modo se calentó a reflujo durante 1,5 horas a la vez que el agua se retiraba con un aparato de Dean-Stark. El sobrenadante se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (5 ml), y después polvo de azufre (274 mg) se añadió al mismo, la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 15 minutos con enfriamiento con hielo. Una disolución de cianamida (377 mg) en metanol (2 ml) se añadió lentamente gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y se calentó adicionalmente a reflujo durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró, y cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadieron a la misma. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:39), para dar de este modo el compuesto del título (248 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,50 (9H, s), 4,39–9,37 (1H, m), 4,40–4,45 (1H, m), 4,49–4,55 (2H, m), 4,99 (2H, m).

[Ejemplo de referencia 33] Éster terc-butílico del ácido 2-bromo-4,6-dihidro-5H-pirrol-[3,4-d]-tiazol-5-carboxílico

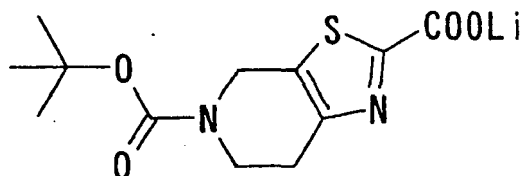


Bromuro cúprico (445 mg) se suspendió en N,N-dimetilformamida, y nitrito de terc-butilo (256 mg) se añadió gota a gota al mismo a temperatura ambiente. A la mezcla que se obtiene de este modo se añadió una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 32 (400 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. Dietil éter y salmuera saturada se añadieron a la mezcla de reacción. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:4), para dar de este modo el compuesto del título (174 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,51 (9H, s), 4,52–4,55 (1H, m), 4,57–4,67 (3H, m).

EM (FAB) m/z: 305 (M+H) $^+$.

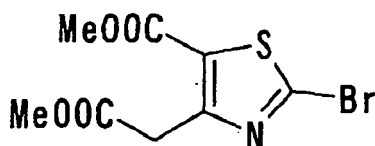
[Ejemplo de referencia 39] Sal de litio del ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxílico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 10, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 7.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,92 (9H, s), 2,69–2,77 (2H, m), 3,60–3,68 (2H, m), 4,51–4,58 (2H, m).

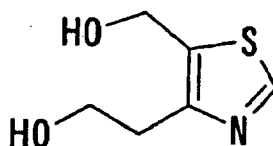
[Ejemplo de referencia 35] Éster metílico del ácido 2-bromo-4-(2-metoxi-2-oxoetil)tiazol-5-carboxílico



Bromuro cúprico (26,8 g) se añadió, todo de una sola vez a una disolución de nitrito de terc-butilo (15,5 g) en acetonitrilo (500 ml) con enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución de éster metílico del ácido 2-amino-5-metoxicarbonil-4-tiazolacético (Yakugaku Zasshi (Journal of the Pharmaceutical Society of Japan), vol. 86, pág. 300 (1966)) (23,0 g) en acetonitrilo (500 ml) a lo largo de 45 minutos, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 1 hora con enfriamiento con hielo y, a continuación, a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, y ácido clorhídrico al 10 % y dietil éter se añadieron al residuo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se

eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:4), para dar de este modo el compuesto del título (25,9 g).
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,73 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,21 (2H, s).

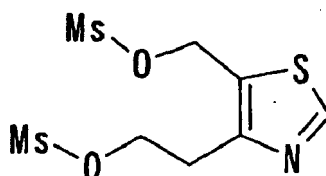
5 [Ejemplo de referencia 36] 2-[5-(hidroximetil)tiazol-4-il]-1-etanol



10 Una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 35 (23,4 g) en tetrahidrofurano (500 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (9,03 g) en tetrahidrofurano (500 ml) con enfriamiento con hielo durante 1 hora. La mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante una 1 hora adicional con enfriamiento con hielo, y a la mezcla resultante se añadieron de forma secuencial agua (9 ml), hidróxido de sodio acuoso al 35 % (9 ml) y agua (27 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Sulfato de magnesio anhidro se añadió a la mezcla de reacción, y después la mezcla que se obtiene de este modo se agitó,
15 cualquier materia insoluble se retiró por filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 7:93), para dar de este modo el compuesto del título (8,64 g).

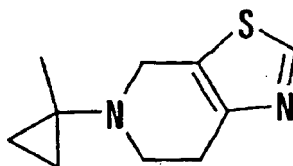
20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,01 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,30 (1H, s a), 3,57 (1H, s a), 3,90 (2H, s a), 4,75 (2H, s a), 8,66 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 160 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 37] Éster 2-(5-[[metilsulfonyl]oxi]metil)tiazol-4-il)etílico del ácido metanosulfónico



25 A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 36 (8,64 g) y trietilamina (45,4 ml) en cloruro de metileno (500 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de metanosulfonylo (12,6 ml) en cloruro de metileno a -78°C durante 20 minutos. La mezcla que se obtiene de este modo se agitó a -78°C durante 15 minutos y, a continuación, a 0°C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla resultante. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (13,4 g).
30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,93 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,28 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,61 (2H, t, J = 6,3 Hz), 5,44 (2H, s), 8,84 (1H, s).

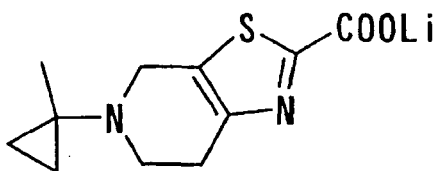
35 [Ejemplo de referencia 38] 5-(1-metilciclopropil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina



40 Al compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 37 (4,46 g) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió clorhidrato de 1-metilciclopropilamina (J. Org. Chem., vol. 54, pág. 1815 (1989)) (1,89 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Clorhidrato de 1-metilciclopropilamina adicional (1,89 g) se añadió a la misma, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, seguido de un calentamiento a reflujo durante 5 horas con agitación. Después de que cloruro de metileno y agua se añadieran a la mezcla de reacción, la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:49), para dar de este modo el compuesto del título (944 mg).
45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,90-0,50 (2H, m), 0,68-0,73 (2H, m), 1,16 (3H, s), 2,88-2,94 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,89 (2H, s a), 8,60 (1H, s).

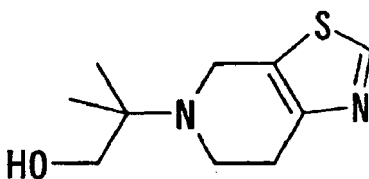
50 EM (ESI) m/z: 195 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 39] Sal de litio del ácido 5-(1-metilciclopropil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxílico



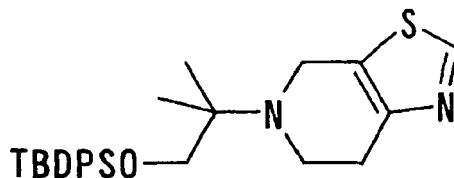
5 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 5, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 38.
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,39 (2H, s a), 0,56 (2H, s a), 1,10 (3H, s a), 2,66 (2H, s a), 2,89 (2H, s a), 3,75 (2H, s a).

10 [Ejemplo de referencia 40] 2-[6,7-dihidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-5-(4H)-il]-2-metil-1-propanol



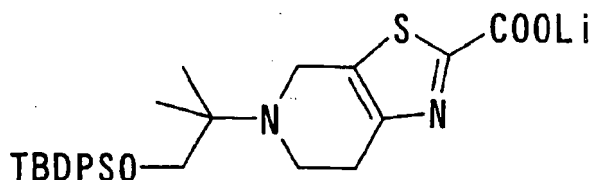
15 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 38, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 37 y 2-amino-2-metil-1-propanol.
RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,15 (6H, s), 2,91 (4H, s), 3,45 (2H, s), 3,87 (2H, s), 8,63 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 41] 5-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1,1-dimetiletíl)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina



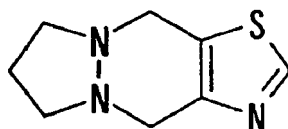
20 A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 40 (1,24 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadieron terc-butilclorodifenilsilano (1,93 g) e imidazol (994 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante una noche. Agua y dietil éter se añadieron a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:2), para dar de este modo el compuesto del título (2,46 g).
25 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,07 (9H, s), 1,15 (6H, s), 2,83-2,90 (2H, m), 2,93-3,00 (2H, m), 3,63 (2H, s), 3,97 (2H, s), 7,35-7,48 (6H, m), 7,63-7,70 (4H, m), 8,58 (1H, s).
30 EM (ESI) m/z: 451 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 42] Sal de litio del ácido 5-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1,1-dimetiletíl)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxílico



35 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 5, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 41.
40 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,01 (9H, s), 1,11 (6H, s), 2,55-2,65 (2H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,57 (2H, s), 3,80 (2H, s a), 7,40-7,52 (6H, m), 7,60-7,65 (4H, m).

[Ejemplo de referencia 43] 4,7,8,10-tetrahidro-6H-pirazolo-[1,2-a]-tiazolo-[4,5-d]-piridazina



5 1) 4, 5-dimetiltiazol (5,00 g), N-bromosuccinimida (15,7 g), y α,α' -azobisisobutironitrilo (362 mg) se disolvieron en dicloruro de etileno (500 ml) a temperatura ambiente, y la disolución se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: dietil éter = 1:4), para dar de este modo 4, 5-bis(bromometil)thiazol (5,24 g).

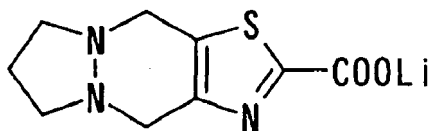
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,69 (2H, s), 4,74 (2H, s), 8,75 (1H, s).

10 2) 4, 5-bis(bromometil)thiazol (1,37 g) y clorhidrato de 1,2-trimetileno-hidrazina (el documento WO9532965) (732 mg) se suspendieron en etanol (15 ml) con enfriamiento con hielo, y trietilamina (2,82 ml) se añadió gota a gota al mismo durante 5 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó por destilación, y cloruro de metileno (50 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadieron al residuo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 3:47), para dar de este modo el compuesto del título (358 mg).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,10–2,25 (2H, m), 3,01 (4H, s a), 3,95 (2H, s), 3,99 (2H, s a), 8,64 (1H, s)

EM (FAB) m/z: 182 (M+H) $^+$.

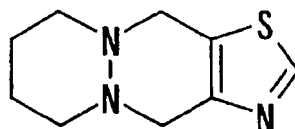
20 [Ejemplo de referencia 44] Sal de litio del ácido 4,7,8,10-tetrahidro-6H-pirazolo-[1,2-a]-tiazolo-[4,5-d]-piridazina-2-carboxílico



25 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 5, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 43.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,90–2,10 (2H, m), 2,60–3,10 (4H, s a), 3,65–4,00 (4H, m).

[Ejemplo de referencia 45] 4,6,7,8,9,11-hexahidropiridazino-[1,2-a]-tiazolo-[4,5-d]-piridazina

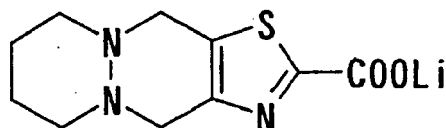


30 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 43, el compuesto del título se preparó a partir de 4, 5-bis (bromometil)thiazol (2,20 g) que se obtiene en la etapa 1) del ejemplo de referencia 43 y clorhidrato de 1,2-tetrametilenohidrazina (el documento US5726126).

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,77 (4H, s a), 2,20–3,50 (4H, a), 3,92 (4H, s a), 8,65 (1H, s).

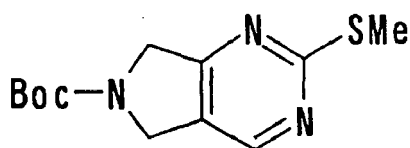
EM (FAB) m/z: 196 (M+H) $^+$.

40 [Ejemplo de referencia 46] Sal de litio del ácido 4,6,7,8,9,11-hexahidropiridazino-[1,2-a]-tiazolo-[4,5-d]-piridazina-2-carboxílico



45 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 5, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 45.

[Ejemplo de referencia 47] Éster terc-butílico del ácido 2-(metilsulfanil)-5,7-dihidro-6H-pirolo-[3,4-d]-pirimidina-6-carboxílico

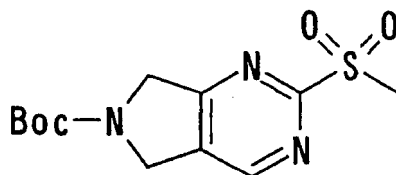


5 1-(terc-butoxicarbonil)-3-pirrolidona (4,57 g) se añadió a dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 140 °C durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se dejara enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, y hexano se añadió al residuo. El polvo de color amarillo precipitado resultante se recogió por filtración. El polvo se disolvió en etanol (100 ml), y a la disolución se añadieron sulfato de metilisotiurea (9,24 g) y etóxido de sodio (4,52 g) a temperatura ambiente, seguido de un calentamiento a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió mediante la adición de salmuera saturada y dietil éter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:99), para dar de este modo el compuesto del título (1,10 g).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,51 (9H, s), 2,57 (3H, m), 4,15-4,45 (4H, m), 8,39 (1/2H, s), 8,43 (1/2H, s).

EM (FAB) m/z: 268 (M+H) $^+$.

15 [Ejemplo de referencia 48] Éster terc-butílico del ácido 2-(metilsulfonil)-5,7-dihidro-6H-pirol-[3,4-d]-pirimidina-6-carboxílico

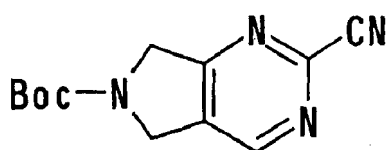


20 A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 47 (1,08 g) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (1,99 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron sulfito de sodio acuoso saturado, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de metileno, para repartir de este modo la mezcla. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Hexano se añadió al residuo, y el polvo precipitado resultante se recogió por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (1,09 g).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (9H, s), 3,36 (3H, m), 4,77-4,90 (4H, m), 8,77 (1/2H, s), 8,81 (1/2H, s).

EM (FAB) m/z: 300 (M+H) $^+$.

30 [Ejemplo de referencia 49] Éster terc-butílico del ácido 2-ciano-5,7-dihidro-6H-pirol-[3,4-d]-pirimidina-6-carboxílico

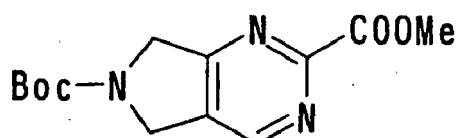


35 A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 48 (1,05 g) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió cianuro de tetrabutilamonio (1,04 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió hidróxido de sodio 1 N. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : acetona = 20:1), para dar de este modo el compuesto del título (776 mg).

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,52 (9H, s), 4,70-4,85 (4H, m), 8,68-8,77 (1H, m).

EM (FAB) m/z: 247 (M+H) $^+$.

45 [Ejemplo de referencia 50] Éster 6-(terc-butil)-2-metilico del ácido 5,7-dihidro-6H-pirol-[3,4-d]-pirimidina-2,6-dicarboxílico



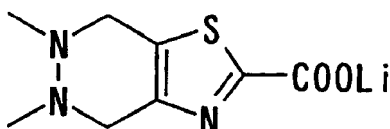
A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 49 (776 mg) en metanol (10 ml) se

añadió ácido clorhídrico concentrado (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 ml), y a la disolución se añadieron trietilamina (2,20 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,37 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, y se repartió mediante la adición de cloruro de metileno y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 3:97), para dar de este modo el compuesto del título (317 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (9H, s), 4,09 (3H, s), 4,75–4,85 (4H, m), 8,81 (1/2H, s), 8,85 (1/2H, s).

EM (FAB) m/z: 280 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 51] Sal de litio del ácido 5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[4,5-d]-piridazina-2-carboxílico



1) 4,5-bis(bromometil)tiazol (600 mg) que se obtiene en la etapa 1) del ejemplo de referencia 43 se disolvió en etanol (20 ml), y clorhidrato de 1,2-dimetilhidrazina (294 mg) se añadió a la disolución con enfriamiento con hielo, seguido de la adición de trietilamina (1,23 ml), todo de una sola vez. La mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación, a 50 °C durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:19), para dar de este modo 5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[4,5-d]-piridazina (90 mg).

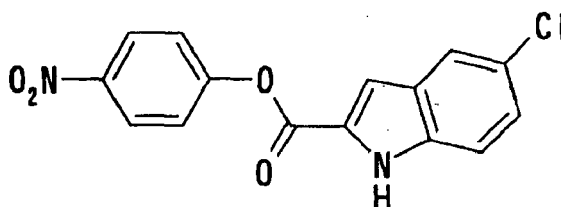
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,43 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,92 (2H, s), 4,06 (2H, s a), 8,68 (1H, s)

EM (FAB) m/z: 170 (M+H) $^+$.

2) De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 5, el compuesto del título se preparó a partir de 5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[4,5-d]-piridazina.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,28 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,66 (2H, s a), 3,88 (2H, s a).

[Ejemplo de referencia 52] Éster del ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico 4-nitrofenilo

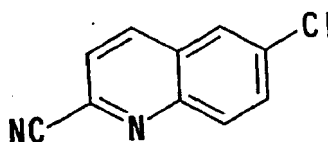


Ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico (20 g) se suspendió en cloruro de metileno (1.500 ml), y N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió al mismo, seguido de la adición gota a gota de cloruro de tionilo (11 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (1.000 ml). Trietilamina (84,7 ml) se añadió a la disolución con enfriamiento con hielo, y p-nitrofenol (14,2 g) se añadió a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió mediante la adición de acetato de etilo y ácido clorhídrico 0,2 N. La capa orgánica se lavó de forma secuencial con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (29,9 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 1,7 Hz), 7,39–7,42 (2H, m), 7,45 (2H, dd, J = 7,3, 1,7 Hz), 7,73 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,35 (2H, dd, J = 7,3, 1,7 Hz), 9,09 (1H, s a).

EM (FD) m/z: 316 (M+).

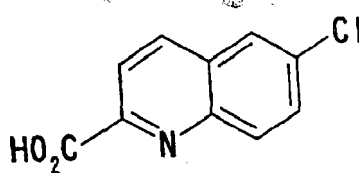
[Ejemplo de referencia 53] 6-cloro-2-quinolinacarbonitrilo



6-cloroquinolina (2,50 g) se disolvió en cloruro de metileno (25 ml), y ácido m-cloroperbenzoico (3,71 g) se añadió a la disolución con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla que se obtiene de este modo se diluyó con cloruro de metileno, y la mezcla diluida se lavó con tiosulfato de sodio acuoso

e hidróxido de sodio acuoso, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (40 ml). A la disolución se añadieron cianuro de trimetilsililo (2,0 ml) y cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (1,50 ml), y la mezcla que se obtiene de este modo se calentó a reflujo durante 9 horas. A la mezcla resultante se añadieron cianuro de trimetilsililo adicional (1,0 ml) y cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (0,80 ml), y la mezcla que se obtiene de este modo se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla resultante se diluyó con cloruro de metileno, y carbonato de potasio acuoso al 10% (40 ml) se añadió a la misma, seguido de agitación durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y cloruro de metileno se añadió al residuo. Los cristales precipitados resultantes se recogieron por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (1,77 g). Además, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno), para dar de este modo el compuesto del título (0,80 g).
 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,94 (1H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,63 (1H, d, J = 8,5 Hz).
 EM (FAB) m/z: 189 (M+H) $^+$.

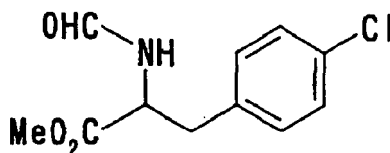
[Ejemplo de referencia 54] Ácido 6-cloro-2-quinolinacarboxílico



El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 53 (1,73 g) se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (40 ml), y la disolución se calentó a reflujo durante 19 horas. Después de que la mezcla resultante se enfriara a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración, y se lavó con agua, para dar de este modo el compuesto del título (1,81 g).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,87 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 8,10-8,20 (2H, m), 8,24 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,5 Hz).
 EM (FAB) m/z: 208 (M+H) $^+$.

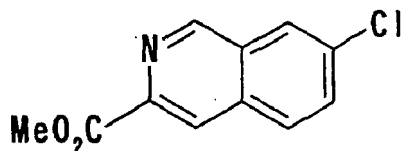
[Ejemplo de referencia 55] Éster metílico del ácido 3-(4-clorofenil)-2-(formilamino)propiónico



Clorhidrato del éster metílico de (\pm)-(4-clorofenil)alanina (2,00 g) se suspendió en cloruro de metileno (20 ml), y a la suspensión se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,60 g), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (1,23 g), N-metilmorfolina (1,90 ml), y ácido fórmico (0,30 ml), seguido de agitación durante 15 minutos. Posteriormente, la adición de ácido fórmico (0,30 ml) y la posterior agitación durante 15 minutos se repitieron 3 veces. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 40:1), para dar de este modo el compuesto del título (1,21 g).

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 3,10 (1H, dd, J = 13,9, 5,6 Hz), 3,18 (1H, dd, J = 13,9, 5,9 Hz), 3,75 (3H, s), 4,95 (1H, m), 6,07 (1H, a), 7,05 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,18 (1H, s).
 EM (FAB) m/z: 242 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 56] Éster metílico del ácido 7-cloro-3-isoquinolinacarboxílico

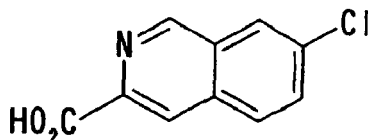


El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 55 (1,45 g) se disolvió en cloruro de metileno (40 ml), y cloruro de oxalilo (0,57 ml) se añadió gota a gota al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Cloruro férrico (1,17 g) se añadió a la mezcla resultante a una temperatura externa de -10 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. A la mezcla resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla

se diluyó con cloruro de metileno. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (38 ml). Ácido sulfúrico concentrado (2 ml) se añadió a la disolución, y la mezcla que se obtiene de este modo se calentó a reflujo durante 20 horas. Hidrogenocarbonato de sodio acuoso se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2:1 → acetato de etilo), para dar de este modo el compuesto del título (0,25 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,07 (3H, s), 7,79 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,59 (1H, s), 9,28 (1H, s).

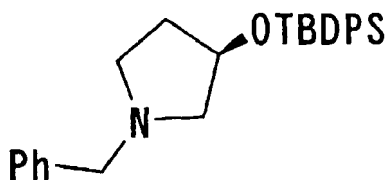
[Ejemplo de referencia 57] Clorhidrato del ácido 7-cloro-3-isoquinolinacarboxílico



El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 56 (0,23 g) se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (10 ml), y la disolución se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración, y se lavó con agua, para dar de este modo el compuesto del título (0,21 g).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,96 (1H, m), 8,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,44 (1H, s), 8,72 (1H, s), 9,45 (1H, d, J = 6,6 Hz). EM (FAB) m/z: 208 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 58] (3R)-1-bencil-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]pirrolidina

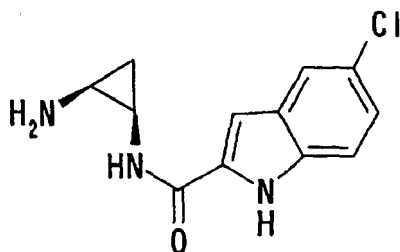


(3R)-1-bencil-3-hidroxipirrolidina (500 μl) e imidazol (466 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (15 ml), y cloruro de terc-butildifenilsililo (1,57 ml) se añadió a la disolución con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 9 días. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se repartió mediante la adición de cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3:1), para dar de este modo el compuesto del título (1,27 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,05 (9H, s), 1,70–1,85 (1H, m), 1,90–2,00 (1H, m), 2,45–2,65 (3H, m), 2,70–2,80 (1H, m), 3,50–3,70 (2H, m), 4,35–4,45 (1H, m), 7,20–7,45 (11H, m), 7,60–7,70 (4H, m).

EM (ESI) m/z: 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 59] N-[(1R*, 2S*)-2-aminociclopropil]-5-cloroindolo-2-carboxamida



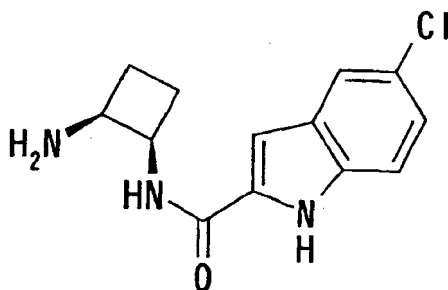
A una disolución de clorhidrato de cis-1,2-ciclopropanodiamina (J. Med. Chem., vol. 41, págs. 4723–4732 (1998)) (405 mg) y ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico (546 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (377 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (642 mg), y diisopropiletilamina (1,95 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 50 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y a la misma se añadieron cloruro de metileno (50 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml). El sólido incoloro precipitado se retiró por filtración. El filtrado se repartió, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo

resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 100:7 → 10:1), para dar de este modo el compuesto del título (110 mg).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,44 (1H, dd, $J = 10,7, 4,4$ Hz), 1,11 (1H, dd, $J = 14,0, 7,4$ Hz), 2,63–2,70 (1H, m), 3,07–3,16 (1H, m), 6,77 (1H, s), 6,97 (1H, s a), 7,23 (1H, dd, $J = 8,9, 1,8$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,60 (1H, s), 9,32 (1H, s).

EM (FAB) m/z : 250 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 60] N-[(1R*, 2S*)-2-aminociclobutil]-5-clorindolo-2-carboxamida

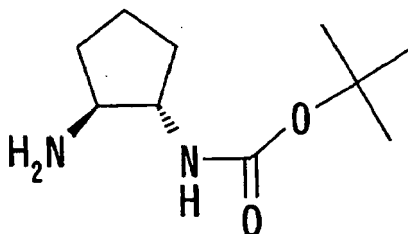


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 59, el compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de cis-1,2-ciclobutanodiamina (J. Am. Chem. Soc., vol. 64, págs. 2696–2700 (1942)).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,55–2,20 (4H, m), 3,52–3,62 (1H, m), 4,35–4,50 (1H, m), 7,16 (1H, dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz), 7,19 (1H, s), 7,42 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 11,77 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 264 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 61] Éster terc-butílico del ácido (1R*, 2R*)-2-aminociclopentilcarbámico

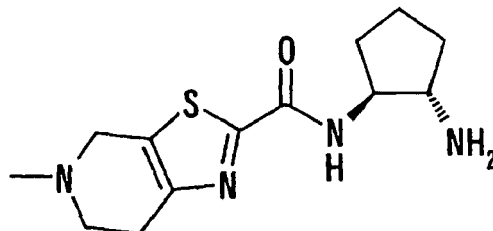


(±)-trans-1,2-ciclopentanodiamina (el documento WO98/30574) (692 mg) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml), y a la disolución se añadieron trietilamina (1,1 ml) y 2-(terc-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetónitrilo (493 mg) a 0 °C, seguido de agitación a 0 °C durante 1 hora. Posteriormente, 2-(terc-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetónitrilo adicional (493 mg) se añadió a la misma, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 9:1), para dar de este modo el compuesto del título (395 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25–1,40 (2H, m), 1,49 (9H, s), 1,59–1,77 (2H, m), 1,92–2,08 (1H, m), 2,10–2,17 (1H, m), 2,98 (1H, c, $J = 7,2$ Hz), 3,48–3,53 (1H, m), 9,49 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 201 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 62] Clorhidrato de N-[(1R*, 2R*)-2-aminociclopentil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida



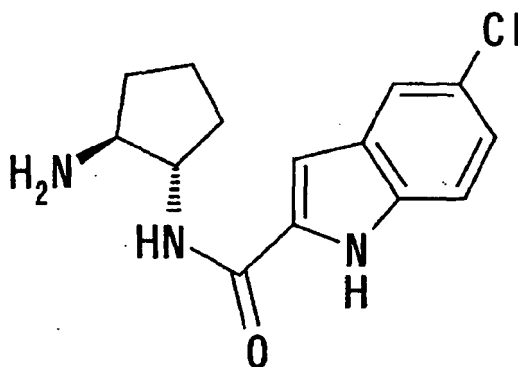
El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 61 (175 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml), y a la disolución se añadieron sal de litio del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxílico (90 % de pureza, 258 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (252 mg), 1-

hidroxibenzotriazol monohidratado (60 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida por medio de una bomba, y el residuo se repartió mediante la adición de cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 47:3). La materia oleosa de color amarillo pálido resultante se disolvió en ácido clorhídrico-etanol (5 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Acetato de etilo se añadió a la misma, y el disolvente se retiró a presión reducida. Acetato de etilo se añadió al residuo, y el precipitado resultante se recogió por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (120 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,63–1,73 (4H, m), 1,99–2,06 (2H, m), 2,91 (3H, s), 3,09–3,14 (1H, m), 3,25–3,70 (4H, m), 4,27–4,32 (1H, m), 4,42–4,46 (1H, m), 4,68–4,71 (1H, m), 8,20–8,23 (3H, m), 9,09 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 11,82–12,01 (1H, m).

EM (ESI) m/z : 281 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 63] Clorhidrato de N-[(1R*, 2R*)-2-aminociclopentil]-5-cloro-1H-indolo-2-carboxamida

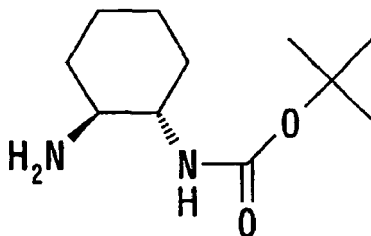


El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 61 (1,40 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 ml), y a la disolución se añadieron ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico (1,64 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,68 g), y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (473 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 23 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y al residuo se añadieron cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. El precipitado resultante se recogió por filtración, y el precipitado se lavó con acetato de etilo, cloruro de metileno y metanol. Aparte de esto, el filtrado se repartió, y la capa orgánica se separó, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 19:1), para dar de este modo un sólido de color amarillo pálido. Este sólido de color amarillo pálido se combinó con el precipitado recogido mediante la filtración que se describe anteriormente, y esta mezcla se disolvió en cloruro de metileno (10 ml). Ácido trifluoroacético (10 ml) se añadió a la misma, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y al residuo se añadieron cloruro de metileno e hidróxido de sodio acuoso 1 N. El precipitado resultante se recogió por filtración. La capa orgánica del filtrado se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A la disolución se añadió el precipitado recogido mediante la filtración que se describe anteriormente, y una disolución HCl 4 N-dioxano (20 ml) se añadió a la misma. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y después cloruro de metileno (10 ml) y una disolución HCl 4 N-dioxano (10 ml) se añadieron al residuo, el disolvente se eliminó por destilación de nuevo a presión reducida. Acetato de etilo se añadió al residuo, y el precipitado resultante se recogió por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (1,83 g).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,60–1,75 (4H, m), 2,05–2,10 (2H, m), 3,49 (1H, c, $J = 7,6$ Hz), 4,27 (4H, quintuplete, $J = 7,6$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,19 (1H, s), 7,42 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,70 (1H, s), 8,24 (3H, s a), 8,85 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 11,91 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 278 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 64] Éster terc-butílico del ácido (1R*, 2R*)-2-aminociclohexilcarbámico

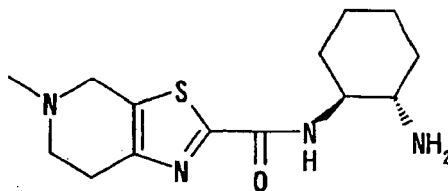


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 61, el compuesto del título se preparó a partir de (±)-trans-1,2-ciclohexanodiamina. p. f. 79–81 °C.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,05–1,34 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,68–1,75 (2H, m), 1,92–2,02 (2H, m), 2,32 (1H, dt, J = 10,3, 3,9 Hz), 3,08–3,20 (1H, m), 4,50 (1H, s a).

5 EM (FAB) m/z: 215 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 65] Sal del ácido N-[(1R*, 2R*)-2-aminociclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida-trifluoroacético (y clorhidrato)



10

De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 62, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 64.

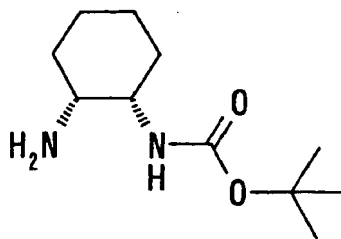
RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,10–1,80 (7H, m), 1,95–2,05 (1H, m), 2,97 (3H, s), 3,00–3,20 (3H, m), 3,63 (2H, s a), 3,72–3,88 (1H, m), 4,61 (2H, s a), 7,98 (3H, s), 8,89 (1H, d, J = 9,2 Hz).

15

EM (FAB) m/z: 295 (M+H) $^+$.

De una forma similar a la que se describe anteriormente, se preparó también el clorhidrato.

20 [Ejemplo de referencia 66] Éster terc-butílico del ácido (1R*, 2S*)-2-aminociclohexilcarbámico



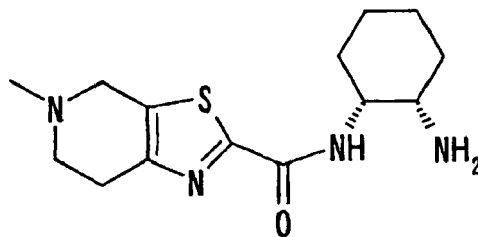
25

De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 61, el compuesto del título se preparó a partir de cis-1,2-ciclohexanodiamina.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30–1,70 (17H, m), 2,98–3,05 (1H, m), 3,60 (1H, s a), 4,98 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 215 (M+H) $^+$.

30 [Ejemplo de referencia 67] Clorhidrato de N-[(1R*, 2S*)-2-aminociclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida (y sal del ácido trifluoroacético)



35

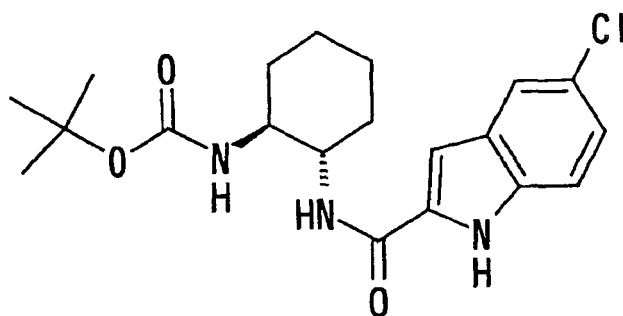
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 62, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 66.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,30–1,90 (8H, m), 2,92 (3H, s), 3,05–3,79 (5H, m), 4,23 (1H, s a), 4,34–4,79 (2H, m), 8,01–8,34 (3H, m), 8,30–8,99 (1H, m), 11,90–12,30 (1H, m).

EM (FAB) m/z: 295 (M+H) $^+$.

40 De una forma similar a la que se describe anteriormente, se preparó también la sal del ácido trifluoroacético.

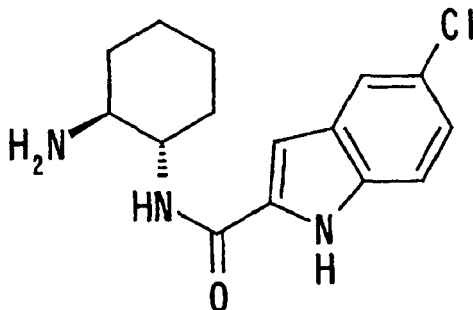
[Ejemplo de referencia 68] Éster terc-butílico del ácido (1R*, 2R*)-2-1[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexilcarbámico



A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 64 (3,00 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico (2,88 g), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (2,08 g), y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,95 g) a temperatura ambiente, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo resultante se añadieron cloruro de metileno (30 ml), hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml) y agua (150 ml). El precipitado incoloro resultante se recogió por filtración, y se secó, para dar de este modo el compuesto del título (5,21 g).

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,10–1,45 (4H, m), 1,21 (9H, s), 1,68 (2H, d, J = 8,1 Hz), 1,86 (2H, t, J = 16,2 Hz), 3,22–3,42 (1H, m), 3,69 (1H, s a), 6,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,73 (1H, s a).
EM (ESI) m/z: 392 (M+H) $^+$.

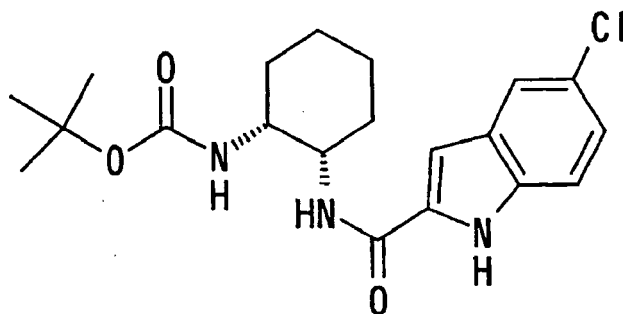
15 [Ejemplo de referencia 69] Clorhidrato de N-[(1R*, 2R*)-2-aminociclohexil]-5-cloroindolo-2-carboxamida



A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 68 (5,18 g) en cloruro de metileno (100 ml) se añadió a una disolución de HCl-etanol (100 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y dietil éter (300 ml) se añadió al residuo resultante. El precipitado incoloro resultante se recogió por filtración, y se secó, para dar de este modo el compuesto del título (4,30 g).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,20–1,36 (2H, m), 1,36–1,50 (2H, m), 1,60 (2H, s a), 1,90 (1H, d, J = 13,0 Hz), 2,07 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,06 (1H, s a), 3,83–3,96 (1H, m), 7,15–7,24 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,73 (1H, s), 8,00 (3H, s a), 8,60 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,86 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 292 (M+H) $^+$.

30 [Ejemplo de referencia 70] Éster terc-butílico del ácido (1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexilcarbámico



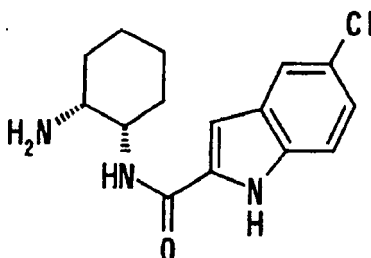
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 68, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 66.

35

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,20–1,45 (11H, m), 1,45–1,70 (4H, m), 1,70–1,85 (2H, m), 3,76 (1H, s a), 4,08 (1H, s a), 6,64 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,12 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 6,9 Hz), 11,80 (H, s a).
EM (ESI) m/z: 392 (M+H) $^+$.

5

[Ejemplo de referencia 71] Clorhidrato de N-[(1R*, 2S*)-2-aminociclohexil]-5-cloroindolo-2-carboxamida

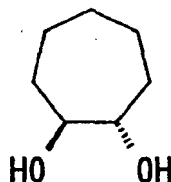


10 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 69, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 70.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30–1,50 (2H, m), 1,55–1,95 (6H, m), 3,41 (1H, s a), 4,32 (1H, s a), 7,19 (1H, dd, J = 8,7, 2,0 Hz), 7,33 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,60–7,90 (4H, m), 8,17 (1H, d, J = 7,1 Hz), 11,91 (1H, s).
EM (FAB) m/z: 292 (M+H) $^+$.

15

[Ejemplo de referencia 72] (1R*, 2R*)-1,2-cicloheptanodiol



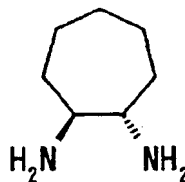
20 Ciclohepteno (3,85 g) se añadió en porciones pequeñas a peróxido de hidrógeno al 30 % (45 ml) y ácido fórmico al 88 % (180 ml), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 1 hora a 40–50 °C y, a continuación, a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y al residuo se añadió hidróxido de sodio acuoso al 35 %, para hacer de este modo la mezcla básica. La mezcla resultante se agitó a 40–50 °C durante 10 minutos, y acetato de etilo se añadió a la mezcla para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo 4 veces. Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (4,56 g).

25

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,44–1,56 (6H, m), 1,63–1,70 (2H, m), 1,83–1,91 (2H, m), 2,91 (2H, s a), 3,40–3,44 (2H, m).
EM (FAB) m/z: 131 (M+H) $^+$.

30

[Ejemplo de referencia 73] Clorhidrato de (1R*, 2R*)-1,2-cicloheptanodiamina



35 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 72 (4,56 g) se disolvió en cloruro de metileno (35 ml), y trietilamina (29 ml) se añadió a la misma, seguido de enfriamiento a –78 °C. A la mezcla se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (8,13 ml), y cloruro de metileno adicional (10 ml) se añadió a la misma. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos y, a continuación, a 0 °C durante 1,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo una materia oleosa. Esta materia oleosa se disolvió en N,N-dimetilformamida (90 ml), y azida de sodio (13,65 g) se añadió a la misma, seguido de agitación a 65 °C durante 18 horas. La mezcla resultante se repartió mediante la adición de dietil éter y agua. La capa de dietil éter se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo una materia oleosa.

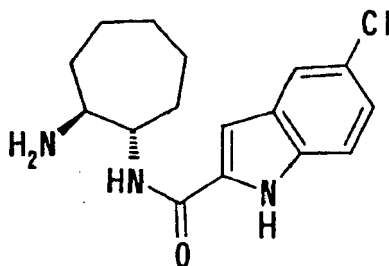
40

45

Esta materia oleosa se disolvió en etanol (70 ml), y paladio al 10 % sobre carbono (contenido en agua de un 50 %, 4 g) se añadió a la misma, seguido de agitación durante 4 días bajo una atmósfera de hidrógeno (3,5 atm). El paladio al 10 % sobre carbono se retiró por filtración, y una disolución de HCl 1 N-etanol (70 ml) se añadió al filtrado. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol. Acetato de etilo se añadió a la disolución, y el disolvente se eliminó por destilación de nuevo a presión reducida. El precipitado resultante se recogió por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (3,57 g).

RMN de ^1H (DMSO) δ : 1,44 (2H, s a), 1,73–1,81 (6H, m), 3,43 (2H, s a), 8,63 (6H, s a)
EM (ESI) m/z: 129 (M+H) $^+$.

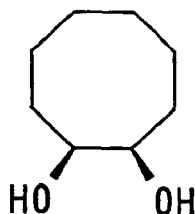
10 [Ejemplo de referencia 74] N-[(1R*, 2R*)-2-aminocicloheptil]-5-cloroindolo-2-carboxamida



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 59, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 73.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,49–1,52 (4H, m), 1,72–1,91 (6H, m), 4,04–4,10 (1H, m), 7,17–7,23 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,96 (2H, s a), 8,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,89 (1H, s a).
EM (ESI) m/z: 306 (M+H) $^+$.

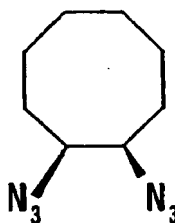
20 [Ejemplo de referencia 75] (1R*, 2S*)-1,2-ciclooctanodiol



25 Cicloocteno (4,41 g) se disolvió en acetonitrilo (45 ml) y agua (15 ml), y a la disolución se añadieron N-metilmorfolina N-óxido (5,15 g), tetróxido de osmio microencapsulado (1 g, un 10 % en contenido de tetróxido de osmio), seguido de agitación a 40–50 °C durante 21 horas. Cualquier osmio microencapsulado insoluble se retiró por filtración, y se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:1), para dar de este modo el compuesto del título (4,97 g).

30 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,48–1,58 (6H, m), 1,64–1,75 (4H, m), 1,86–1,96 (2H, m), 2,28 (2H, d, J = 2,9 Hz), 3,90 (2H, d, J = 8,3 Hz).
EM (FAB) m/z: 145 (M+H) $^+$.

35 [Ejemplo de referencia 76] (1R*, 2S*)-1,2-diazidociclooctano

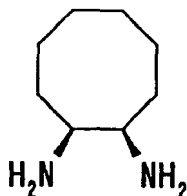


40 Cis-1,2-ciclooctanodiol (4,82 g) se disolvió en cloruro de metileno (60 ml), y trietilamina (27,7 ml) se añadió al mismo. Después de que el recipiente de reacción se purgara con argón, la mezcla de reacción se enfrió a –78 °C, y cloruro de metanosulfonilo (7,7 ml, 100 mmol) se añadió gota a gota a la misma. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora en total y, a continuación, a 0 °C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa orgánica se lavó con agua, ácido clorhídrico acuoso 0,5 N, agua, e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (80 ml), y azida de sodio (13,0 g) se

añadió a lo anterior, seguido de agitación a 65 °C durante 19 horas. La mezcla de reacción se repartió mediante la adición de dietil éter y agua. La capa de dietil éter se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 6:1), para dar de este modo el compuesto del título (4,85 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,49–1,64 (6H, m), 1,67–1,78 (2H, m), 1,81–1,97 (4H, m), 3,74–3,76 (2H, m).

[Ejemplo de referencia 77] Clorhidrato de (1R*, 2S*)-1,2-ciclooctanodiamina

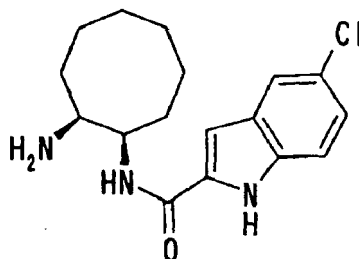


El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 76 (4,85 g) se disolvió en etanol (55 ml), y paladio al 10 % sobre carbono (contenido en agua de un 50 %, 3,0 g) se añadió a lo anterior, seguido de agitación durante 21 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (4,5 atm). El catalizador se retiró por filtración, y al filtrado se añadió a una disolución de HCl 1 N-etanol (50 ml). El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y acetato de etilo se añadió al residuo. El precipitado resultante se recogió por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (4,14 g).

RMN de ^1H (DMSO) δ : 1,51 (6H, s a), 1,69 (2H, s a), 1,79–1,99 (4H, m), 3,68–3,70 (2H, m), 8,66 (6H, s a).

EM (ESI) m/z: 143 (M+H) $^+$.

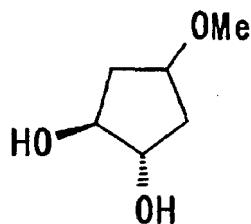
[Ejemplo de referencia 78] N-[(1R*, 2S*)-2-aminociclooctil]-5-cloroindolo-2-carboxamida



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 59, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 77.

EM (ESI) m/z: 320 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 79] (1R*, 2R*)-4-metoxi-1,2-ciclopentanodiol (mezcla de estereoisómeros de posición 4)



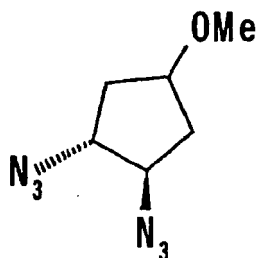
A una disolución de 3-ciclopenten-1-ol (1,68 g) y yoduro de metilo (1,25 ml) en tetrahidrofurano (20 ml), hidruro de sodio al 60 % (800 mg) se añadió en porciones pequeñas con enfriamiento con hielo, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió mediante la adición de agua y dietil éter, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida con enfriamiento con hielo, para dar de este modo 4-metoxi-1-ciclopenteno en bruto.

Al 4-metoxi-1-ciclopenteno que se obtiene de este modo se añadieron ácido fórmico al 88 % (90 ml) y peróxido de hidrógeno al 30 % (3,17 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, e hidróxido de sodio acuoso al 35 % se añadió al residuo, para hacer de este modo la mezcla de reacción básica, seguido de agitación a 50 °C durante 10 minutos. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:19), para dar de este modo el compuesto del título (1,21 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,65–1,85 (2H, m), 2,15–2,30 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,90–4,00 (2H, m), 4,26 (1H, s a).

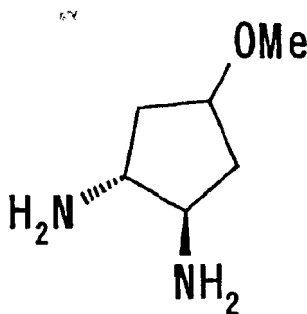
5 [Ejemplo de referencia 80] (1R*, 2R*)–1,2–diazido–4–metoxi–ciclopentano (mezcla de estereoisómeros de posición 4)



10 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 79 (1,21 g) y trietilamina (7,66 ml) se disolvieron en cloruro de metileno (20 ml), y cloruro de metanosulfonilo (2,13 ml) se añadió gota a gota a lo anterior a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 20 minutos. Después de la compleción de la adición, la mezcla de reacción se calentó a $0\text{ }^\circ\text{C}$, y se agitó durante 80 minutos, para dar de este modo (1R*, 2R*)–1,2–bis(metanosulfonilo)–4–metoxi–ciclopentano en bruto. Este producto en bruto se disolvió en N,N–dimetilformamida (20 ml), y azida de sodio (3,57 g) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a $65\text{ }^\circ\text{C}$ durante 22 horas, y azida de sodio adicional (3,57 g) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 días. Después de que la mezcla de reacción se dejara enfriar, la mezcla se repartió mediante la adición de agua y dietil éter, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2:1), para dar de este modo el compuesto del título (584 mg).

15 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,65–1,80 (2H, m), 2,05–2,18 (1H, m), 2,25–2,40 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,55–3,65 (1H, m), 3,75–3,90 (2H, m).

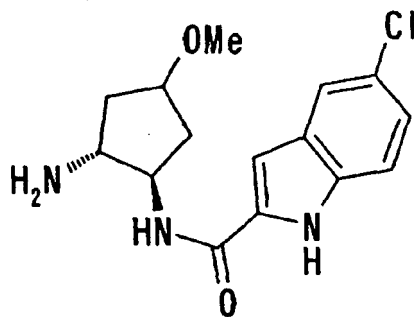
25 [Ejemplo de referencia 81] Clorhidrato de (1R*, 2R*)–4–metoxi–1,2–ciclopentanodiamina (mezcla de estereoisómeros de posición 4)



30 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 80 (584 mg) se disolvió en etanol, y paladio al 10 % sobre carbono (321 mg) se añadió a lo anterior. La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente y a presión atmosférica durante 2 días. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró. Al residuo se añadieron a una disolución de HCl 1 N–etanol y acetato de etilo, y la mezcla se concentró, para dar de este modo el compuesto del título (488 mg).

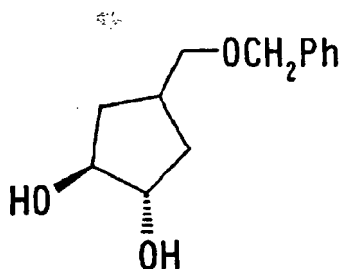
35 EM (ESI) m/z: 261 (2M+H)⁺.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,72–1,83 (1H, m), 1,91–2,03 (1H, m), 2,07–2,18 (1H, m), 2,37–2,50 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,55–3,75 (2H, a), 3,85–3,95 (1H, m), 8,60–8,90 (6H, a).

40 [Ejemplo de referencia 82] N–(1R*, 2R*)–2–amino–4–metoxi–ciclopentil]–5–cloroindolo–2–carboxamida (mezcla de estereoisómeros de posición 4)



El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 81 (470 mg) se suspendió en N,N-dimetilformamida (5 ml), y a la suspensión se añadieron trietilamina (0,966 ml) y éster p-nitrofenílico del ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico (805 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se repartió mediante la adición de cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:9), para dar de este modo el compuesto del título (268 mg).

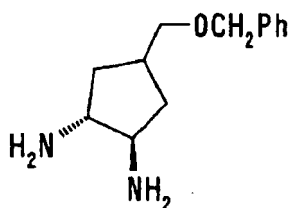
[Ejemplo de referencia 83] (1R*, 2R*)-4-[(benciloxi)metil]-1,2-ciclopentanodiol (mezcla de estereoisómeros de posición 4)



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 79, 4-hidroximetil-1-ciclopenteno (J. Heterocicl. Chem., vol. 26, pág. 451 (1989)) se benciló con bromuro de bencilo, y el compuesto bencilado se hizo reaccionar con ácido fórmico-peróxido de hidrógeno, para dar de este modo el compuesto del título.

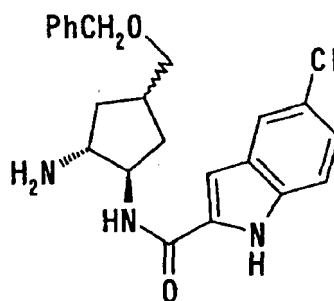
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44–1,52 (1H, m), 1,77–1,85 (1H, m), 1,89–1,97 (1H, m), 2,25–2,35 (1H, m), 2,46–2,58 (1H, m), 3,40–3,50 (2H, m), 3,89 (1H, s a), 4,08 (1H, s a), 4,54 (2H, s), 7,27–7,39 (5H, m).
EM (FAB) m/z: 223 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 84] (1R*, 2R*)-4-[(benciloxi)metil]-1,2-ciclopentanodiamina (mezcla de estereoisómeros de posición 4)



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 80, (1R*, 2R*)-4-benciloximetil-1,2-diazidociclopentano se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 83. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional, y de una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 81, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se describe anteriormente.

[Ejemplo de referencia 85] N-{(1R*, 2R*)-2-amino-4-[(benciloxi)metil]-ciclopentil}-5-cloroindolo-2-carboxamida (mezcla de estereoisómeros de posición 4)

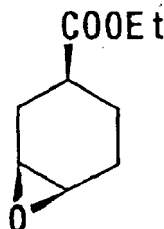


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 59, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 84.

- 5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,07–1,15 (0,5H, m), 1,26–1,35 (0,5H, m), 1,47–1,55 (0,5H, m), 1,61–1,79 (1H, m), 1,83–1,92 (0,5H, m), 1,99–2,10 (0,5H, m), 2,12–2,20 (0,5H, m), 2,27–2,40 (1H, m), 3,10–3,20 (1H, m), 3,33–3,39 (2H, m), 3,81–3,92 (1H, m), 4,48 (2H, s), 7,13–7,20 (2H, m), 7,22–7,39 (5H, m), 7,43 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,34 (1H, t, $J = 7,1$ Hz).
EM (FAB) m/z : 398 (M+H)*.

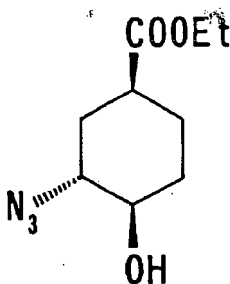
10

[Ejemplo de referencia 86] Éster etílico del ácido (1R*, 3R*, 6S*)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico



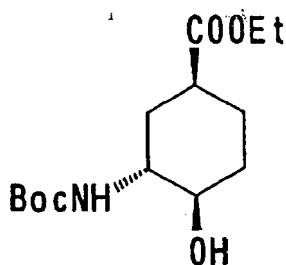
- 15 (1R*, 4R*, 5R*)-4-yodo-6-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (J. Org. Chem., vol. 61, pág. 8687 (1996)) (14,3 g) se disolvió en etanol (130 ml), e hidróxido de sodio acuoso 2 N (34,5 ml) se añadió a la disolución con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno, y el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por
20 cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 83:17), para dar de este modo el compuesto del título (6,54 g).
RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,25 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,50–1,70 (2H, m), 1,71–1,82 (1H, m), 2,08–2,28 (4H, m), 3,16 (2H, s), 4,12 (2H, c, $J = 7,1$ Hz).

- 25 [Ejemplo de referencia 87] Éster etílico del ácido (1R*, 3S*, 4S*)-3-azido-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico



- 30 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 86 (13,6 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 ml), y a la disolución se añadieron de forma secuencial cloruro de amonio (6,45 g) y azida de sodio (7,8 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 75 °C durante 12 horas. La mezcla resultante se concentró hasta aproximadamente un tercio de su volumen original, y la mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo, seguido de agitación durante 3 minutos. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por
35 cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:4), para dar de este modo el compuesto del título (15,8 g).
RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,28 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,37–1,67 (2H, m), 1,86–1,95 (1H, m), 2,04–2,18 (2H, m), 2,32–2,43 (1H, m), 2,68–2,78 (1H, m), 3,40–3,60 (2H, m), 4,17 (2H, c, $J = 7,1$ Hz).

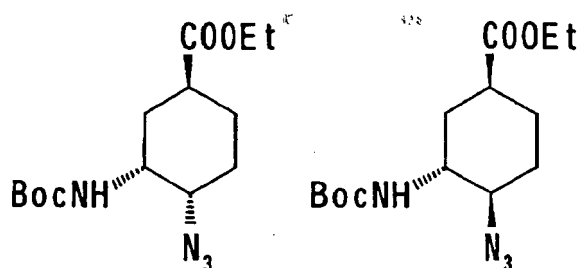
[Ejemplo de referencia 88] Éster etílico del ácido (1R*, 3S*, 4S*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico



5 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 87 (100 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (133 mg) se disolvieron en acetato de etilo (12 ml), y una cantidad catalítica de paladio al 10 % sobre carbono se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas bajo flujo de hidrógeno. Después de que se retirara cualquier materia insoluble por filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3:1), para dar de este modo el compuesto del título (145 mg).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45 (9H, s), 1,38–1,57 (2H, m), 1,86–1,95 (1H, m), 2,05–2,17 (1H, m), 2,29–2,39 (2H, m), 2,61–2,68 (1H, m), 3,25–3,66 (3H, m), 4,17 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,53 (1H, s a).

15 [Ejemplo de referencia 89] Éster etílico del ácido (1R*, 3S*, 4R*)-4-azido-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico y éster etílico del ácido (1R*, 3S*, 4S*)-4-azido-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico



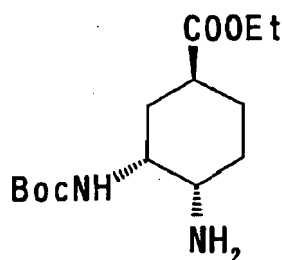
20 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 88 (16 g) y trietilamina (38 ml) se disolvieron en cloruro de metileno (150 ml), y después la disolución se enfrió a -78°C , cloruro de metanosulfonyl (13 ml) se añadió gota a gota a la misma a la misma temperatura, seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla resultante se calentó a 0°C , y se agitó durante 30 minutos y, a continuación, a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla que se obtiene de este modo se añadió HCl 0,1 N, y la mezcla se diluyó con cloruro de metileno. La capa orgánica se separó y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el éster etílico del ácido (1R*, 3S*, 4S*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(metilsulfonyl)-oxi]-ciclohexanocarboxílico en bruto.

30 El producto que se obtiene de este modo se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 ml), y azida de sodio (18 g) se añadió a lo anterior a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 75°C , y se agitó durante 12 horas. La mezcla resultante se concentró hasta aproximadamente un tercio de su volumen original, y la mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo, seguido de agitación durante 3 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:4), para dar de este modo el isómero (1R*, 3S*, 4R*) (6,74 g) y el isómero (1R*, 3S*, 4S*) (1,32 g) del compuesto del título.

40 Isómero (1R*, 3S*, 4R*):
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45 (9H, s), 1,38–2,33 (6H, m), 2,57–2,68 (1H, m), 3,77–4,20 (4H, m), 4,63 (1H, s a).

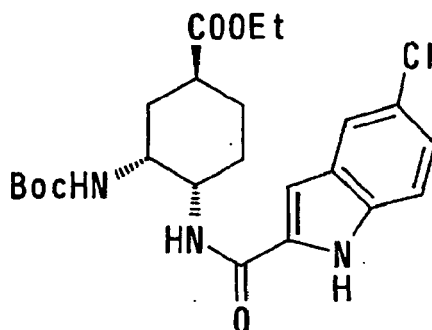
Isómero (1R*, 3S*, 4S*):
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (9H, s), 1,53–2,30 (6H, m), 2,50–2,65 (1H, m), 3,42–3,72 (2H, m), 4,15 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,67 (1H, s a).

45 [Ejemplo de referencia 90] Éster etílico del ácido (1R*, 3S*, 4R*)-4-amino-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico



5 El éster etílico del ácido (1R*, 3S*, 4R*)-4-Azido-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico (5,4 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 89 se disolvió en una mezcla de disolventes de etanol (10 ml) y acetato de etilo (10 ml), y una cantidad catalítica de paladio al 10 % sobre carbono se añadió a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas bajo flujo de hidrógeno. Después de que se retirara cualquier materia insoluble por filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (4,7 g).

10 [Ejemplo de referencia 91] Éster etílico del ácido (1R*, 3S*, 4R*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico



15 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 90 (4,62 g) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), y a la disolución se añadieron ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (3,63 g), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (2,43 g), y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,45 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 12 horas. A la mezcla de reacción se añadió HCl acuoso 0,1 N, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 2:3), para dar de este modo el compuesto del título (5,3 g).
 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,43 (9H, s), 1,35–2,46 (7H, m), 3,91–4,02 (1H, m), 4,10–4,22 (2H, m), 4,79 (1H, s a), 6,79 (1H, s), 7,18–7,40 (2H, m), 7,59 (1H, s), 8,00 (1H, s a), 9,13 (1H, s a).

25 [Ejemplo de referencia 92] Éster etílico del ácido (1S, 3S, 6R)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico

(1S, 4S, 5S)-4-yodo-6-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (J. Org. Chem., vol. 61, pág. 8687 (1996)) (89,3 g) se suspendió en etanol (810 ml), e hidróxido de sodio acuoso 2 N (213 ml) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se añadió agua al residuo. La mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con cloruro de metileno, y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 17:3), para dar de este modo el compuesto del título (41,3 g).
 30 [α]_D²⁵ = -58° (c = 1,0, cloroformo).

[Ejemplo de referencia 93] Éster etílico del ácido (1S, 3R, 4R)-3-azido-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico

40 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 92 (41 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (300 ml), y a la disolución se añadieron de forma secuencial cloruro de amonio (19,3 g) y azida de sodio (23,5 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 76 °C durante 13 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se combinó con la materia sólida que se obtiene a partir de la filtración que se describe anteriormente, y la mezcla que se obtiene de este modo se disolvió en agua. La disolución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (51,5 g).
 45 [α]_D²⁵ = +8° (c = 1,0, cloroformo)

[Ejemplo de referencia 94] Éster etílico del ácido (1S, 3R, 4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico

5 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 93 (51,2 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (68,1 g) se disolvieron en acetato de etilo (1.000 ml), y paladio al 5 % sobre carbono (5,0 g) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche bajo hidrógeno a una presión de 7 kg/cm². Después de que cualquier materia insoluble se retirara por filtración, el disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4:1 → 3:1), seguido de precipitación mediante la adición de hexano, para dar de este modo el compuesto del título (46,9 g).

10 $[\alpha]_{D}^{25} = +25^{\circ}$ (c = 1,0, cloroformo).

[Ejemplo de referencia 95] Éster etílico del ácido (1S, 3R, 4S)-4-azido-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico y éster etílico del ácido (1S, 3R, 4R)-4-azido-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico

15 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 94 (53,5 g) y trietilamina (130 ml) se disolvieron en cloruro de metileno (500 ml), y cloruro de metanosulfonilo (42 ml) se añadió gota a gota a lo anterior de -10 a -15 °C durante 20 minutos, seguido de agitación a la misma temperatura durante 20 minutos, y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y HCl 0,5 N (800 ml) se añadió gota a gota a la misma, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el éster etílico del ácido (1S, 3R, 4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(metilsulfonil)-oxi]-ciclohexanocarboxílico en bruto.

25 El producto en bruto se disolvió en N,N-dimetilformamida (335 ml), y azida de sodio (60,5 g) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a de 67 a 75 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró, para evaporar de este modo 250 ml del disolvente. El residuo se combinó con la materia sólida recogida mediante la filtración que se describe anteriormente, y la mezcla que se obtiene de este modo se disolvió en agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:4), para dar de este modo el isómero (1S, 3R, 4S) (18,4 g) del compuesto del título y el isómero (1S, 3R, 4R) (3,3 g) del compuesto del título.

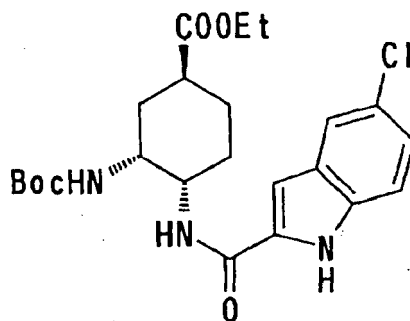
Isómero (1S, 3R, 4S): $[\alpha]_{D}^{25} = +62^{\circ}$ (c = 1,0, cloroformo).

Isómero (1S, 3R, 4R): $[\alpha]_{D}^{25} = -19^{\circ}$ (c = 1,0, cloroformo).

35 [Ejemplo de referencia 96] Éster etílico del ácido (1S, 3R, 4S)-4-amino-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico

40 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 95 (4,0 g) se disolvió en una mezcla de disolventes de etanol (150 ml) y acetato de etilo (150 ml), y paladio al 5 % sobre carbono (0,5 g) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (5 kg/cm²). Después de que cualquier materia insoluble se retirara por filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (4,2 g).

45 [Ejemplo de referencia 97] Éster etílico del ácido (1S, 3R, 4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico



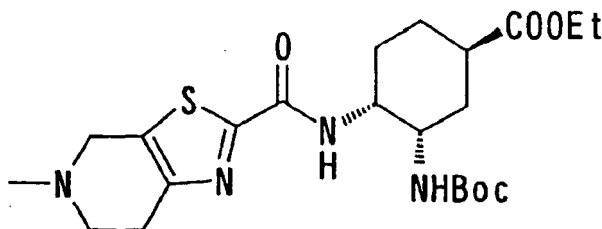
50 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 96 (4,2 g) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), y a la disolución se añadieron ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (3,33 g), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (2,52 g), y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,15 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 12 horas. A la mezcla de reacción se añadió HCl acuoso 0,1 N, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se

55

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:1), para dar de este modo el compuesto del título (4,36 g).

$[\alpha]_D = -27^\circ$ (c = 1,0, cloroformo).

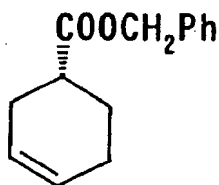
- 5 [Ejemplo de referencia 98] Éster etílico del ácido (1R*, 3S*, 4R*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico



- 10 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 91, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 90 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10.

[Ejemplo de referencia 99] Éster bencílico del ácido 3-ciclohexeno-1-carboxílico

15



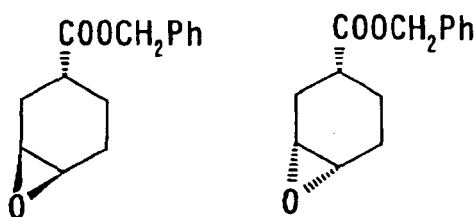
Ácido (±)-3-ciclohexeno-1-carboxílico (50 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (550 ml), y a la disolución se añadieron trietilamina (170 ml) y bromuro de bencilo (61 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla resultante, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3:1), para dar de este modo el compuesto del título (70,8 g).

20

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,66–1,76 (1H, m), 2,00–2,13 (3H, m), 2,27–2,29 (2H, m), 2,58–2,65 (1H, m), 5,13 (2H, s), 5,66 (2H, s a), 7,29–7,38 (5H, m).

25

[Ejemplo de referencia 100] Éster bencílico del ácido (1R*, 3S*, 6S*)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico



30

El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 99 (40 g) se disolvió en cloruro de metileno (500 ml), y ácido m-cloroperbenzoico (86 g) se añadió a lo anterior con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 2 horas. A la mezcla resultante se añadió tiosulfato de sodio acuoso al 10 %, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:9), para dar de este modo el compuesto del título (23,4 g) y éster bencílico del ácido (1R*, 3R*, 6S*)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico (12,1 g).

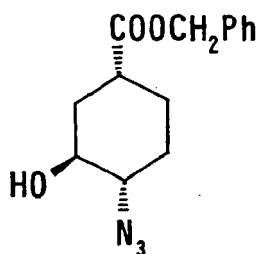
35

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,39–1,49 (1H, m), 1,75–1,82 (1H, m), 1,90–2,04 (3H, m), 2,30 (1H, dd, J = 14,9, 4,9 Hz), 2,54–2,61 (1H, m), 3,12–3,14 (1H, m), 3,22–3,24 (1H, m), 5,12 (2H, s), 7,30–7,39 (5H, m).

40

EM (FAB) m/z: 233 (M+H) $^+$.

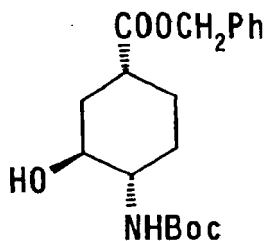
[Ejemplo de referencia 101] Éster bencílico del ácido (1R*, 3S*, 4S*)-4-azido-3-hidroxi-ciclohexanocarboxílico



El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 100 (52,3 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1.000 ml), y a la disolución se añadieron cloruro de amonio (21,9 g) y azida de sodio (18,1 g), seguido de agitación a 70 °C durante 24 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se añadió agua al residuo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (61,8 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,51–1,66 (2H, m), 1,91–1,98 (1H, m), 2,07–2,10 (1H, m), 2,27–2,32 (1H, m), 2,51–2,52 (1H, m), 2,81–2,86 (1H, m), 3,30–3,36 (1H, m), 3,70–3,75 (1H, m), 5,13 (2H, s), 7,30–7,39 (5H, m).

[Ejemplo de referencia 102] Éster bencílico del ácido (1R*, 3S*, 4S*)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxi-ciclohexanocarboxílico

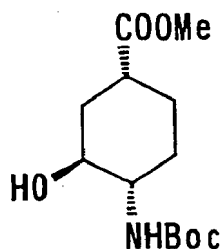


El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 101 (5,27 g) se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml), y trifenilfosfina (5,53 g) y agua (0,55 ml) se añadieron a la disolución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,82 g), y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2:1), para dar de este modo el compuesto del título (6,22 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,59–1,66 (2H, m), 1,88–2,00 (2H, m), 2,29–2,32 (1H, m), 2,80–2,85 (1H, m), 3,02 (1H, s a), 3,42 (1H, s a), 3,59–3,65 (1H, m), 4,56 (1H, s a), 5,12 (2H, c, J = 12,5 Hz), 7,30–7,38 (5H, m).

EM (FAB) m/z: 350 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 103] Éster metílico del ácido (1R*, 3S*, 4S*)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxi-ciclohexanocarboxílico



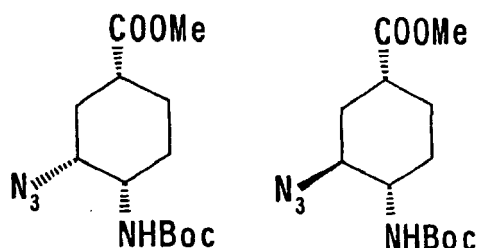
El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 102 (2,54 g) se disolvió en acetato de etilo (15 ml), y una cantidad catalítica de paladio al 10 % sobre carbono se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas bajo flujo de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida, para dar de este modo el ácido (1R*, 3S*, 4S*)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxi-ciclohexanocarboxílico en forma de una materia oleosa incolora. Esta materia oleosa se disolvió en una mezcla de disolventes de metanol (8 ml) y tolueno (15 ml), y una disolución 2 N de trimetilsilildiazometano en hexano (10 ml) se añadió a la disolución con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:1), para dar de este modo el compuesto del título (1,82 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,36–2,32 (7H, m), 2,74–2,82 (1H, m), 3,04 (1H, s a), 3,33–3,47 (1H, m), 3,55–3,65 (1H, m), 3,68 (3H, s), 4,56 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 274 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 104] Éster metílico del ácido (1R*, 3R*, 4S*)-3-azido-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico y éster metílico del ácido (1R*, 3S*, 4S*)-3-azido-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico

5



El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 103 (1,81 g) se disolvió en cloruro de metileno (36 ml), y a la disolución se añadieron trietilamina (4,6 ml) y cloruro de metanosulfonilo (1,63 ml) a -78 °C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C, y se agitó adicionalmente durante 30 minutos más. A la mezcla resultante se añadió HCl 1 N, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el éster metílico del ácido (1R*, 3S*, 4S*)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[(metilsulfonil)-oxi]-ciclohexanocarboxílico en bruto.

15

Este producto en bruto se disolvió en N,N-dimetilformamida (23 ml), y azida de sodio (1,29 g) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a 70 °C durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 3:17), para dar de este modo el éster metílico del ácido (1R*, 3S*, 4S*)-3-azido-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico (85 mg) y éster metílico del ácido (1R*, 3R*, 4S*)-3-azido-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico (590 mg).

20

Isómero (1R*, 3R*, 4S*):

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,35-2,35 (7H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,67-3,84 (2H, m), 4,70 (1H, s a).

25

EM (FAB) m/z: 299 (M+H)⁺.

Isómero (1R*, 3S*, 4S*):

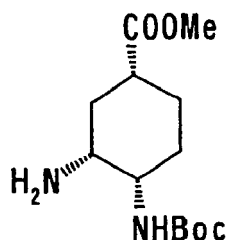
RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,56-2,25 (7H, m), 2,68-2,80 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,48-3,68 (2H, m), 4,56 (1H, s a).

30

EM (FAB) m/z: 299 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 105] Éster metílico del ácido (1R*, 3R*, 4S*)-3-amino-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico

35

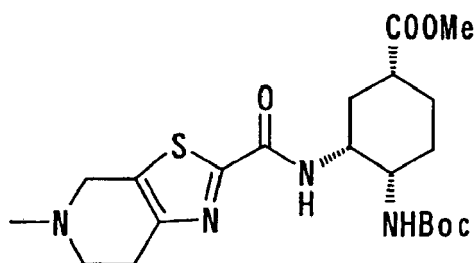


El compuesto (1R*, 3R*, 4S*) (230 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 104 se disolvió en acetato de etilo (8 ml), y una cantidad catalítica de paladio al 10 % sobre carbono se añadió a lo anterior, seguido de agitación durante 20 horas bajo flujo de hidrógeno. Cualquier materia insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (220 mg).

40

[Ejemplo de referencia 106] Éster metílico del ácido (1R*, 3R*, 4S*)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico

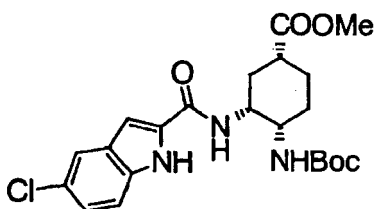
45



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 91, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 105 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,53–1,95 (5H, m), 2,17–2,24 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,50–2,53 (1H, m), 2,80–2,96 (4H, m), 3,67 (3H, s), 3,69–3,74 (1H, m), 4,10 (2H, s a), 4,88 (1H, s a).
EM (FAB) m/z: 453 (M+H) $^+$.

- 10 [Ejemplo de referencia 107] Éster metílico del ácido (1R*, 3R*, 4S*)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico



- 15 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 91, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 105.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,33 (9H, s), 1,42–2,47 (6H, m), 2,78–2,88 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,86–4,15 (2H, m), 4,65–4,75 (1H, m), 6,86 (1H, s a), 7,18–7,38 (2H, m), 7,57–7,61 (1H, m), 8,32 (1H, s a).
EM (ESI) m/z: 450 (M+H) $^+$.

- 20 [Ejemplo de referencia 108] Éster bencílico del ácido (1S, 3R, 6R)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico

1) De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 99, éster bencílico del ácido (1R)-3-ciclohexeno-1-carboxílico se preparó a partir de ácido (1R)-3-ciclohexeno-1-carboxílico (J. Am. Chem. Soc. vol. 100, pág. 5199 (1978)).

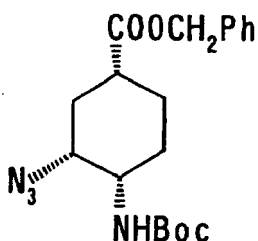
2) De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 100, el compuesto del título se preparó a partir del producto que se obtiene de este modo.
EM (FAB) m/z: 233 (M+H) $^+$.

- 30 [Ejemplo de referencia 109] Éster bencílico del ácido (1R, 3S, 4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxi-ciclohexanocarboxílico

1) De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 101, éster bencílico del ácido (1R, 3S, 4S)-4-azido-3-hidroxi-ciclohexanocarboxílico se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 108.

2) De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 102, el compuesto del título se preparó a partir del producto que se obtiene de este modo.
EM (FAB) m/z: 350 (M+H) $^+$.

- 40 [Ejemplo de referencia 110] Éster bencílico del ácido (1R, 3R, 4S)-3-azido-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico

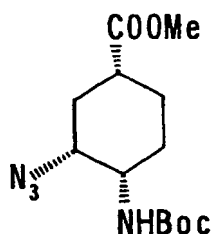


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 104, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 109.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,52–1,66 (2H, m), 1,83–2,01 (3H, m), 2,20–2,28 (1H, m), 2,51–2,54 (1H, m), 3,77 (2H, s a), 4,70 (1H, s a), 5,15 (2H, ABc, $J = 12,2$ Hz), 7,33–7,38 (5H, m).

5 EM (FAB) m/z : 375 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 111] Éster metílico del ácido (1R, 3R, 4S)–3–azido–4–[(terc–butoxicarbonil)amino]–ciclohexanocarboxílico



10

El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 110 (3,5 g) se disolvió en tetrahidrofurano (130 ml) y agua (16 ml), e hidróxido de litio (291 mg) se añadió a la disolución con enfriamiento con hielo. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente, y se agitó durante 20 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:20), para dar de este modo el ácido (1R, 3R, 4S)–3–azido–4–[(terc–butoxicarbonil)amino]–ciclohexanocarboxílico (3,34 g) como una materia oleosa de color amarillo pálido. Esta materia oleosa se disolvió en metanol (18 ml) y tolueno (64 ml), y a la disolución se añadió una disolución 2 M de trimetilsilildiazometano en hexano (6,1 ml) con enfriamiento con hielo. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:4), para dar de este modo el compuesto del título (3,35 g).

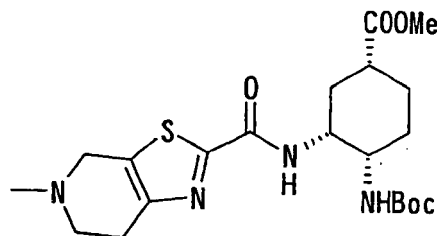
15

20

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,57–1,63 (2H, m), 1,82–1,85 (1H, m), 1,95–1,99 (2H, m), 2,20–2,28 (1H, m), 2,48–2,51 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,78 (2H, s a), 4,70–4,72 (1H, m).

25 EM (FAB) m/z : 299 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 112] Éster metílico del ácido (1R, 3R, 4S)–4–[(terc–butoxicarbonil)amino]–3–{[(5–metil–4,5,6,7–tetrahidrotiazolo–[5,4–c]–piridin–2–il)–carbonil]–amino}–ciclohexanocarboxílico



30

1) De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 105, éster metílico del ácido (1R, 3R, 4S)–3–amino–4–[(terc–butoxicarbonil)amino]–ciclohexanocarboxílico se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 111.

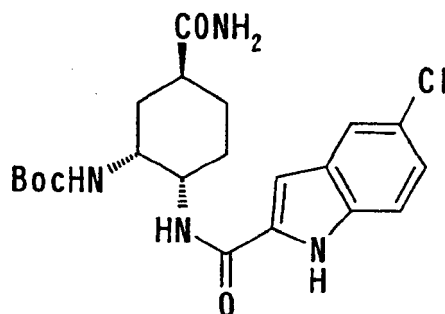
35

2) De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 106, el compuesto del título se preparó a partir del producto que se obtiene de este modo y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10.

EM (FAB) m/z : 453 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

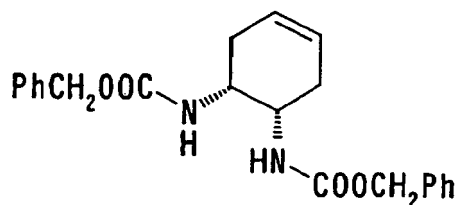
[Ejemplo de referencia 113] Éster terc–butílico del ácido (1R*, 2S*, 5S*)–5–aminocarbonil–2–{[(5–cloroindol–2–il)–carbonil]–amino}–ciclohexilcarbámico



El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 91 (590 mg) se disolvió en una mezcla de disolventes de etanol (3 ml) y tetrahidrofurano (6 ml), e hidróxido de sodio acuoso 1 N (2,5 ml) se añadió a la misma a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 12 horas. El disolvente se eliminó por destilación, para dar de este modo la sal de sodio del ácido (1R*, 3S*, 4R*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico. Este compuesto se suspendió en N,N-dimetilformamida (4 ml), y a la suspensión se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (654 mg) e hidrogenocarbonato de amonio (1 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 18 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se añadió agua al mismo. La mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 47:3), para dar de este modo el compuesto del título (82 mg).

EM (ESI) m/z: 435 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 114] Éster bencilico del ácido (1R, 6S)-6-[[benciloxi]-carbonil]-amino]-3-ciclohexen-1-icarbámico

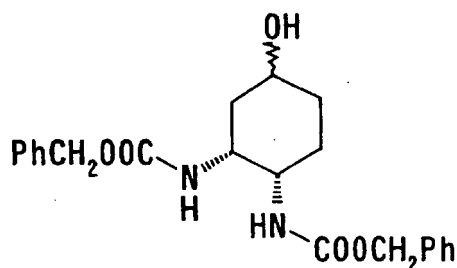


Clorhidrato de 4-ciclohexeno-1,2-diamina (4,0 g) se disolvió en una mezcla de disolventes de agua (20 ml) y acetonitrilo (20 ml), y a la disolución se añadieron cloroformiato de bencilo (7,66 ml) y carbonato de potasio (14,9 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno), para dar de este modo el compuesto del título (8,22 g).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,03 (2H, m), 2,53 (2H, d, J = 17,1 Hz), 3,77 (2H, m), 5,03 (2H, c, J = 12,3 Hz), 5,09 (2H, c, J = 12,3 Hz), 5,59 (2H, s), 7,32 (10H, m).

EM (ESI) m/z: 381 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 115] Éster bencilico del ácido (1R*, 2S*)-2-[[benciloxi]-carbonil]-amino]-5-hidroxi-ciclohexilcarbámico



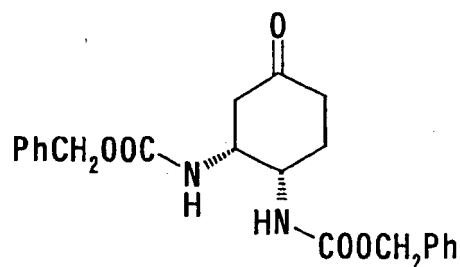
El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 114 (10 g) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (70 ml), y complejo de borano-sulfuro de dimetilo (7,4 ml) se añadió a lo anterior a 0 °C. La mezcla que se obtiene de este modo se calentó de forma gradual a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 14 horas, y se añadió hielo a la mezcla de reacción, para descomponer de este modo el borano en exceso. A la mezcla resultante se añadieron hidróxido de sodio acuoso 1 N (80 ml) y peróxido de hidrógeno al 30 % (80 ml), y la mezcla que se obtiene de este

modo se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 2:1), para dar de este modo el compuesto del título (9,2 g).

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,98 (1H, m), 2,08 (1H, m), 2,30 (1H, m), 3,43 (2H, m), 3,73 (1H, m), 5,06 (6H, m), 7,32 (10H, s).

EM (ESI) m/z: 399 (M+H) $^+$.

10 [Ejemplo de referencia 116] Éster bencílico del ácido (1R*, 2S*)-2-[[benciloxi-carbonil]-amino]-5-oxociclohexilcarbámico

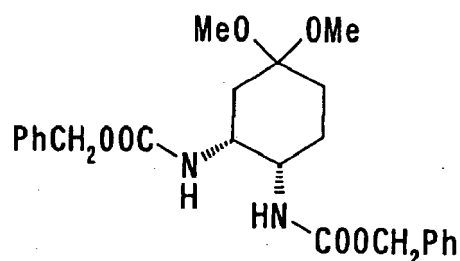


15 Sulfóxido de dimetilo (8,2 ml) se añadió a una disolución de cloruro de oxalilo (9,9 ml) en cloruro de metileno (90 ml) a la vez que se agitaba a -60 °C. Posteriormente, una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 115 (9,2 g) en tetrahidrofurano (90 ml) se añadió a la misma, todo de una sola vez. Después de 1 hora, la mezcla resultante se calentó a -40 °C, y trietilamina (26 ml) se añadió a la misma, todo de una sola vez. La mezcla que se obtiene de este modo se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:1), para dar de este modo el compuesto del título (8,0 g).

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,27–2,43 (4H, m), 2,78 (1H, dd, J = 14,4, 3,9 Hz), 3,86 (2H, m), 5,08 (4H, m), 5,22 (2H, m), 7,32 (10H, m).

25 EM (ESI) m/z: 397 (M+H) $^+$.

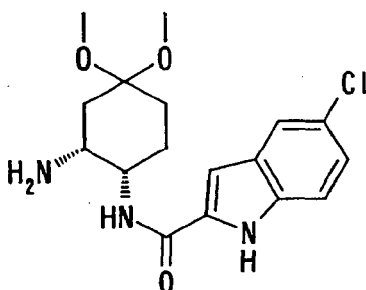
[Ejemplo de referencia 117] Éster bencílico del ácido (1R*, 2S*)-2-[[benciloxi-carbonil]-amino]-5,5-dimetoxi-ciclohexilcarbámico



30 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 116 (3,89 g) se disolvió en una mezcla de disolventes de metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (15 ml), y a la disolución se añadieron 2,2-dimetoxipropano (10,7 ml) y ácido p-toluenosulfónico (187 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución se concentró, e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la misma, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:2), para dar de este modo el compuesto del título (3,54 g).

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30–1,41 (4H, m), 1,93 (1H, m), 2,38 (1H, m), 3,19 (6H, s), 3,46 (1H, m), 3,59 (1H, m), 5,03 (2H, c, J = 12,5 Hz), 5,09 (2H, c, J = 12,5 Hz), 7,32 (10H, s).

40 [Ejemplo de referencia 118] N-[(1R*, 2S*)-2-amino-4,4-dimetoxi-ciclohexil]-5-cloroindolo-2-carboxamida y N-[(1R*, 2S*)-2-amino-5,5-dimetoxi-ciclohexil]-5-cloroindolo-2-carboxamida



El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 117 (1,45 g) se disolvió en metanol (12 ml), y paladio al 10 % sobre carbono (290 mg) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Paladio al 10 % sobre carbono adicional (290 mg) y metanol (10 ml) se añadieron a lo anterior, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), y a la disolución se añadieron ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico (320 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (377 mg), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (301 mg), y N-metilmorfolina (360 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 93:7), para aislar de este modo N-[(1R*, 2S*)-2-amino-4,4-dimetoxi-ciclohexil]-5-cloroindolo-2-carboxamida (o N-[(1R*, 2S*)-2-amino-5,5-dimetoxi-ciclohexil]-5-cloroindolo-2-carboxamida) (98 mg) y N-[(1R*, 2S*)-2-amino-5,5-dimetoxi-ciclohexil]-5-cloroindolo-2-carboxamida (o N-[(1R*, 2S*)-2-amino-4,4-dimetoxi-ciclohexil]-5-cloroindolo-2-carboxamida) (105 mg).

N-[(1R*, 2S*)-2-amino-4,4-dimetoxi-ciclohexil]-5-cloroindolo-2-carboxamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45–1,50 (2H, m), 2,06–2,10 (2H, m), 2,34 (1H, d, J = 13,1 Hz), 2,78 (1H, dt, J = 2,9, 13,1 Hz), 3,18 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,75–3,77 (1H, m), 6,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,79 (1H, s), 7,23 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,53 (1H, s a).

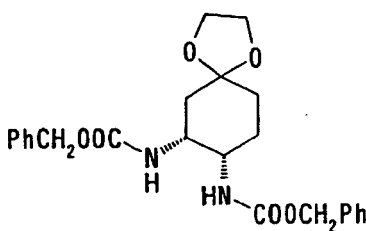
EM (ESI) m/z: 352 (M+H) $^+$.

N-[(1R*, 2S*)-2-amino-5,5-dimetoxi-ciclohexil]-5-cloroindolo-2-carboxamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,83–1,87 (1H, m), 1,97–2,01 (1H, m), 2,39 (1H, a, J = 13,2 Hz), 2. = 86–2,90 (1H, m), 3,22–3,28 (10H, m), 4,00–4,02 (1H, m), 6,77 (1H, s), 7,23 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, s), 9,49 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 352 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 119] Éster bencílico del ácido (7R*, 8S*)-7-[[[(benciloxi)-carbonil]-amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilcarbámico

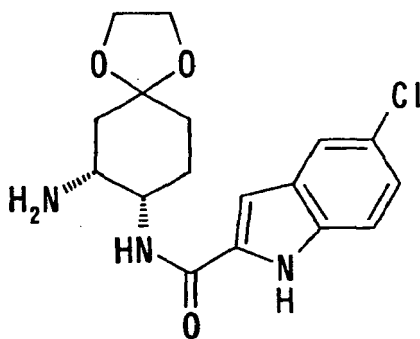


El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 116 (4,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (30 ml), y a la disolución se añadieron etilenglicol (5,6 ml) y ácido p-toluenosulfónico (192 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:1), para dar de este modo el compuesto del título (4,23 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,65–1,71 (4H, m), 2,00 (1H, m), 2,11 (1H, m), 3,49 (1H, m), 3,73 (1H, m), 3,93 (4H, s), 5,03 (2H, c, J = 12,2 Hz), 5,08 (2H, c, J = 12,2 Hz), 7,32 (10H, s).

EM (ESI) m/z: 441 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 120] N-[(7R*, 8S*)-7-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]-5-cloroindolo-2-carboxamida y N-[(7R*, 8S*)-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]-5-cloroindolo-2-carboxamida



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 118, N-[(7R*, 8S*)-7-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl]-5-cloroindolo-2-carboxamida (o N-[(7R*, 8S*)-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-yl]-5-cloroindolo-2-carboxamida) y N-[(7R*, 8S*)-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-yl]-5-cloroindolo-2-carboxamida (o N-[(7R*, 8S*)-7-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl]-5-cloroindolo-2-carboxamida) se prepararon a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 119.

N-[(7R*, 8S*)-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-yl]-5-cloroindolo-2-carboxamida (o N-[(7R*, 8S*)-7-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl]-5-cloroindolo-2-carboxamida):

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,68–1,81 (4H, m), 2,11 (2H, m), 2,87 (1H, td, J = 3,9, 11,2 Hz), 3,77 (1H, m), 3,97 (4H, s), 6,27 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,80 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,61 (1H, s), 9,47 (s a, 1H).

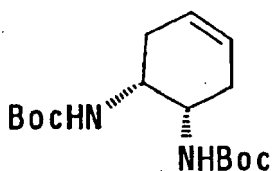
EM (ESI) m/z: 350 (M+H) $^+$.

N-[(7R*, 8S*)-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-yl]-5-cloroindolo-2-carboxamida (o N-[(7R*, 8S*)-7-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl]-5-cloroindolo-2-carboxamida):

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,65 (2H, m), 1,88 (1H, m), 1,96 (1H, m), 2,31 (1H, dd, J = 12,9, 3,2 Hz), 2,96 (1H, m), 3,98 (1H, m), 4,02 (4H, s), 4,12 (1H, m), 6,77 (1H, s), 7,06 (1H, s a), 7,23 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,49 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 350 (M+H) $^+$.

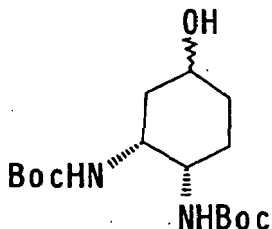
[Ejemplo de referencia 121] Éster terc-butilico del ácido (1R, 6S)-6-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-ciclohexen-1-ilcarbámico



Clorhidrato de cis-4-ciclohexeno-1,2-diamina (4,0 g) se disolvió en agua (40 ml) y acetonitrilo (40 ml), y a la disolución se añadieron di-terc-butoxicarbonato (11,8 g) y trietilamina (12 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:4), para dar de este modo el compuesto del título (6,12 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (18H, s), 1,98 (2H, dd, J = 9,3, 15,9 Hz), 2,48 (2H, d a, J = 15,9 Hz), 3,66 (2H, s a), 4,88 (2H, s a), 5,58 (2H, d, J = 2,7 Hz).

[Ejemplo de referencia 122] Éster terc-butilico del ácido (1R*, 2S*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-hidroxi-ciclohexilcarbámico (mezcla estereoisomérica)

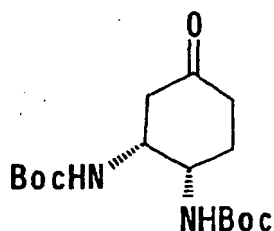


El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 121 (6,1 g) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (40 ml), y complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2,22 ml) se añadió a la disolución con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se calentó de forma gradual a temperatura ambiente a la vez que se agitaba durante 16 horas. Se añadió hielo a la mezcla de reacción, y a la mezcla se añadieron hidróxido de sodio acuoso 1 N y peróxido de

hidrógeno al 30 % (50 ml). La mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:2 → 2:1), para dar de este modo el compuesto del título (6,1 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,42 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,83–1,67 (5H, m), 2,15 (1H, m), 2,22 (1H, s), 3,34 (1H, m), 3,78 (1H, m), 4,15 (1H, s), 4,98 (1H, c, J = 9,0 Hz), 5,02 (1H, c, J = 9,0 Hz).
EM (ESI) m/z: 331 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

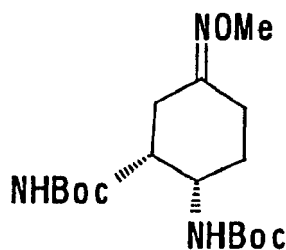
10 [Ejemplo de referencia 123] Éster terc-butílico del ácido (1R*, 2S*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-oxociclohexilcarbámico



15 Cloruro de oxalilo (8,2 ml) y dimetilsulfóxido (6,8 ml) se disolvieron en cloruro de metileno (100 ml), y la disolución se enfrió a $-60\text{ }^\circ\text{C}$. Posteriormente, una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 122 (mezcla estereoisomérica) (6,32 g) en tetrahydrofurano (80 ml) se añadió a lo anterior, todo de una sola vez, seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla resultante se calentó a $40\text{ }^\circ\text{C}$, y trietilamina (21 ml) se añadió a la misma, seguido de un calentamiento a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla se vertió en agua, y la mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:1), para dar de este modo el compuesto del título (3,8 g).

20
25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 1,44 (9H, s), 2,24–2,36 (3H, m), 2,39–2,44 (2H, m), 2,75 (1H, dd, J = 14,6, 2,9 Hz), 3,66–3,81 (2H, m), 4,95–4,90 (1H, m), 4,97–5,03 (1H, m).
EM (ESI) m/z: 329 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

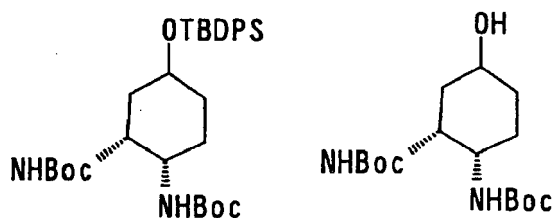
30 [Ejemplo de referencia 124] Éster terc-butílico del ácido (1R*, 2S*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-(metoxiimino)-ciclohexilcarbámico



35 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 123 (1,5 g) se disolvió en metanol (30 ml), y a la disolución se añadieron clorhidrato de o-metilhidroxilamina (572 mg) y piridina (737 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de que la mezcla de reacción se concentrara, se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:4), para dar de este modo el compuesto del título (1,52 g).

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (18H, s), 1,64 (1H, m), 2,16 (2H, m), 2,44 (1H, m), 3,45–3,63 (3H, m), 3,82 (3H, s), 4,93 (1H, m).
EM (ESI) m/z: 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

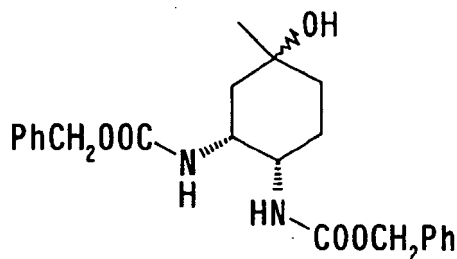
45 [Ejemplo de referencia 125] Éster terc-butílico del ácido (1R*, 2S*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-[[terc-butyl(difenil)silil]oxi]-ciclohexilcarbámico (estereoisómero A)



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 58, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 122 (mezcla estereoisomérica). Al mismo tiempo, éster terc-butílico del ácido (1R*, 2S*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-hidroxi-ciclohexilcarbámico (estereoisómero B) se recuperó también.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,03 (9H, s), 1,39 (9H, s), 1,40 (9H, s), 1,72 (1H, m), 1,86 (1H, m), 2,13 (1H, m), 3,24 (2H, m), 3,65 (1H, m), 4,83 (1H, m), 7,37 (10H, m).

- 10 [Ejemplo de referencia 126] Éster bencílico del ácido (1R*, 2S*)-2-[(benciloxi)-carbonil]-amino]-5-hidroxi-5-metilciclohexilcarbámico



- 15 Cloruro de cerio anhidro (6,4 g) se suspendió en tetrahidrofurano (50 ml), y la suspensión se enfrió a -78°C bajo flujo de argón. Una disolución de metil-litio (como una disolución de dietil éter 1,14 N, 22,5 ml) se añadió a la suspensión, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a -78°C durante 30 minutos. A la mezcla resultante se añadió gota a gota una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 116 (3,0 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78°C , seguido de agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en ácido acético acuoso al 3 % (100 ml), y dietil éter (50 ml) se añadió a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó de forma secuencial con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloroformo = 0:100 a 1:19) dos veces, para dar de este modo el compuesto del título (estereoisómero A) (780 mg) y el compuesto del título (estereoisómero B) (1,1 g).

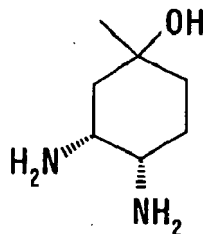
Estereoisómero A:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, s), 1,27–2,08 (6H, m), 3,48 (1H, s a), 3,59 (1H, s a), 5,02–5,09 (5H, m), 5,33 (1H, s a), 7,30–7,32 (10H, s) EM (FAB) m/z: 413 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Estereoisómero B:

- 30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, s), 1,29–2,07 (6H, m), 3,39 (1H, s a), 3,82 (1H, s a), 5,02–5,23 (6H, m), 7,30 (10H, s) EM (FAB) m/z: 413 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

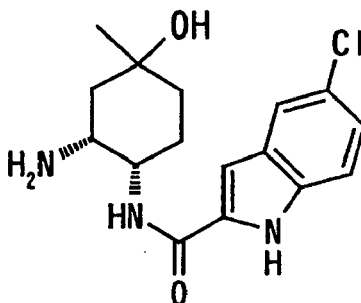
[Ejemplo de referencia 127] (3R*, 4S*)-3,4-diamino-1-metilciclohexanol (estereoisómero A)



- 35 En una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 126 (estereoisómero A) (780 mg) en metanol (100 ml) se suspendió paladio al 10 % sobre carbono (350 mg), y la suspensión se agitó durante 5 horas bajo flujo de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (100 ml), y la disolución se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación, para dar de este modo el compuesto del título (estereoisómero A) (190 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, s), 1,25–2,48 (11H, m), 2,62 (1H, s a), 2,78 (1H, s a).

[Ejemplo de referencia 128] Mezcla de N-[(1R*, 2S*)-2-amino-4-hidroxi-4-metilciclohexil]-5-cloroindolo-2-carboxamida (estereoisómero A) y N-[(1R*, 2S*)-2-amino-5-hidroxi-5-metilciclohexil]-5-cloroindolo-2-carboxamida (estereoisómero A)



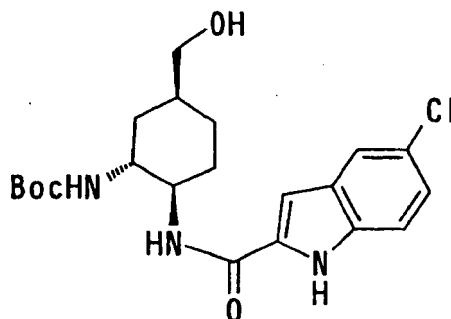
5

De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 59, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 127 (estereoisómero A) y ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico.

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, s), 1,34–2,29 (6H, m), 4,42–4,70 (4H, a), 7,13 (2H, s), 7,50 (2H, s), 8,00 (1H, s), 11,0 (1H, a).

[Ejemplo de referencia 129] Éster terc-butílico del ácido (1R*, 2R*, 5S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-(hidroximetil)-ciclohexilcarbámico

15



1) De una forma similar a la que se emplea en los ejemplos de referencia 90 a 91, éster etílico del ácido (1R*, 3S*, 4S*)-3-[[[terc-butoxicarbonil]amino]-4-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico se preparó a partir del isómero (1R*, 3S*, 4S*) que se obtiene en el ejemplo de referencia 89.

20

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,22–1,72 (6H, m), 2,15–2,28 (2H, m), 2,41–2,49 (1H, m), 2,85 (1H, s a), 3,62–3,75 (1H, m), 3,78–3,92 (1H, m), 4,12–4,28 (2H, m), 4,56–4,63 (1H, m), 6,88 (1H, s a), 7,20 (1H, dd, J = 8,8 y 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,52–7,57 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,24 (1H, s).

25

EM (ESI) m/z: 464 (M+H)⁺.

2) El producto que se obtiene de este modo (735 mg) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml), y a la disolución se añadió a una disolución 1 N de hidruro de diisobutilaluminio en hexano (5 ml) a -78°C , seguido de agitación durante 3 horas y, a continuación, a 0°C durante 30 minutos. Cloruro de amonio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción a -78°C , y la mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 19:1), para dar de este modo el compuesto del título (480 mg).

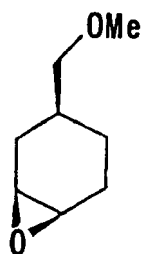
30

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,20–2,30 (7H, m), 3,60–3,86 (4H, m), 4,64 (1H, s a), 6,87 (1H, s), 7,20–7,48 (3H, m), 9,15 (1H, s a).

35

EM (ESI) m/z: 422 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 130] (1R*, 3R*, 6S*)-3-(metoximetil)oxabicyclo[4.1.0]heptano



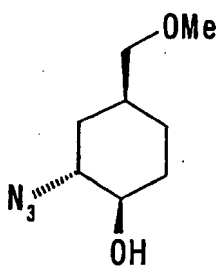
1) (1R*, 4R*, 5R*)-4-yodo-6-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (2,8 g) se disolvió en una mezcla de disolventes de tetrahidrofurano (27 ml) y agua (3 ml), y HCl concentrado (0,1 ml) se añadió a lo anterior, seguido de un calentamiento a reflujo durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el ácido (1R*, 3R*, 4R*)-3-hidroxi-4-yodociclohexanocarboxílico (3,23 g) en forma de un sólido incoloro.

2) El producto que se obtiene a partir de la reacción que se describe anteriormente (3,22 g) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), y complejo de borano-sulfuro de dimetilo (como una disolución de tetrahidrofurano 2 M, 47 ml) se añadió a la disolución con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en isopropanol (10 ml). A la disolución se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (12 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 12 horas. Después de que la mezcla se concentrara a aproximadamente un quinto de su volumen original, la mezcla resultante se diluyó con agua y cloruro de metileno, seguido de agitación durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó de forma secuencial con cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:2), para dar de este modo (1R*, 3R*, 6S*)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ilmetanol (1,25 g) en forma de una materia oleosa incolora.

3) El producto que se obtiene a partir de la reacción en la etapa 2 anterior) (4,63 g) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), y a la disolución se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (como una disolución de tolueno 0,5 N, 80 ml) a -78 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 10 minutos, y yoduro de metilo (2,93 ml) se añadió a lo anterior. La mezcla resultante se calentó a 0 °C, y se agitó durante 1 hora. Cloruro de amonio acuoso saturado se añadió a la mezcla que se obtiene de este modo, y la mezcla se diluyó con dietil éter. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:4), para dar de este modo el compuesto del título (3,7 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,89-1,63 (5H, m), 1,80-2,05 (2H, m), 1,89-3,06 (4H, m), 3,16 (3H, s).

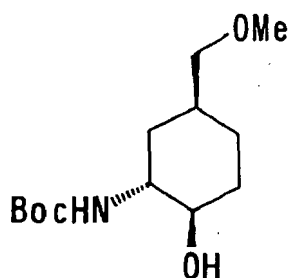
[Ejemplo de referencia 131] (1R*, 2R*, 4S*)-2-azido-4-(metoximetil)-ciclohexanol



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 87, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 130.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45-1,70 (5H, m), 1,77-1,95 (2H, m), 1,98-2,08 (1H, m), 3,30 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,35 (3H, s), 3,45-3,65 (2H, m).

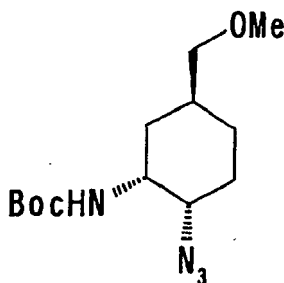
[Ejemplo de referencia 132] Éster terc-butílico del ácido (1R*, 2R*, 5S*)-2-hidroxi-5-(metoximetil)-ciclohexilcarbámico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 88, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 131.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35–2,01 (16H, m), 3,05 (1H, s a), 3,32 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 3,34 (3H, s), 3,44–3,62 (2H, m), 4,59 (1H, s a).

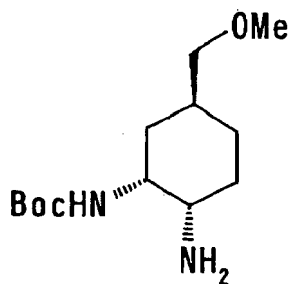
10 [Ejemplo de referencia 133] Éster terc-butílico del ácido (1R*, 2S*, 5S*)-2-azido-5-(metoximetil)-ciclohexilcarbámico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 89, un éster del ácido metanosulfónico se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 132, y el compuesto del título se preparó a partir del éster del ácido metanosulfónico.

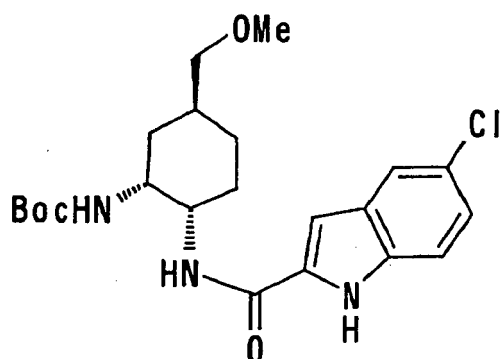
15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,31–1,93 (16H, m), 3,27 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,32 (3H, s), 3,57–3,70 (1H, m), 3,67 (1H, s a), 3,95 (1H, s a).

20 [Ejemplo de referencia 134] Éster terc-butílico del ácido (1R*, 2S*, 5S*)-2-amino-5-(metoximetil)-ciclohexilcarbámico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 90, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 133.

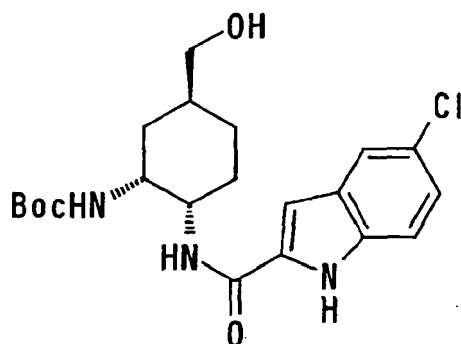
25 [Ejemplo de referencia 135] Éster terc-butílico del ácido (1R*, 2S*, 5S*)-2-[[[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-5-(metoximetil)-ciclohexilcarbámico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 91, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 134 y ácido 5-cloroindol-2-carboxílico.

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,12–2,31 (16H, m), 3,14–3,30 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,92 (1H, s a), 4,13 (1H, s a), 4,88 (1H, s a), 6,82 (1H, s), 7,21 (1H, d a, $J = 8,8$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,60 (1H, s), 8,09 (1H, s a), 9,42 (1H, s a).
EM (ESI) m/z : 936 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

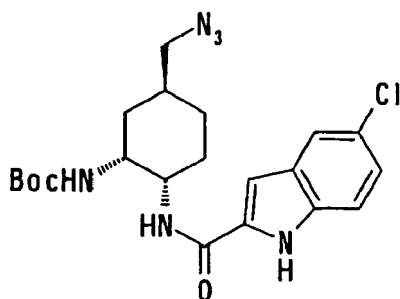
- 10 [Ejemplo de referencia 136] Éster terc-butílico del ácido (1R*, 2S*, 5S*)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-(hidroximetil)-ciclohexilcarbámico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 129, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 91.

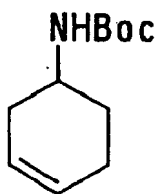
- 15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,78–2,30 (16H, m), 3,41–3,59 (3H, m), 3,86–3,95 (1H, m), 4,12–4,20 (1H, m), 4,82–4,91 (1H, m), 6,81 (1H, s), 7,17–7,40 (2H, m), 7,60 (1H, s), 8,03 (1H, s a), 9,18 (1H, s a).
EM (ESI) m/z : 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 20 [Ejemplo de referencia 137] Éster terc-butílico del ácido (1R*, 2S*, 5S*)-5-(azidometil)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexilcarbámico



- 25 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 80, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 136.

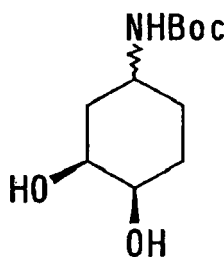
[Ejemplo de referencia 138] Éster terc-butílico del ácido 3-ciclohexen-1-ilcarbámico



Ácido 3-ciclohexeno-1-carboxílico (25,3 g) se disolvió en terc-butanol (250 ml), y a la disolución se añadieron trietilamina (28 ml) y difenilfosforil-azida (43,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, a 90 °C durante 2 días. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno). El producto purificado se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 20:1) para dar de este modo el compuesto del título (24,9 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,45–1,60 (1H, m), 1,80–1,90 (2H, m), 2,05–2,20 (2H, m), 2,35–2,45 (1H, m), 3,78 (1H, a), 4,56 (1H, a), 5,55–5,65 (1H, m), 5,65–5,75 (1H, m).

[Ejemplo de referencia 139] Éster terc-butílico del ácido (3R*, 4S*)-3,4-dihidroxi-ciclohexilcarbámico

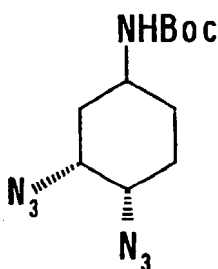


El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 138 (1,24 g) se disolvió en una mezcla de disolventes de acetonitrilo (15 ml) y agua (5 ml), y a la disolución se añadieron N-metilmorfolina N-óxido (0,90 g) y tetróxido de osmio al 10 % microencapsulado (1 g), seguido de agitación a aproximadamente 80 °C durante 1 día. Cualquier materia insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 20:1), para dar de este modo el compuesto del título (1,28 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,15–1,30 (1/2H, m), 1,35–2,00 (15H, m), 2,15–2,30 (3/2H, m), 2,40–2,60 (1H, m), 3,64 (1H, a), 3,75–3,90 (3/2H, m), 4,00 (1/2H, a).

EM (FAB) m/z: 232 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 140] Éster terc-butílico del ácido (3R*, 4S*)-3,4-diazidociclohexilcarbámico (estereoisómero A y estereoisómero B)



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 80, los compuestos del título (estereoisómero A y estereoisómero B) se prepararon a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 139.

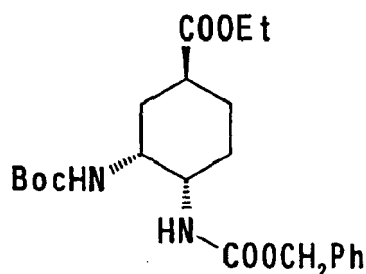
Estereoisómero A:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,40–1,55 (1H, m), 1,55–1,80 (3H, m), 1,95–2,15 (2H, m), 3,53 (1H, m), 3,59 (1H, a), 3,80 (1H, m), 4,70 (1H, a).

Estereoisómero B:

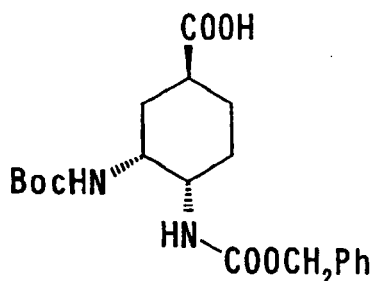
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,27 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,40–1,55 (1H, m), 1,80–2,00 (2H, m), 2,00–2,15 (1H, m), 2,21 (1H, m), 3,48 (1H, m), 3,77 (1H, a), 3,89 (1H, a), 4,34 (1H, a).

[Ejemplo de referencia 141] Éster etílico del ácido (1S, 3R, 4S)-4-[(benciloxi)carbonil]-amino-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico



5 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 96 (3,10 g) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) se añadió a lo anterior. Cloruro de benciloxicarbonilo (1,71 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El sólido resultante se recogió por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (3,24 g).
 10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,29–1,44 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,51–1,64 (1H, m), 1,72–2,10 (4H, m), 2,27–2,43 (1H, m), 3,60–3,73 (1H, m), 4,00–4,18 (3H, m), 4,62 (1H, s a), 5,01–5,13 (2H, m), 5,26 (1H, s a), 7,27–7,38 (5H, m).

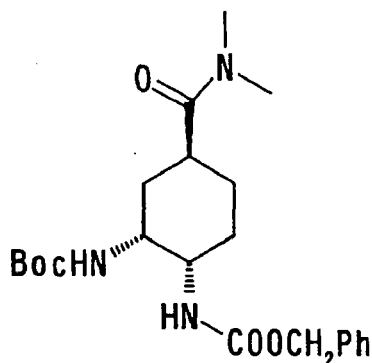
15 [Ejemplo de referencia 142] Ácido (1S, 3R, 4S)-4-[[benciloxi]carbonil]amino]-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico



20 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 141 (620 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), y una disolución acuosa (10 ml) de hidróxido de litio monohidratado (93 mg) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Hidróxido de litio monohidratado adicional (217 mg) se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla resultante se neutralizó con HCl acuoso 1 N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación, para dar de este modo el compuesto del título (600 mg).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,22–2,20 (6H, m), 1,44 (9H, s), 2,45 (1H, s a), 3,60–3,80 (1H, a), 4,09 (1H, s a), 4,66 (1H, s a), 5,00–5,20 (2H, m), 5,26 (1H, s a), 7,20–7,40 (5H, m).
 EM (ESI) m/z: 393 (M+H) $^+$.

30 [Ejemplo de referencia 143] Éster bencilico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)carbonil]-ciclohexilcarbámico



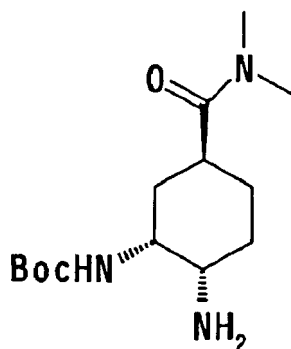
35 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 142 (600 mg) y clorhidrato de dimetilamina (240 mg) se suspendieron en cloruro de metileno (50 ml), y una cantidad adecuada de tetrahidrofurano se añadió a lo anterior, para disolver de este modo cualquier materia sólida. A la disolución se añadieron trietilamina (0,41 ml), clorhidrato de

1–(3–dimetilaminopropil)–3–etilcarbodiimida (422 mg), y 1–hidroxibenzotriazol monohidratado (338 mg), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron adicionalmente clorhidrato de dimetilamina (480 mg) y trietilamina (0,82 ml), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas adicionales. La mezcla de reacción se vertió en agua. La capa orgánica se separó y se lavó con HCl 1 N y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 3:47 → 2:23), para dar de este modo el compuesto del título (620 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,20–1,50 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,50–2,10 (4H, m), 2,60 (1H, t a, J = 11,6 Hz), 2,93 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,70 (1H, s a), 4,14 (1H, s a), 4,65 (1H, s a), 5,00–5,30 (3H, m), 7,26–7,40 (5H, m).

EM (ESI) m/z = 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 144] Éster terc–butílico del ácido (1R, 2S, 5S)–2–amino–5–[(dimetilamino)–carbonil]–ciclohexilcarbámico

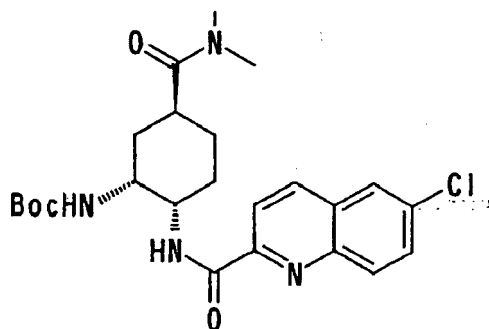


A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 143 (190 g) en metanol (8.000 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (57 g), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 3 horas bajo hidrógeno a una presión de 7 atm. Después de que el catalizador se retirara por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Tolueno se añadió al residuo, y la mezcla que se obtiene de este modo se concentró a presión reducida, seguido de precipitación mediante la adición de hexano (2.500 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, y se secó, para dar de este modo el compuesto del título (121 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,20–1,77 (6H, m), 1,45 (9H, s), 2,20–2,35 (1H, a), 2,63–2,74 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,02–3,11 (2H, m), 3,74–3,82 (1H, m), 4,88–5,00 (1H, a)

EM (ESI) m/z : 286 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 145] Éster terc–butílico del ácido (1R, 2S, 5S)–2–{[(6–cloroquinolin–2–il)–carbonil]–amino}–5–[(dimetilamino)–carbonil]–ciclohexilcarbámico

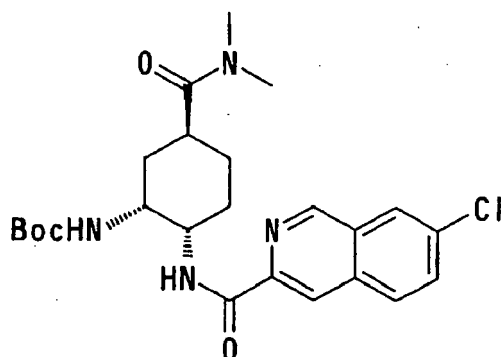


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 91, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 54.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,41 (9H, a), 1,50–1,70 (1H, m), 1,75–1,95 (2H, m), 1,95–2,25 (3H, m), 2,65–2,80 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,15–4,30 (1H, m), 4,30–4,40 (1H, m), 4,95 (1H, a), 7,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,30 (1H, d, J = 8,6 Hz).

EM (FAB) m/z : 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 146] Éster terc–butílico del ácido (1R, 2S, 5S)–2–{[(7–cloroquinolin–3–il)–carbonil]–amino}–5–[(dimetilamino)–carbonil]–ciclohexilcarbámico

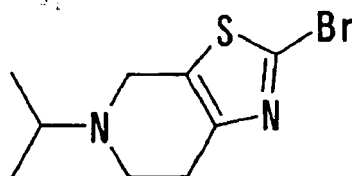


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 91, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 57.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30–1,65 (10H, a), 1,75–1,90 (2H, m), 1,90–2,25 (3H, m), 2,65–2,90 (1H, a), 2,96 (3H, s), 3,08 (3H, s), 4,20–4,30 (1H, m), 4,30–4,40 (1H, m), 4,93 (1H, a), 7,68 (1H, m), 7,90 (1H, a), 7,99 (1H, s), 8,35–8,70 (2H, m), 9,01 (1H, a).

EM (FAB) m/z: 475 (M+H) $^+$.

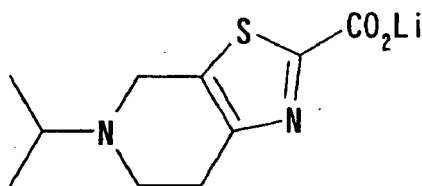
[Ejemplo de referencia 147] 2-bromo-5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 9, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 8.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,13 (6H, d, J = 6,5 Hz), 2,86 (4H, s), 2,89–3,00 (1H, m), 3,70 (2H, s).

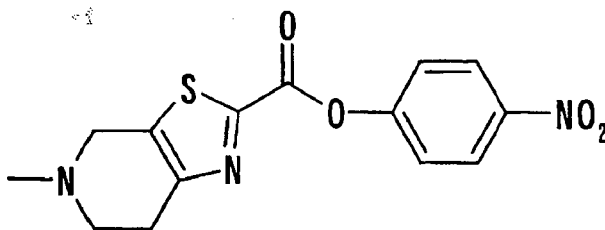
[Ejemplo de referencia 148] Sal de litio del ácido 5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxílico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 10, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 147.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,05 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,68–2,70 (2H, m), 2,75–2,77 (2H, m), 2,87–2,93 (1H, m), 3,66 (2H, s).

[Ejemplo de referencia 149] Éster 4-nitrofenílico del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxílico

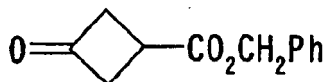


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 52, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 y p-nitrofenol.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,55 (3H, s), 2,88 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,06–3,12 (2H, m), 3,80 (2H, s), 7,46 (2H, d, J = 9,3 Hz),

8,32 (2H, d, J = 9,3 Hz).
EM (ESI) m/z: 320 (M+H+).

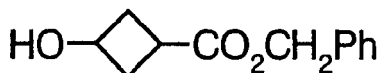
[Ejemplo de referencia 150] Éster bencílico del ácido 3-oxociclobutanocarboxílico



Trietilamina (2,0 ml) y bromuro de bencilo (1,2 ml) se añadieron a una disolución de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (J. Org. Chem., vol. 53, págs. 3841–3843 (1981)) (995 mg) en tetrahidrofurano (5,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó de forma secuencial con HCl acuoso 1 N, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:6), para dar de este modo el compuesto del título (886 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,22–3,33 (3H, m), 3,37–3,48 (2H, m), 5,19 (2H, s), 7,31–7,42 (5H, m)
EM (FAB) m/z: 205 (M+H+).

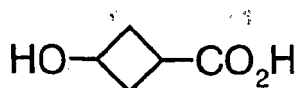
[Ejemplo de referencia 151] Éster bencílico del ácido 3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico



A una mezcla del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 150 (781 mg), tetrahidrofurano (10 ml), y metanol (0,5 ml) se añadió borohidruro de sodio (76 mg) a 0 °C, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla diluida se lavó de forma secuencial con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:2), para dar de este modo el compuesto del título (770 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,13–2,27 (3H, m), 2,55–2,71 (3H, m), 4,14–4,23 (1H, m), 5,12 (2H, s), 7,28–7,39 (5H, m).
EM (FAB) m/z: 207 (M+H+).

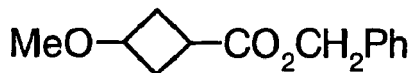
[Ejemplo de referencia 152] Ácido 3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico



A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 151 (706 mg) en etanol (10 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (108 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (399 mg).

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 2,00–2,21 (2H, m), 2,41–2,61 (3H, m), 4,01–4,13 (1H, m).

[Ejemplo de referencia 153] Éster bencílico del ácido 3-metoxi-ciclobutanocarboxílico



A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 151 (317 mg) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) se añadieron yoduro de metilo (194 μl) y óxido de plata (237 mg), seguido de agitación a 45 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron yoduro de metilo adicional (194 μl) y óxido de plata (226 mg), seguido de agitación a 45 °C durante 16 horas. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:10), para dar de este modo el compuesto del título (152 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,14–2,24 (2H, m), 2,44–2,54 (2H, m), 2,59–2,72 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,73–3,81 (1H, m), 5,11 (2H, s), 7,22–7,39 (5H, m).
EM (ESI) m/z: 221 (M+H+).

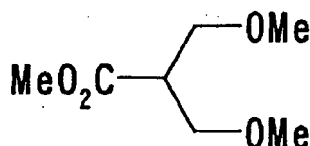
[Ejemplo de referencia 154] Ácido 3-metoxi-ciclobutanocarboxílico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 152, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 153.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,17–2,27 (2H, m), 2,48–2,58 (2H, m), 2,62–2,73 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,76–3,86 (1H, m), 8,60–9,30 (1H, a).

[Ejemplo de referencia 155] Éster metílico del ácido 3-metoxi-2-(metoximetil)propiónico



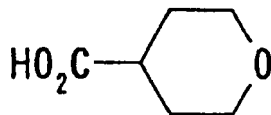
10 Metóxido de sodio (1,21 g) se añadió a una disolución de éster metílico del ácido 2-(bromometil)acrílico (1,0 ml) en metanol (10 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 26 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con dietil éter. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por
15 cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:4), para dar de este modo el compuesto del título (726 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,90–2,96 (1H, m), 3,34 (6H, s), 3,57 (2H, dd, $J = 9,3, 5,9$ Hz), 3,64 (2H, dd, $J = 9,3, 6,6$ Hz), 3,73 (3H, s). RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ : 172,71, 70,31, 59,91, 46,49.

EM (ESI) m/z : 163 (M+H+).

20

[Ejemplo de referencia 156] Ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

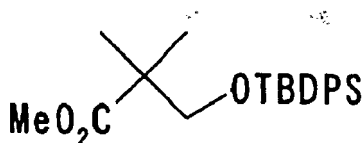


25 A éster dimetílico del ácido tetrahidro-4H-piran-4,4-dicarboxílico (4,04 g) se añadió HCl al 20 % (20 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 19 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y hexano se añadió al residuo. El sólido
30 resultante se recogió por filtración, y se lavó, para dar de este modo el compuesto del título (2,63 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,75–1,95 (4H, m), 2,55–2,65 (1H, m), 3,40–3,52 (2H, m), 3,93–4,05 (2H, m).

30

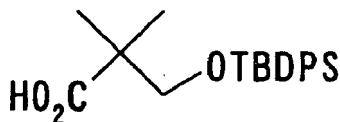
[Ejemplo de referencia 157] Éster metílico del ácido 3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-2,2-dimetilpropiónico



35 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 41, el compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 2,2-dimetil-3-hidroxipropiónico.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,03 (9H, s), 1,20 (6H, s), 3,64–3,68 (5H, m), 7,38–7,44 (6H, m), 7,63–7,65 (4H, m).

40

[Ejemplo de referencia 158] Ácido 3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-2,2-dimetilpropiónico

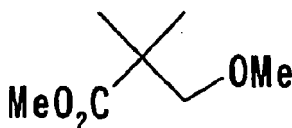


45 Agua (0,24 ml) se añadió a una suspensión que comprende terc-butóxido de potasio (5,32 g) y dietil éter (100 ml) con enfriamiento con hielo. Después de que la mezcla que se obtiene de este modo se agitara durante 5 minutos, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 157 (2,22 g) se añadió a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y HCl acuoso 1 N se añadió a la misma, para hacer de este modo ácida la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con dietil éter 3 veces, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el

residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:6), para dar de este modo el compuesto del título (735 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,04 (9H, d, $J = 0,7$ Hz), 1,22 (6H, s), 3,65 (2H, s), 7,36–7,45 (6H, m), 7,64–7,66 (4H, m).

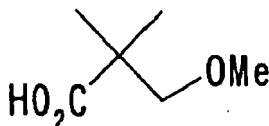
5 [Ejemplo de referencia 159] Éster metílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico



10 Una disolución de éster metílico del ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropiónico (25,0 g) en tetrahidrofurano (300 ml) se añadió gota a gota a una suspensión que comprende hidruro de sodio (como una suspensión de aceite al 60 %, 8,32 g) y tetrahidrofurano (100 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a 60 °C durante 1 hora. Yoduro de metilo (53,7 g) se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Después de que se añadiera agua con cuidado a la misma, la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno dos veces. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y la materia oleosa resultante se sometió a destilación, para dar de este modo el compuesto del título (12,8 g). p. f.: 140–142 °C (presión atmosférica).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,19 (6H, d, $J = 1,0$ Hz), 3,33 (3H, d, $J = 1,0$ Hz), 3,38 (2H, d, $J = 1,0$ Hz), 3,69 (3H, d, $J = 1,0$ Hz).

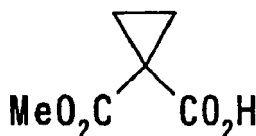
20 [Ejemplo de referencia 160] Ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico



25 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 158, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 159.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,22 (6H, d, $J = 0,7$ Hz), 3,38 (3H, d, $J = 0,7$ Hz), 3,40 (2H, d, $J = 0,7$ Hz).

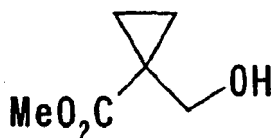
30 [Ejemplo de referencia 161] Ácido 1-(metoxicarbonil)-ciclopropanocarboxílico



35 Éster dimetílico del ácido 1,1-ciclopropanodicarboxílico (25 g) se disolvió en metanol (250 ml). La disolución se enfrió con enfriamiento con hielo, e hidróxido de sodio acuoso 1 N (158 ml) se añadió gota a gota a la misma. La mezcla que se obtiene de este modo se devolvió a temperatura ambiente, y se agitó durante una noche. El metanol se eliminó por destilación, y el residuo se lavó con cloroformo. La capa acuosa se enfrió con enfriamiento con hielo, y HCl acuoso concentrado se añadió a la misma, para ajustar de este modo a pH 2. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (16,8 g).

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,76–1,80 (2H, m), 1,82–1,88 (2H, m), 3,79 (3H, s), 12,73 (1H, a).

[Ejemplo de referencia 162] Éster metílico del ácido 1-(hidroximetil)-ciclopropanocarboxílico



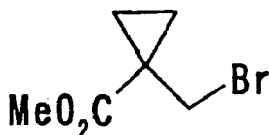
45 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 161 (9,0 g) y trietilamina (9,7 ml) se disolvieron en tetrahidrofurano (180 ml). Después de que la disolución se enfriara a -10 °C, cloroformiato de isobutilo (9,1 ml) se añadió gota a gota a la misma, seguido de agitación durante 1 hora. Borohidruro de sodio (7,1 g) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (100 ml) y agua (25 ml). Después de que esta disolución se enfriara con enfriamiento con hielo, la disolución preparada anteriormente se añadió gota a gota a la misma a la vez que se retiró por filtración la materia insoluble, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La

50

mezcla de reacción se vertió en ácido cítrico acuoso al 10 % enfriado, y la mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:9 a 2:1), para dar de este modo el compuesto del título (4,25 g).

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,87–0,93 (2H, m), 1,28–1,30 (2H, m), 3,63 (2H, s), 3,70 (3H, s).

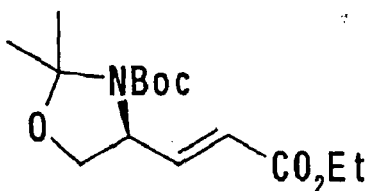
[Ejemplo de referencia 163] Éster metílico del ácido 1-(bromometil)-ciclopropanocarboxílico



10 A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 162 (4,20 g) en cloruro de metileno (168 ml) se añadieron trifenilfosfina (10 g) y tetrabromuro de carbono (16 g) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y después de 2 minutos, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la misma. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por
15 destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:19), para dar de este modo el compuesto del título (2,15 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,00–1,05 (2H, m), 1,52–1,59 (2H, m), 3,61 (2H, s), 3,73 (3H, s).

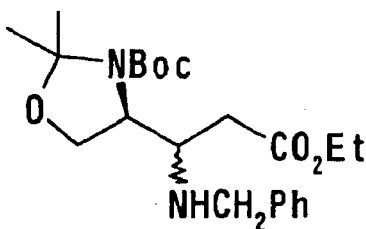
20 [Ejemplo de referencia 164] Éster terc-butílico del ácido (4S)-4-[(E)-3-etoxi-3-oxo-1-propenil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxílico



25 Una mezcla que comprende éster terc-butílico del ácido (4R)-4-formil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxílico (11,7 g), (carbetoximetileno) trifenilfosforano (20,7 g), y tolueno (100 ml) se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 8:1), para dar de este modo el compuesto del título (17 g).

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,43–1,56 (15H, m), 3,80 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 9,0, 6,6 Hz), 4,11–4,23 (2H, m), 9,30–4,61 (1H, m), 5,83–6,02 (1H, m), 6,74–6,89 (1H, m).

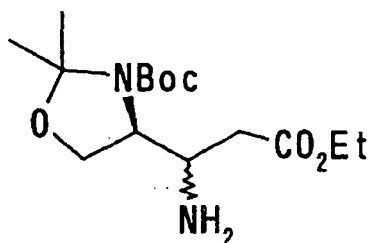
[Ejemplo de referencia 165] Éster terc-butílico del ácido (4S)-4-[1-(bencilamino)-3-etoxi-3-oxopropil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxílico



35 Una mezcla que comprende el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 164 (22,2 g), bencilamina (16 g) y etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 8:1), para dar de este modo el
40 compuesto del título (26 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,42–1,63 (15H, m), 2,24–2,33 (0,5H, m), 2,40–2,50 (1H, m), 2,63–2,74 (0,5H, m), 3,41–3,52 (1H, m), 3,67–3,80 (1H, m), 3,83 (2H, s), 3,89–4,00 (1H, m), 4,03–4,22 (4H, m), 7,23–7,45 (5H, m).

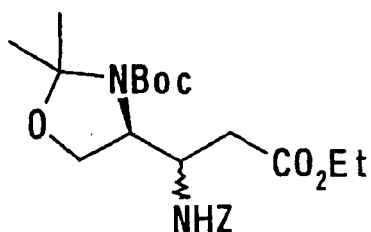
45 [Ejemplo de referencia 166] Éster terc-butílico del ácido (4S)-4-(1-amino-3-etoxi-3-oxopropil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxílico



A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 165 (13,6 g) en etanol (200 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (10 g), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 2 días bajo una atmósfera de hidrógeno. Cualquier materia insoluble se retiró por filtración a través de una capa de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (10,5 g).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,19 (1,5H, t, J = 6,6 Hz), 1,20 (1,5H, t, J = 6,6 Hz), 1,32–1,50 (15H, m), 2,63–2,81 (2H, m), 3,22–3,34 (2H, m), 3,93 (1H, dd, J = 10,0, 6,8 Hz), 4,08 (2H, c, J = 6,6 Hz), 4,20–4,30 (1H, m).

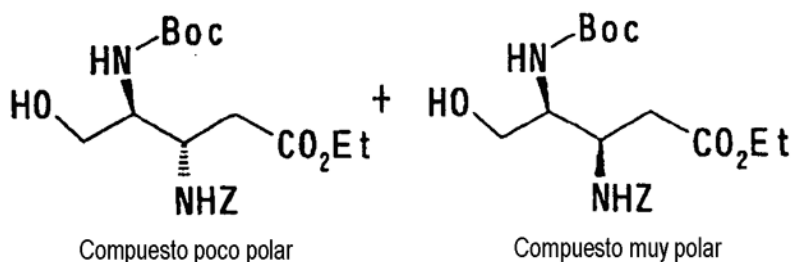
[Ejemplo de referencia 167] Éster terc-butílico del ácido (4S)-4-(1-[(benciloxi)carbonil]amino)-3-etoxi-3-oxopropil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxílico



El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 166 (3,0 g) se suspendió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso al 9 % (56 ml), y a la suspensión se añadió gota a gota una disolución de N-(benciloxicarbonil) succinimida (2,3 g) en dioxano (12 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla que se obtiene de este modo se devolvió de forma gradual a temperatura ambiente a la vez que se agitaba. Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 3 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La mezcla diluida se lavó con agua, ácido cítrico acuoso al 10 %, y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo), para dar de este modo el compuesto del título (3,8 g).

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,23 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,48 (9H, s), 1,56 (6H, s), 2,40–2,51 (2H, m), 2,63–2,70 (2H, m), 3,92–4,04 (1H, m), 4,06–4,10 (2H, m), 4,14–4,22 (1H, m), 5,09 (2H, s), 7,30–7,43 (5H, m).

[Ejemplo de referencia 168] Éster etílico del ácido (3S, 4S)-3-[(benciloxi)carbonil]amino-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-hidroxicarboxílico (compuesto poco polar) y éster etílico del ácido (3R, 4S)-3-[(benciloxi)carbonil]amino-9-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-hidroxicarboxílico (compuesto muy polar)



A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 167 (30 g) en cloruro de metileno (100 ml) se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (100 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla que se obtiene de este modo se devolvió de forma gradual a temperatura ambiente a la vez que se agitaba. Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 3 horas, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (100 ml). A la disolución se añadieron de forma secuencial gota a gota trietilamina (20 ml) y una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (19 g) en cloruro de metileno (100 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla que se obtiene de este modo se devolvió de forma gradual a temperatura ambiente a la vez que se agitaba. Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 4 horas, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2:1), para dar de este modo el compuesto poco polar del título (7,6 g) y el compuesto muy polar del título (10 g).

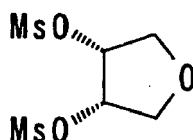
Compuesto poco polar:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,42 (9H, s), 2,63 (2H, d, $J = 4,4$ Hz), 3,30–3,41 (1H, m), 3,50 (1H, t, $J = 9,7$ Hz), 3,65 (1H, t, $J = 9,7$ Hz), 3,75 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,90–4,00 (1H, m), 4,03–4,23 (2H, m), 5,12 (2H, s), 5,13–5,25 (1H, m), 5,79–6,02 (1H, m), 7,32–7,41 (5H, m).

Compuesto muy polar:

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,41 (9H, s), 2,50–2,70 (2H, m), 3,20–3,31 (1H, m), 3,43–3,51 (1H, m), 3,56–3,70 (1H, m), 3,74–3,78 (1H, m), 4,00–4,19 (2H, m), 4,23–4,30 (1H, m), 4,78–4,89 (1H, m), 5,10 (2H, s), 5,56–5,67 (1H, m), 7,31–7,40 (5H, m).

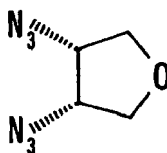
10 [Ejemplo de referencia 169] Éster (3R, 4S)–4–[(metilsulfonyl)–oxi]tetrahidro–3–furanílico del ácido metanosulfónico



15 Trietilamina (12,0 ml) y cloruro de metanosulfonylo (3,6 ml) se añadieron de forma secuencial gota a gota a una disolución de 1,4–anhidroeritritol (5,0 g) en cloruro de metileno (50 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 10 minutos con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y la mezcla diluida se lavó con HCl acuoso al 10 %, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (9,2 g).

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,15 (6H, s), 3,99 (2H, dd, $J = 11,2, 2,5$ Hz), 4,16 (2H, dd, $J = 11,2, 4,6$ Hz), 5,10–5,20 (2H, m).

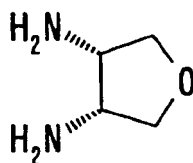
[Ejemplo de referencia 170] (3R, 4S)–3,4–diazidotetrahidrofurano



25 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 169 (9,2 g) se disolvió en N,N–dimetilformamida (50 ml), y azida de sodio (18 g) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla diluida se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (3,8 g).

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,83 (2H, dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz), 3,96–4,12 (4H, m).

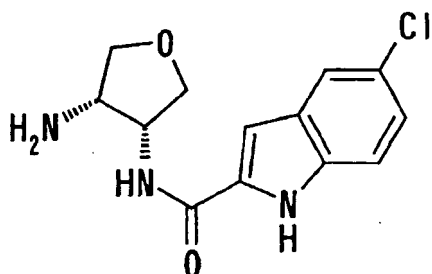
[Ejemplo de referencia 171] Diclóhidrato de (3R, 4S)–tetrahidro–3,4–furandiamina



35 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 170 (3,8 g) se disolvió en etanol (50 ml), y paladio al 10 % sobre carbono (1,0 g) se añadió a lo anterior, seguido de agitación durante 18 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de que se retirara cualquier materia insoluble por filtración a través de una capa de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió HCl 1 N–etanol, para dar de este modo una sal de clorhidrato, y este compuesto se recristalizó en una mezcla de disolventes de etanol y dietil éter, para dar de este modo el compuesto del título (2,0 g).

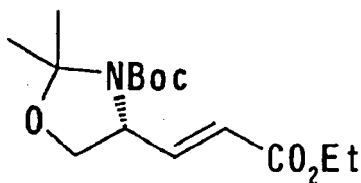
40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,90 (2H, dd, $J = 9,0, 3,7$ Hz), 4,01–4,13 (4H, m), 8,84 (6H, s).

45 [Ejemplo de referencia 172] N–[(3R*, 4S*)–4–aminotetrahidro–3–furanil]–5–cloroindolo–2–carboxamida



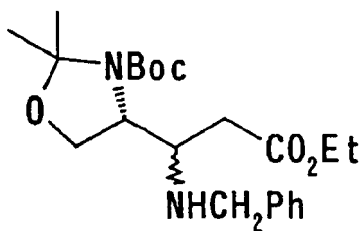
- 5 A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 171 (0,5 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron de forma secuencial ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico (0,29 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,2 g), y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,6 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 50 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con una mezcla de disolventes que comprende cloroformo y metanol (9:1). La mezcla diluida se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 95:5), para dar de este modo el compuesto del título (0,2 g).
- 10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,80–1,92 (1H, m), 3,62 (1H, dd, J = 9,3, 4,2 Hz), 3,68–3,80 (2H, m), 4,06 (1H, dd, J = 9,3, 5,6 Hz), 4,21 (1H, dd, J = 9,3, 6,8 Hz), 4,36–4,52 (2H, m), 6,87 (1H, s), 7,24 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44–7,56 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,41 (1H, s).

- 15 [Ejemplo de referencia 173] Éster terc-butílico del ácido (4R)-4-[(E)-3-etoxi-3-oxo-1-propenil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxílico



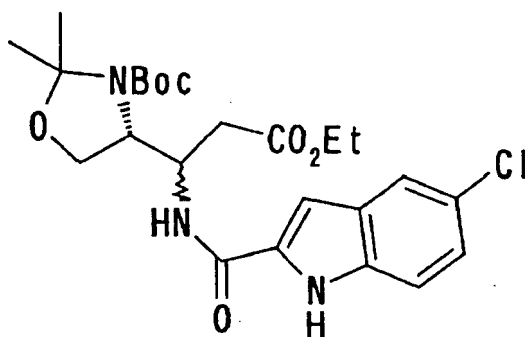
- 20 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 164, el compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (4S)-4-formil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxílico. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,40–1,60 (15H, m), 3,80 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 9,0, 6,6 Hz), 4,11–4,21 (2H, m), 4,32–4,64 (1H, m), 5,78–6,01 (1H, m), 6,67–6,89 (1H, m).

- 25 [Ejemplo de referencia 174] Éster terc-butílico del ácido (4R)-4-[1-(bencilamino)-3-etoxi-3-oxopropil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxílico



- 30 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 165, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 173. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,40–1,61 (15H, m), 2,21–2,32 (0,5H, m), 2,40–2,51 (1H, m), 2,61–2,72 (0,5H, m), 3,43–3,50 (1H, m), 3,67–3,80 (1H, m), 3,83 (2H, s), 3,90–4,03 (1H, m), 4,04–4,22 (4H, m), 7,20–7,40 (5H, m).

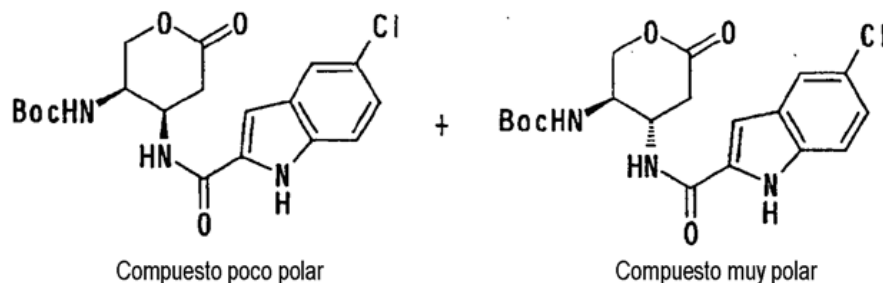
- 35 [Ejemplo de referencia 175] Éster terc-butílico del ácido (4R)-9-(1-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino)-3-etoxi-3-oxopropil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxílico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 166, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 174 se sometió a reducción catalítica, para eliminar de este modo el grupo bencilo. Posteriormente el compuesto que se obtiene de este modo se sometió a una reacción de condensación con ácido 5-cloroindol-2-carboxílico de una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 172, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,23 (1,5H, t, J = 6,6 Hz), 1,25 (1,5H, t, J = 6,6 Hz), 1,50 (4,5H, s), 1,54 (4,5H, s), 1,62 (6H, s), 2,50–2,70 (1,5H, m), 2,86 (0,5H, dd, J = 16,4, 5,5 Hz), 3,80–3,90 (0,5H, m), 4,00–4,31 (5H, m), 4,41–4,67 (0,5H, m), 6,85 (0,5H, s), 6,87 (0,5H, s), 7,10–7,20 (1H, m), 7,34 (0,5H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (0,5H, d, J = 8,8 Hz), 7,57 (0,5H, s), 7,63 (0,5H, s), 7,88 (0,5H, d, J = 7,6 Hz), 8,54 (0,5H, d, J = 7,6 Hz), 9,40 (0,5H, s), 9,54 (0,5H, s).

[Ejemplo de referencia 176] Éster terc-butílico del ácido (3R, 4R)-4-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-6-oxotetrahydro-2H-piran-3-ilcarbámico (compuesto poco polar) y éster terc-butílico del ácido (3R, 4S)-4-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-6-oxotetrahydro-2H-piran-3-ilcarbámico (compuesto muy polar)



A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 175 (1,0 g) en etanol (20 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (4,0 ml), y después la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 4 horas, ácido cítrico se añadió a la mezcla de reacción, para ajustar de este modo el pH a 4,0. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (50 ml), y ácido toluenosulfónico monohidratado (0,1 g) se añadió al mismo, seguido de agitación durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla diluida se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 99:1), para dar de este modo el compuesto poco polar del título (0,3 g) y el compuesto muy polar del título (0,3 g).

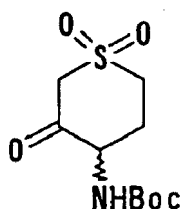
Compuesto poco polar:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 2,70 (1H, dd, J = 16,5, 4,9 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 16,5, 4,6 Hz), 3,50–3,61 (1H, m), 3,71–3,81 (2H, m), 4,30–4,40 (1H, m), 5,30 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,89 (1H, s), 7,23 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 9,5 Hz), 9,30 (1H, s).

Compuesto muy polar:

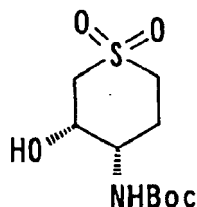
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,39 (9H, s), 2,75 (1H, dd, J = 16,5, 4,9 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 16,5, 4,6 Hz), 3,41–3,52 (2H, m), 3,71–3,82 (1H, m), 3,85–3,94 (1H, m), 5,03 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,99 (1H, s), 7,22–7,31 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,83 (1H, d, J = 9,3 Hz), 9,28 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 177] Éster terc-butílico del ácido 1,1,3,3-tetroxohexahidro-1-tiopiran-4-ilcarbámico



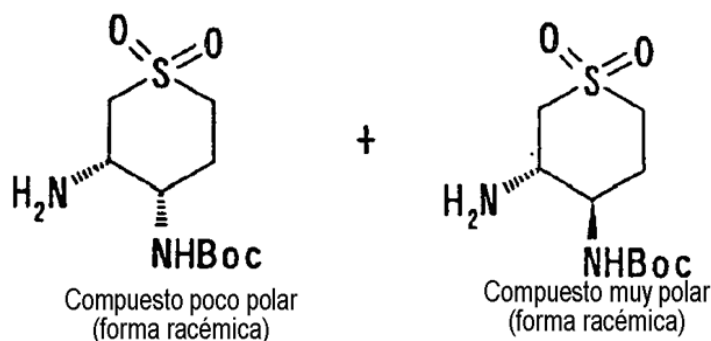
Una disolución de éster metílico de N-terc-butoxicarbonil-L-metionina-sulfona (60,2 g) en tetrahidrofurano (900 ml) se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y bis(trimetilsilil)amida de potasio (como una disolución de tolueno 0,5 M, 900 ml) se añadió gota a gota a la misma, seguido de agitación a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas y, a continuación, a temperatura ambiente durante 4,5 horas. A la mezcla resultante se añadió cloruro de amonio acuoso 1 M, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó. La mezcla de reacción se separó, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el sólido resultante se recogió por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (12,4 g). La capa acuosa separada anteriormente se extrajo con acetato de etilo dos veces, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Además, las capas acuosas usadas para el lavado de la capa orgánica se combinaron, y la mezcla se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los extractos de acetato de etilo se combinaron. La mezcla se concentró a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (27,7 g) (cantidad total del compuesto del título: 40,1 g).
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,85–1,96 (1H, m), 2,76–2,78 (1H, m), 3,34–3,46 (2H, m), 4,05 (1H, dd, $J = 13,5, 3,7$ Hz), 4,14 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 4,38–4,44 (1H, m), 5,46 (1H, a).
 EM (ESI) m/z: 262 (M-H)⁻.

[Ejemplo de referencia 178] Éster terc-butílico del ácido (3R*, 4R*)-3-hidroxi-1,1-dioxohexahidro-1-tiopiran-4-ilcarbámico



A una suspensión del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 177 (10,1 g) en metanol (200 ml) se añadió borohidruro de sodio (2,17 g), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadieron al residuo. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (9,96 g).
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 2,21–2,36 (2H, m), 3,03–3,17 (2H, m), 3,26–3,28 (2H, m), 3,77–3,80 (2H, m), 4,26–4,28 (1H, m), 5,05–5,07 (1H, m).
 EM (ESI) m/z: 269 [(M-H)].

[Ejemplo de referencia 179] Éster terc-butílico del ácido (3R*, 4R*)-3-amino-1,1-dioxohexahidro-1-tiopiran-4-ilcarbámico (compuesto poco polar) y éster terc-butílico del ácido (3R*, 4S*)-3-amino-1,1-dioxohexahidro-1-tiopiran-4-ilcarbámico (compuesto muy polar)



A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 178 (9,66 g) y trifetilfosfina (10,5 g) en

tetrahidrofurano (150 ml) se añadió azodicarboxilato de dietilo (6,96 g), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió dietil éter al residuo. El sólido resultante se recogió por filtración, y el sólido que se obtiene de este modo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 7:3), para dar de este modo una mezcla (7,25 g) que contiene éster terc-butílico del ácido 1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotiopiran-4-ilcarbámico en forma de un sólido incoloro. Además, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 7:3), para dar de este modo una mezcla (9,18 g) que contiene éster terc-butílico del ácido 1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotiopiran-4-ilcarbámico en forma de un sólido incoloro (cantidad total: 16,4 g). La mezcla que se obtiene de este modo se disolvió en dioxano (60 ml), y amoniaco acuoso al 28 % (60 ml) se añadió a la misma, seguido de agitación a 60 °C durante 4,5 horas en un tubo sellado. Después de que la mezcla de reacción se dejara enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida. Después de que el dioxano se eliminara por destilación, el residuo se extrajo con cloruro de metileno cinco veces. Las capas orgánicas se combinaron, y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se separó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 96:4), para dar de este modo el compuesto poco polar del título (2,31 g) y el compuesto muy polar del título (4,31 g).

Compuesto poco polar:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 2,14–2,28 (2H, m), 3,01–3,08 (3H, m), 3,23 (1H, dd, J = 13,8, 3,9 Hz), 3,47–3,49 (1H, m), 3,71–3,76 (1H, m), 5,32 (1H, d, J = 7,3 Hz).

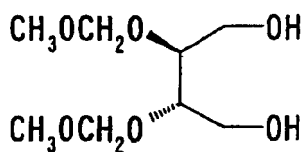
EM (ESI) m/z: 265 (M+H⁺).

Compuesto muy polar:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,94–2,01 (1H, m), 2,37–2,44 (1H, m), 2,91 (1H, dd, J = 11,2, 14,1 Hz), 3,04–3,07 (2H, m), 3,12–3,19 (1H, m), 3,26–3,30 (1H, m), 3,39–3,42 (1H, m), 4,62 (1H, a).

EM (ESI) m/z: 265 (M+H⁺).

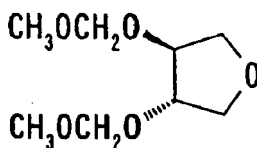
[Ejemplo de referencia 180] (2S, 3S)-2,3-bis(metoximetoxi)-1,4-butanodiol



Clorometil-metil éter (4,8 ml) se añadió gota a gota a una mezcla que comprende L-tartrato de dietilo (8,6 g), diisopropiletilamina (40 ml), y cloruro de metileno (40 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla que se obtiene de este modo se devolvió de forma gradual a temperatura ambiente a la vez que se agitaba. Después de que la mezcla se agitara durante 18 horas, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla diluida se lavó con HCl acuoso al 10 %, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano, y la disolución que se obtiene de este modo se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2,2 g) en tetrahidrofurano con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 2 horas con enfriamiento con hielo. Posteriormente, hidrogenosulfato de sodio acuoso al 10 % se añadió con cuidado a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con salmuera saturada, y la mezcla diluida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (3,0 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,55–1,64 (2H, m), 3,44 (6H, s), 3,70–3,81 (6H, m), 4,70 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,76 (2H, d, J = 6,9 Hz).

[Ejemplo de referencia 181] (3S, 4S)-3,4-bis(metoximetoxi)tetrahidrofurano

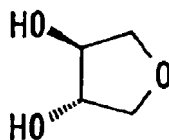


A una mezcla que comprende el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 180 (3,0 g), trifenilfosfina (4,5 g), tetrahidrofurano (10 ml), y tolueno (40 ml) se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (2,64 ml), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró, y al residuo se añadió una mezcla de disolventes (160 ml) que comprende hexano y dietil éter (1:1), seguido de agitación durante 3 horas. La materia insoluble resultante se retiró por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4:1), para dar de este modo el compuesto del título (1,95 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,38 (6H, s), 3,80 (2H, dd, J = 9,2, 1,7 Hz), 4,00 (2H, dd, J = 9,2, 4,4 Hz), 4,23 (2H, dd, J =

4,4, 1,7 Hz), 4,67 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,71 (2H, d, J = 6,9 Hz).

[Ejemplo de referencia 182] (3S, 4S)-tetrahidro-3,4-furandioli



5

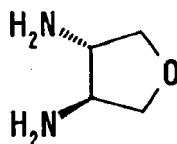
A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 181 (1,95 g) en metanol (6,0 ml) se añadió HCl concentrado (2,1 ml), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con cloroformo, seguido de secado sobre carbonato de potasio. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (0,52 g).

10

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,77 (2H, d, J = 4,7 Hz), 3,73 (2H, d, J = 10,2 Hz), 4,08 (2H, dd, J = 10,2, 3,7 Hz), 4,18–4,34 (2H, m).

[Ejemplo de referencia 183] (3S, 9S)-tetrahidro-3,4-furandiamina

15

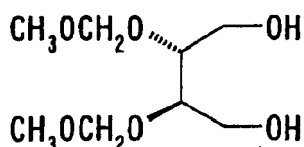


De una forma similar a la que se emplea en los ejemplos de referencia 169 a 171, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 182.

20

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35–1,46 (4H, m), 3,19 (2H, dd, J = 5,6, 4,1 Hz), 3,50 (2H, dd, J = 9,0, 4,1 Hz), 4,09 (2H, dd, J = 9,0, 5,6 Hz).

[Ejemplo de referencia 184] (2R, 3R)-2,3-bis(metoximetoxi)-1,4-butanodiol



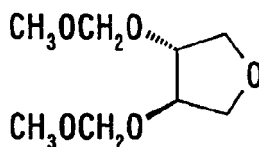
25

De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 180, el compuesto del título se preparó a partir de D-tartrato de dietilo.

RMN de ^1H : Los datos coincidían con los de su enantiómero en el ejemplo de referencia 180.

30

[Ejemplo de referencia 185] (3R, 4R)-3,4-bis(metoximetoxi)tetrahydrofurano



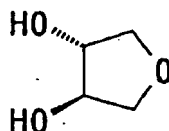
35

De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 181, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 184.

RMN de ^1H : Los datos coincidían con los de su enantiómero en el ejemplo de referencia 181.

[Ejemplo de referencia 186] (3R, 4R)-tetrahidro-3,4-furandioli

40

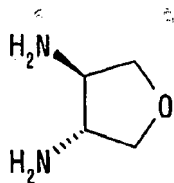


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 182, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 185.

45

RMN de ^1H : Los datos coincidían con los de su enantiómero en el ejemplo de referencia 182.

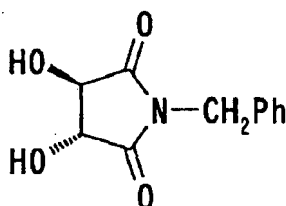
[Ejemplo de referencia 187] (3R, 4R)-tetrahidro-3,4-furandiamina



- 5 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 183, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 186.

RMN de ^1H : Los datos coincidían con los de su enantiómero en el ejemplo de referencia 183.

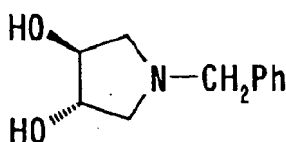
10 [Ejemplo de referencia 188] (3R, 4R)-1-bencil-3,4-dihidroxi-2,5-pirrolidinadiona



- 15 Ácido L-tartárico (30 g) y bencilamina (22 ml) se añadieron a xileno (150 ml), y la mezcla se calentó a reflujo a 150 °C durante 3 horas a la vez que el agua se retiraba con un aparato de Dean-Stark. Después de que la mezcla de reacción se dejara enfriar durante una noche, los cristales resultantes se recogieron por filtración, y se lavaron con acetona. El producto en bruto que se obtiene de este modo se recrystalizó en etanol, para dar de este modo el compuesto del título (23,2 g).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 4,36–4,40 (2H, m), 4,55 (cada uno 1H, AB tipo d, J = 15 Hz), 6,26–6,30 (2H, m), 7,25–7,35 (5H, m).

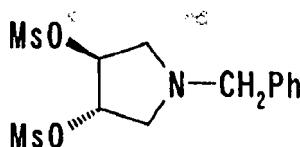
- 20 [Ejemplo de referencia 189] (3S, 4S)-1-bencil-3,4-pirrolidinadiol



- 25 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 188 (11 g) se disolvió en tetrahidrofurano (110 ml), e hidruro de litio y aluminio (5,69 g) se añadió a lo anterior en porciones pequeñas con enfriamiento con hielo. La mezcla que se obtiene de este modo se calentó a temperatura ambiente, y después de 1 hora, la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla resultante se dejó enfriar, y a la mezcla se añadieron de forma secuencial
- 30 agua (5,7 ml), hidróxido de sodio acuoso al 15 % (5,7 ml), agua (17,1 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo, para dar de este modo el compuesto del título (6,35 g).

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 2,90–2,44 (2H, m), 2,88–2,92 (2H, m), 3,58 (cada uno 1H, AB tipo d, J = 7,8 Hz), 4,04 (2H, t, J = 4,2 Hz), 7,25–7,34 (5H, m).

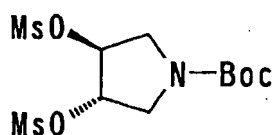
- 35 [Ejemplo de referencia 190] Éster (3S, 4S)-1-bencil-4-[(metilsulfonil)-oxi]pirrolidinílico del ácido metanosulfónico



- 40 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 169, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 189.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 2,76 (2H, dd, J = 11, 4,6 Hz), 3,08 (6H, s), 3,64 (2H, d, J = 2,5 Hz), 3,68–3,75 (2H, m), 5,12–5,15 (2H, m), 7,27–7,35 (5H, m).

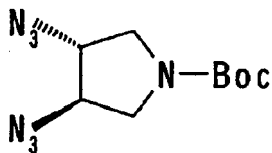
- 45 [Ejemplo de referencia 191] Éster terc-butílico del ácido (3S, 4S)-3,4-bis[(metilsulfonil)-oxi]-1-pirrolidinacarboxílico



El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 190 (1,57 g) se disolvió en 1,2-dicloroetano (16 ml), y cloroformiato de 1-cloroetilo (0,73 ml) se añadió a lo anterior a temperatura ambiente, seguido de un calentamiento a reflujo durante 4 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y metanol (16 ml) se añadió al residuo, seguido de un calentamiento a reflujo durante 1 hora. La mezcla resultante se dejó enfriar, y se concentró. El residuo se cristalizó en acetato de etilo, y los cristales se recogieron por filtración, para dar de este modo clorhidrato de (3S, 4S)-3,4-bis-[(metilsulfonil)-oxi]pirrolidina (1,30 g) como cristales incoloros. A una disolución de la sal de clorhidrato que se obtiene de este modo y trietilamina (1,40 ml) en cloruro de metileno (26 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,15 ml), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla diluida se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:9 a 1:1), para dar de este modo el compuesto del título (1,40 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 3,12 (6H, s), 3,70–3,73 (2H, m), 3,79 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,82 (1H, d, J = 4,5 Hz), 5,19 (2H, a).

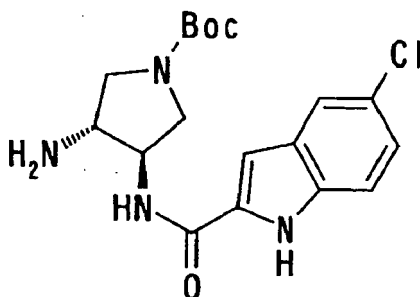
[Ejemplo de referencia 192] Éster terc-butílico del ácido (3R, 4R)-3,4-diazido-1-pirrolidinacarboxílico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 170, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 191.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 3,37–3,46 (2H, m), 3,64–3,71 (2H, m), 3,96 (2H, t, J = 3,2 Hz).

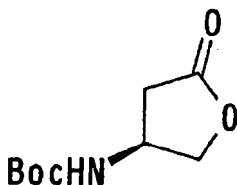
[Ejemplo de referencia 193] Éster terc-butílico del ácido (3R, 4R)-3-amino-4-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino)pirrolidina-1-carboxílico



De una forma similar a la que se emplea en los ejemplos de referencia 171 y 172, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 192.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,39 (9H, s), 2,95–3,00 (1H, m), 3,09–3,13 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 10, 6,5 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 10, 7,8 Hz), 4,04–4,09 (2H, m), 7,16 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,50 (1H, d, J = 6,5 Hz), 11,77 (1H, a).

[Ejemplo de referencia 194] Éster terc-butílico del ácido (3S)-5-oxotetrahydro-3-furanilcarbámico

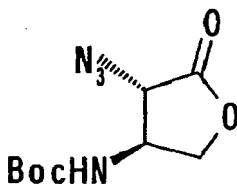


A una disolución de éster bencílico del ácido (3S)-(-)-tetrahydro-5-oxo-3-furanilcarbámico (3,3 g) en tetrahydrofurano (20 ml) se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (4,1 g) y paladio al 10 % sobre carbono (0,4 g),

seguido de agitación durante 1 día bajo una atmósfera de hidrógeno. Cualquier materia insoluble se retiró por filtración a través de una capa de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4:1), para dar de este modo el compuesto del título (1,5 g).

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 2,45 (1H, dd, $J = 17,8, 2,7$ Hz), 2,86 (1H, dd, $J = 17,8, 7,3$ Hz), 4,12–4,23 (1H, m), 4,54–4,62 (2H, m), 4,85–4,95 (1H, m).

[Ejemplo de referencia 195] Éster terc-butílico del ácido (3S, 4S)-4-azido-5-oxotetrahydro-3-furanilcarbámico



10

A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 194 (0,87 g) en tetrahydrofurano (20 ml) se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (como una disolución de tetrahydrofurano 1 M, 8,65 ml) a -78°C , y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, una disolución de p-toluenosulfonil-azida (1,02 g) en tetrahydrofurano (10 ml) se añadió a la misma, seguido de agitación durante 5 minutos, y después trimetilclorosilano (1,7 ml) se añadió a la misma, la mezcla que se obtiene de este modo se devolvió de forma gradual a temperatura ambiente a la vez que se agitaba. Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 2 horas, la mezcla se diluyó con dietil éter, y la mezcla diluida se lavó con HCl acuoso al 10 %, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado al 5 %, y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida; y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4:1), para dar de este modo el compuesto del título (0,62 g).

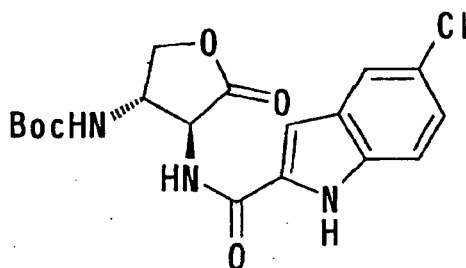
15

20

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 4,09 (1H, dt, $J = 15,3, 7,6$ Hz), 4,12–4,23 (1H, m), 9,37–9,50 (1H, m), 4,54 (1H, dd, $J = 9,0, 7,6$ Hz), 4,81–9,90 (1H, m).

25

[Ejemplo de referencia 196] Éster terc-butílico del ácido (3S, 4S)-4-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino-5-oxotetrahydro-3-furanilcarbámico



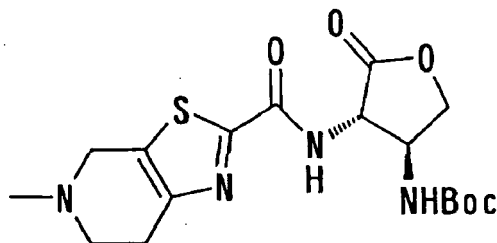
30

De una forma similar a la que se emplea en los ejemplos de referencia 90 y 91, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 195.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 4,01–4,13 (1H, m), 4,20–9,36 (1H, m), 4,78–4,93 (2H, m), 6,15 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,03–7,11 (1H, m), 7,20–7,28 (1H, m), 7,30 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,61 (1H, s), 9,27 (1H, s).

35

[Ejemplo de referencia 197] Éster terc-butílico del ácido (3S, 4S)-4-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino-5-oxotetrahydro-3-furanilcarbámico



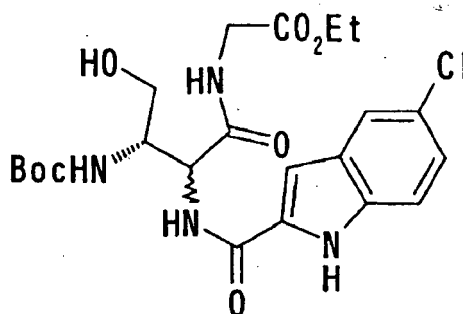
40

De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 90, éster terc-butílico del ácido (3S, 4S)-4-amino-5-oxotetrahydro-3-furanilcarbámico se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 195. Posteriormente, el compuesto que se obtiene de este modo se hizo reaccionar con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 de acuerdo con las condiciones de reacción que se describen en el

ejemplo de referencia 91, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 2,52 (3H, s), 2,83 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,79–3,02 (2H, m), 3,74 (2H, s), 4,03–4,12 (1H, m), 4,21–4,36 (1H, m), 4,80–4,95 (2H, m), 6,14–6,24 (1H, m), 7,76–7,85 (1H, m).

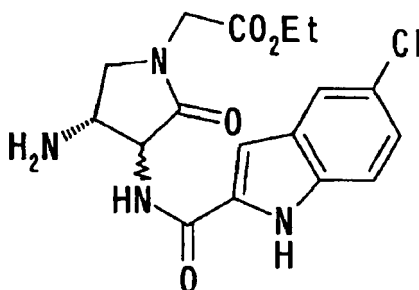
- 5 [Ejemplo de referencia 198] Éster etílico del ácido 2-[[[(3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-4-hidroxi-butanoil)amino]acético



- 10 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 196 (0,4 g), clorhidrato del éster etílico de glicina (1,0 g), y trietilamina (1,0 ml) se añadieron a etanol (20 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, y la mezcla diluida se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 % y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 98:2), para dar de este modo el compuesto del título (0,31 g).

- 15 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,17 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,34 (6H, s), 1,36 (3H, s), 3,51–3,63 (0,6H, m), 3,72–3,80 (2H, m), 4,06 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,11–4,23 (1,4H, m), 4,67–4,82 (1H, m), 4,85–4,91 (1H, m), 6,48 (0,4H, d, J = 9,5 Hz), 6,80 (0,6H, d, J = 9,5 Hz), 7,10–7,22 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,72 (0,4H, d, J = 2,0 Hz), 7,73 (0,6H, d, J = 2,0 Hz), 8,23–8,31 (0,6H, m), 8,34–8,41 (0,4H, m), 8,43–8,50 (1H, m), 11,83 (1H, s).

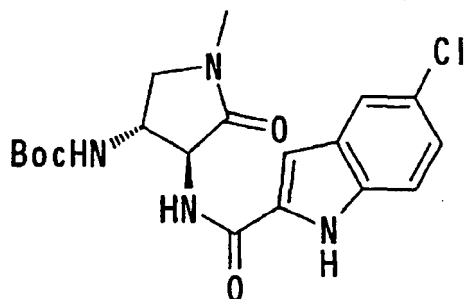
- 20 [Ejemplo de referencia 199] Clorhidrato de éster etílico del ácido 2-((4R)-4-amino-3-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-2-oxopirrolidin-1-il)acético



- 25 De acuerdo con las condiciones de reacción que se describen en el ejemplo de referencia 181, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 198 se convirtió en un derivado de piperidona. Posteriormente, el grupo terc-butoxicarbonilo se eliminó de una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 69, para dar de este modo el compuesto del título.

- 30 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,17 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,23 (1H, t, J = 7,0 Hz), 3,31–3,40 (0,6H, m), 3,57 (0,4H, d, J = 11,2 Hz), 3,90–4,23 (4H, m), 4,42 (0,6H, dd, J = 12,0, 6,1 Hz), 4,50–4,60 (0,4H, m), 4,62 (0,6H, dd, J = 12,0, 3,9 Hz), 5,12–5,23 (0,4H, m), 7,17 (0,4H, s), 7,20 (0,4H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,28 (0,6H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,30 (0,6H, s), 7,44 (0,4H, d, J = 8,8 Hz), 7,50 (0,6H, d, J = 8,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,20–8,33 (1H, m), 8,71–8,94 (3,6H, m), 9,22–9,35 (0,4H, m), 11,97 (0,4H, s), 12,44 (0,6H, s).

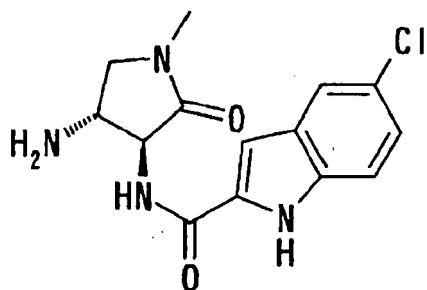
- 35 [Ejemplo de referencia 200] Éster terc-butílico del ácido (3R, 4S)-4-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-1-metil-5-oxopiperidina-3-ilcarbámico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 198, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 196 se hizo reaccionar con metilamina (como una disolución de metanol al 40 %). Posteriormente, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene de este modo de una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 181.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 2,90 (3H, s), 4,26 (1H, s a), 4,36 (2H, m), 4,51–4,52 (1H, m), 5,35 (1H, s a), 6,95–6,99 (2H, m), 7,22–7,32 (3H, m), 7,63 (1H, s), 8,95 (1H, s a)

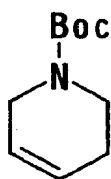
[Ejemplo de referencia 201] N-[(3S, 4R)-4-amino-1-metil-2-oxopiperidin-3-il]-5-cloroindolo-2-carboxamida



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 69, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 200.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,95 (3H, d, $J = 5,1$ Hz), 3,91–3,93 (1H, m), 4,19 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 4,36 (1H, dd, $J = 11, 1,7$ Hz), 4,48 (1H, dd, $J = 11, 2,0$ Hz), 6,90–6,97 (2H, m), 7,21–7,33 (2H, m), 7,62 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,90 (1H, s)

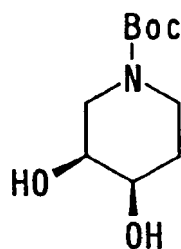
[Ejemplo de referencia 202] Éster terc-butílico del ácido 3,6-dihidro-1-(2H)-piridinacarboxílico



Dicarbonato de di-terc-butilo (6,55 g) se añadió a una mezcla de 1,2,3,6-tetrahidropiridina (2,50 g) y carbonato de sodio acuoso saturado al 10 % (3,0 ml), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó de forma secuencial con HCl 0,5 N, agua, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (5,08 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,12 (2H, s a), 3,48 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,88 (2H, s a), 5,60 (1H, s a), 5,78–5,90 (1H, m).

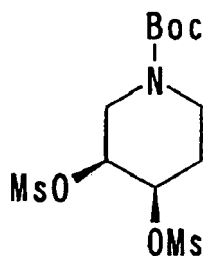
[Ejemplo de referencia 203] Éster terc-butílico del ácido (3R*, 4S*)-3,4-dihidroxi-1-piperidinacarboxílico



5 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 202 (18,45 g) se disolvió en acetonitrilo (200 ml), y a la disolución se añadieron agua (38 ml), tetróxido de osmio acuoso 0,039 M (82 ml), y N-metilmorfolina N-óxido (23,13 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de que cualquier agente oxidante en exceso se tratara con sulfito de sodio acuoso saturado, la mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó de forma secuencial con agua, HCl 0,5 N, agua, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:3), para dar de este modo el compuesto del título (15,0 g).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,60–1,73 (1H, m), 1,77–1,90 (1H, m), 2,68 (1H, s a), 2,80–3,20 (1H, a), 3,22–3,32 (1H, m), 3,42 (1H, dd, J = 14,3, 3,4 Hz), 3,50–3,62 (2H, m), 3,77 (1H, s a), 3,81–3,92 (1H, m).

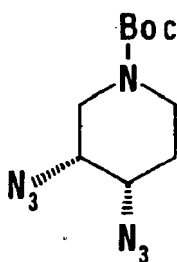
15 [Ejemplo de referencia 204] Éster terc-butílico del ácido (3R*, 4S*)-3,4-bis[(metilsulfonil)-oxi]-1-piperidinacarboxílico



20 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 169, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 203.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,85–1,97 (1H, m), 2,08–2,20 (1H, m), 3,00–4,20 (4H, m), 3,12 (6H, s), 4,85 (1H, s a), 4,94 (1H, s a).

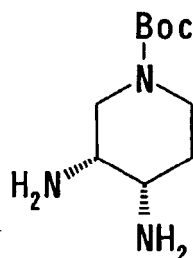
25 [Ejemplo de referencia 205] Éster terc-butílico del ácido (3R*, 4S*)-3,4-diazido-1-piperidinacarboxílico



30 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 170, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 204.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,70–1,80 (1H, m), 1,90–2,00 (1H, m), 3,05–4,00 (6H, m).

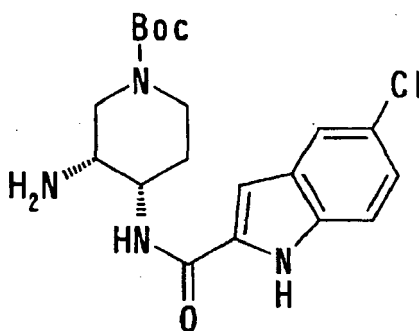
[Ejemplo de referencia 206] Éster terc-butílico del ácido (3R*, 4S*)-3,4-diamino-1-piperidinacarboxílico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 171, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 205.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,48–1,60 (2H, m), 1,80–2,10 (4H, a), 2,85–2,91 (2H, m), 2,97 (1H, s a), 3,09 (1H, dd, $J = 13,6, 2,7$ Hz), 3,74 (1H, dd, $J = 13,6, 4,2$ Hz), 3,81 (1H, s).

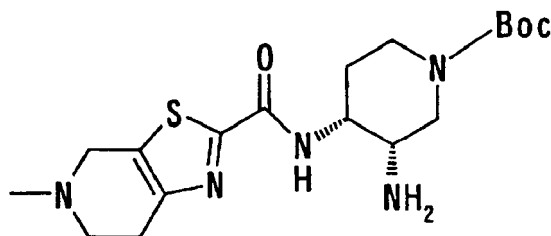
[Ejemplo de referencia 207] Éster terc-butilico del ácido (3R*, 4S*)-3-amino-4-[[[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-1-piperidinacarboxílico



10 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 206 (3,23 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 ml), y a la disolución se añadieron trietilamina (2,08 ml) y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 52 (3,80 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo. La mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 20:1 a 10:1), para dar de este modo el compuesto del título (2,70 g).

20 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,40–1,58 (3H, m), 1,41 (9H, s), 1,75–1,90 (1H, m), 2,95 (1H, s a), 2,98–3,05 (1H, m), 3,19–3,28 (1H, m), 3,74 (1H, dd, $J = 19,5, 15,4$ Hz), 3,79 (1H, s a), 4,04–4,12 (1H, m), 7,17 (1H, dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz), 7,21 (1H, s), 7,42 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 8,00 (1H, d a, $J = 7,6$ Hz), 11,80 (1H, s).

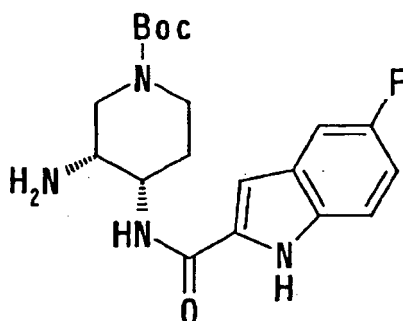
25 [Ejemplo de referencia 208] Éster terc-butilico del ácido (3R*, 4S*)-3-amino-4-[[[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-amino]-1-piperidinacarboxílico



30 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 206 (3,23 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 ml), y trietilamina (2,08 ml) se añadió a lo anterior. Posteriormente, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 149 (3,83 g) se añadió a lo anterior, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo. La mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10:1 a 5:1), para dar de este modo el compuesto del título (2,27 g).

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30–1,62 (3H, m), 1,47 (9H, s), 1,78–1,88 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,81 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 2,85–2,98 (3H, m), 3,00–3,15 (2H, m), 3,71 (2H, s), 3,80–4,15 (3H, m), 7,79 (1H, s a).

[Ejemplo de referencia 209] Éster terc-butílico del ácido (3R*, 4S*)-3-amino-4-[[[5-fluoroindol-2-il)-carbonil]-amino]-1-piperidinacarboxílico

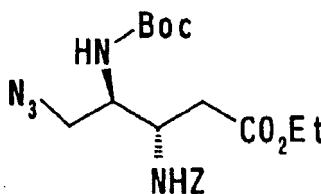


5 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 172, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 206 y ácido 5-fluoroindol-2-carboxílico.

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40–1,70 (3H, m), 1,48 (9H, s), 2,79–2,92 (1H, m), 2,99–3,14 (1H, m), 4,00–4,23 (3H, m), 6,85 (1H, s), 7,04 (1H, td, $J = 9,0, 2,4$ Hz), 7,07–7,20 (1H, a), 7,27 (1H, dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 9,0, 4,4$ Hz), 9,25–9,50 (1H, a).

EM (ESI) m/z : 377 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 [Ejemplo de referencia 210] Éster etílico del ácido (3S, 4R)-5-azido-3-[[[benciloxi)-carbonil]-amino]-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]valérico

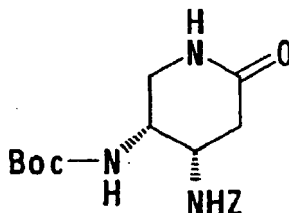


20 A una disolución del isómero (3S, 4S) (compuesto poco polar) que se obtiene en el ejemplo de referencia 168 (7,1 g) en cloruro de metileno (100 ml) se añadieron de forma secuencial gota a gota trietilamina (4,80 ml) y cloruro de metanosulfonilo (1,55 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, y la mezcla diluida se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo un compuesto de metanosulfonilo (9,20 g). Una mezcla que comprende el compuesto de metanosulfonilo que se obtiene de este modo, azida de sodio (5,64 g), y N,N-dimetilformamida (100 ml) se agitó a 80 °C durante 20 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla diluida se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo), para dar de este modo el compuesto del título (5,42 g).

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,43 (9H, s), 2,56–2,68 (2H, m), 3,48–3,60 (2H, m), 3,88–3,97 (1H, m), 4,04–4,20 (3H, m), 4,88–4,97 (1H, a), 5,10 (2H, s), 5,60–5,75 (1H, a), 7,30–7,40 (5H, m).

EM (ESI) m/z : 436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35 [Ejemplo de referencia 211] Éster bencilico del ácido (4S, 5R)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-oxopiperidin-4-ilcarbámico

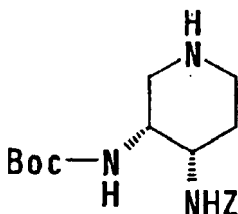


40 A una mezcla del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 210 (5,42 g), etanol (150 ml), y tetrahidrofurano (10,0 ml) se añadió catalizador de Lindlar (2,71 g), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno y, a continuación, durante 14 horas con unas condiciones de nitrógeno. Cualquier materia insoluble se retiró por filtración a través de una capa de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), y trietilamina (3,0 ml) se añadió a lo anterior,

seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla diluida se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 25:1), para dar de este modo el compuesto del título (2,50 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 2,30–2,50 (1H, a), 2,65–2,90 (1H, a), 3,15–3,30 (1H, a), 3,35–3,65 (1H, a), 4,00–4,25 (2H, a), 5,11 (2H, s), 5,55–5,60 (1H, a), 5,65–5,90 (1H, a), 6,25–6,55 (1H, a), 7,28–7,40 (5H, m).
EM (ESI) m/z: 364 (M+H) $^+$.

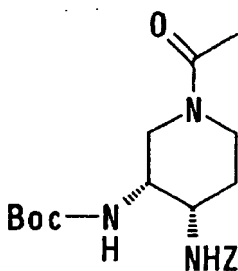
10 [Ejemplo de referencia 212] Éster bencílico del ácido (3R, 4S)–3–[(terc–butoxicarbonil)amino]piperidin–4–ilcarbámico



15 A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 211 (2,49 g) en tetrahidrofurano (70 ml) se añadió gota a gota un complejo de borano–tetrahidrofurano (como una disolución de tetrahidrofurano 1 M, 34,0 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla que se obtiene de este modo se devolvió de forma gradual a temperatura ambiente a la vez que se agitaba. Después de que la mezcla se agitara durante 20 horas, metanol (100 ml) se añadió a la mezcla de reacción, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron etanol (45 ml), agua (5 ml), y trietilamina (10 ml), y la mezcla que se obtiene de este modo se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol : agua = 7:3:1, capa inferior), para dar de este modo el compuesto del título (1,61 g).

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,65–1,72 (2H, m), 2,67 (1H, t, J = 12,0 Hz), 2,82 (12H, d, J = 12,0 Hz), 2,90–3,10 (1H, a), 3,60–3,80 (2H, m), 3,90–4,00 (1H, m), 5,00–5,20 (2H, m), 5,40–5,60 (2H, a), 7,25–7,74 (5H, m).
25 EM (FAB) m/z: 350 (M+H) $^+$.

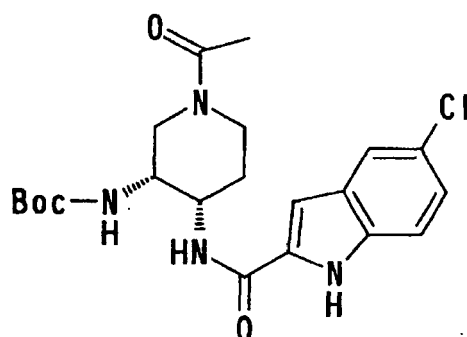
[Ejemplo de referencia 213] Éster terc–butílico del ácido (3R, 4S)–1–acetil–4–{[(benciloxi)–carbonil]–amino}piperidin–3–ilcarbámico



30 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 212 se hizo reaccionar con cloruro de acetilo en presencia de trietilamina en cloruro de metileno, para dar de este modo el compuesto del título.

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,85–2,15 (2H, m), 2,07 (1,5H, s), 2,14 (1,5H, s), 2,75–2,90 (1H, m), 3,10–3,20 (0,5H, m), 3,25–3,35 (0,5H, d a, J = 14,2 Hz), 3,65–4,05 (3H, m), 4,38–4,47 (0,5H, d a, J = 13,0 Hz), 4,54–4,63 (0,5H, m), 4,69–4,83 (1H, a), 4,98–5,20 (2,5H, m), 5,90–6,05 (0,5H, a), 7,30–7,40 (5H, m).
EM (ESI) m/z: 392 (M+H) $^+$.

40 [Ejemplo de referencia 214] Éster terc–butílico del ácido (3R, 4S)–1–acetil–4–{[(5–cloroindol–2–il)–carbonil]–amino}piperidin–3–ilcarbámico

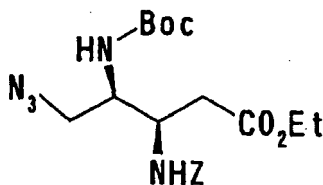


A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 213 (745 mg) en etanol (50 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (532 mg), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Cualquier materia insoluble se retiró por filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se hizo reaccionar con ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico (467 mg) de una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 68, para dar de este modo el compuesto del título (650 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,52 (9H, s), 1,60–1,80 (2H, m), 2,12 (1H, s), 2,16 (2H, s), 2,30–2,45 (0,5H, m), 2,67–2,82 (0,3H, m), 2,89 (0,7H, d, $J = 13,7$ Hz), 3,23 (0,7H, t, $J = 12,9$ Hz), 3,37 (0,3H, d, $J = 13,7$ Hz), 3,81–3,95 (1H, m), 4,05–4,33 (2H, m), 4,62–4,72 (0,3H, a), 4,77 (0,7H, d, $J = 13,7$ Hz), 5,10–5,27 (1H, m), 6,81 (0,3H, s a), 6,85 (0,7H, s), 7,21 (1H, d a, $J = 8,8$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,57 (0,3H, s a), 7,61 (0,7H, s), 8,55–8,65 (0,5H, a), 9,43–9,53 (0,7H, a), 9,60–9,70 (0,3H, a).

EM (ESI) m/z : 435 ($\text{M}+\text{H}^+$).

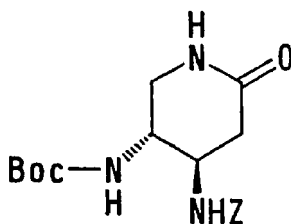
- 15 [Ejemplo de referencia 215] Éster etílico del ácido (3R, 4R)-5-azido-3-[(benciloxi)carbonil]amino-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]valérico



- 20 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 210, el compuesto del título se preparó a partir del isómero (3R, 4S) (compuesto muy polar) que se obtiene en el ejemplo de referencia 168.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,92 (9H, s), 2,51–2,63 (2H, m), 3,43–3,50 (2H, m), 3,84–3,92 (1H, m), 4,03–4,23 (3H, m), 5,10 (2H, s), 5,11–5,24 (1H, m), 5,54–5,60 (1H, m), 7,32–7,44 (5H, m).

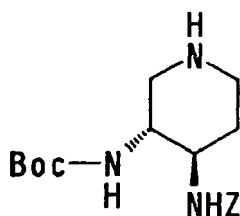
- 25 [Ejemplo de referencia 216] Éster bencílico del ácido (4R, 5R)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-oxopiperidin-4-ilcarbámico



- 30 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 211, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 215.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,35 (9H, s), 2,19 (1H, dd, $J = 17,4, 9,1$ Hz), 2,41–2,51 (1H, m), 2,97 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 3,00–3,11 (1H, m), 3,51–3,64 (1H, m), 3,67–3,73 (1H, m), 5,00 (2H, s), 6,71–6,80 (1H, m), 7,20–7,30 (5H, m), 7,44–7,52 (1H, m), 8,30 (1H, s).

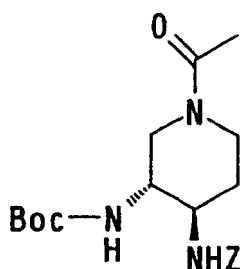
- 35 [Ejemplo de referencia 217] Éster bencílico del ácido (3R, 4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]piperidin-4-ilcarbámico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 212, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 216.

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,39 (9H, s), 2,05 (2H, d, J = 12,9 Hz), 2,40 (1H, t, J = 11,0 Hz), 2,63 (1H, t, J = 12,0 Hz), 3,09 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,31 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,42–3,53 (2H, m), 4,80–4,91 (1H, m), 5,09 (2H, s), 5,23–5,32 (1H, m), 7,39–7,41 (5H, m).

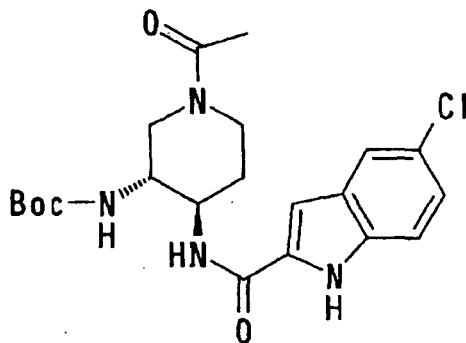
- 10 [Ejemplo de referencia 218] Éster terc-butílico del ácido (3R, 4R)-1-acetil-4-[(benciloxi)-carbonil]-amino)piperidin-3-ilcarbámico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 213, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 217.

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,42 (9H, s), 1,53–1,67 (1H, m), 1,89–2,00 (1H, m), 2,09 (1,5H, s), 2,15 (1,5H, s), 2,57 (1H, t, J = 12,0 Hz), 2,78 (1H, t, J = 12,0 Hz), 3,20–3,30 (1H, m), 3,40–3,56 (2H, m), 4,23–4,31 (1H, m), 4,45–4,56 (1H, m), 5,01–5,08 (1H, m), 5,10 (2H, s), 7,32–7,44 (5H, m).

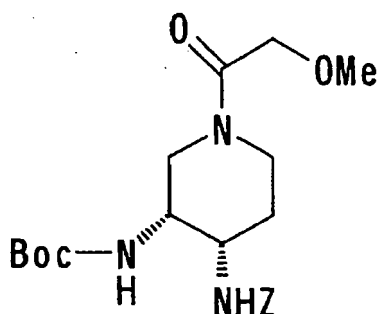
- 20 [Ejemplo de referencia 219] Éster terc-butílico del ácido (3R, 4R)-1-acetil-4-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino)piperidin-3-ilcarbámico



- 25 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 214, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 218.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35 (9H, s), 1,42–1,56 (2H, m), 2,00–2,10 (1H, m), 2,12 (1,5H, s), 2,17 (1,5H, s), 2,31–2,43 (1H, m), 2,67–3,00 (1H, m), 3,55–3,63 (1H, m), 3,78–4,00 (1H, m), 4,03–4,21 (1H, m), 4,78–5,24 (2H, m), 6,91 (0,5H, s), 6,92 (0,5H, s), 7,22–7,32 (1H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (1H, s), 9,45 (0,5H, s), 9,51 (0,5H, s).

- 30 [Ejemplo de referencia 220] Éster bencilico del ácido (3R, 4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1-(2-metoxiacetil)piperidin-4-ilcarbámico

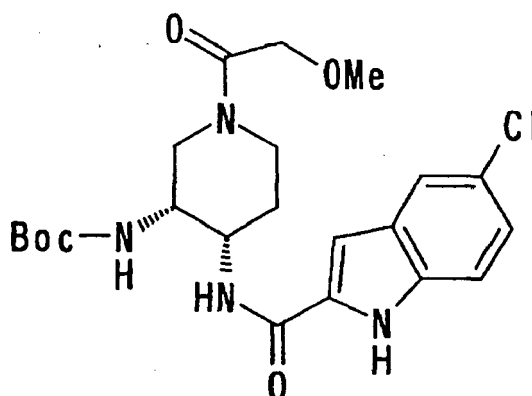


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 213, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 212 y cloruro de metoxiacetilo.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,70–2,15 (2H, m), 2,70–2,85 (1H, m), 2,90–3,30 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,75–3,90 (2H, m), 3,90–4,25 (3H, m), 4,40–4,80 (1H, m), 5,05–5,09 (1H, m), 5,10 (2H, s a), 7,30–7,40 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 322 (M+H+).

10 [Ejemplo de referencia 221] Éster terc-butílico del ácido (3R, 4S)-4-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-ilcarbámico

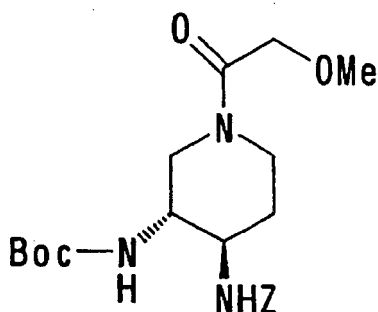


15 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 214, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 220.

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,52 (9H, s), 1,60–1,80 (1H, m), 2,20–2,40 (1H, m), 2,70–2,80 (0,6H, m), 2,90–3,00 (0,4H, m), 3,15–3,30 (0,4H, m), 3,32–3,40 (0,6H, m), 3,46, 3,49 (total 3H, cada uno s), 3,85–4,30 (5H, m), 4,55–4,80 (1H, m), 5,11 (0,4H, s a), 6,05 (0,6H, s a), 6,86 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 8,7, 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (1H, s), 8,40–8,60 (1H, m), 9,41 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 465 (M+H+).

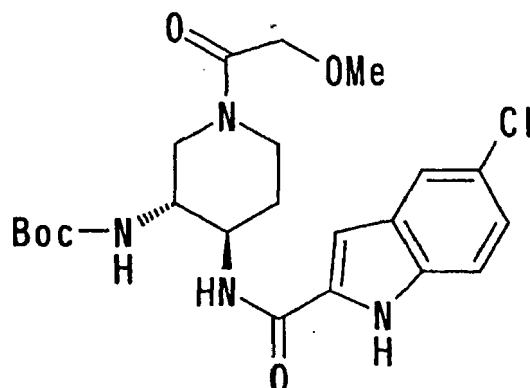
25 [Ejemplo de referencia 222] Éster bencílico del ácido (3R, 4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1-(2-metoxiacetil)piperidin-4-ilcarbámico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 213, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 217 y cloruro de metoxiacetilo.

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,41 (9H, s), 1,45–1,67 (1H, m), 2,01–2,14 (1H, m), 2,63 (1H, t, J = 12,0 Hz), 2,75 (1H, t, J = 12,0 Hz), 3,20–3,30 (1H, m), 3,32–3,41 (5H, m), 3,44–3,56 (2H, m), 4,21–4,32 (1H, m), 4,50–4,63 (1H, m), 5,03–5,08 (1H, m), 5,09 (2H, s), 7,32–7,40 (5H, m).

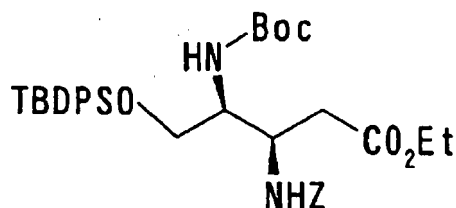
[Ejemplo de referencia 223] Éster terc-butilico del ácido (3R, 4R)-4-[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-ilcarbámico



5 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 214, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 222 y ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico.

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35 (9H, s), 1,41–1,56 (2H, m), 2,11–2,23 (0,5H, m), 2,34–2,50 (0,5H, m), 2,78–2,89 (0,5H, m), 3,01–3,12 (0,5H, m), 3,42 (5H, s), 3,45–3,56 (1H, m), 3,78–3,89 (1H, m), 4,00–4,21 (2H, m), 4,78–5,21 (2H, m), 6,91 (0,5H, s), 6,93 (0,5H, s), 7,23 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,59 (1H, s), 9,37 (0,5H, s), 9,54 (0,5H, s).

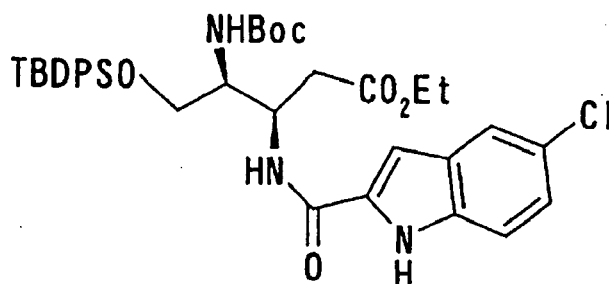
15 [Ejemplo de referencia 224] Éster etílico del ácido (3R, 4S)-3-[[benciloxi)-carbonil]-amino]-4-[[terc-butoxicarbonil)amino]-5-[[terc-butil(difenil)-sili]oxi]valérico



20 A una disolución del isómero (3R, 4S) (compuesto muy polar) que se obtiene en el ejemplo de referencia 168 (0,74 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadieron de forma secuencial trietilamina (0,47 ml), imidazol (0,19 g), y terc-butilclorodifenilsilano (0,7 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla que se obtiene de este modo se devolvió de forma gradual a temperatura ambiente a la vez que se agitaba. Después de que la mezcla se agitara durante 4 días, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla diluida se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 % y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 8:1), para dar de este modo el compuesto del título (0,85 g).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,07 (9H, s), 1,19 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,40 (9H, s), 2,40–2,50 (1H, m), 2,60 (1H, dd, $J = 15,9, 4,5$ Hz), 3,56–3,67 (1H, m), 3,74 (1H, dd, $J = 11,2, 4,5$ Hz), 3,78–3,89 (1H, m), 4,08 (2H, c, $J = 7,4$ Hz), 4,21–4,30 (1H, m), 4,99–5,13 (3H, m), 5,41–5,52 (1H, m), 7,40–7,53 (6H, m), 7,60–7,72 (4H, m).

30 [Ejemplo de referencia 225] Éster etílico del ácido (3R, 4S)-4-[[terc-butoxicarbonil)amino]-5-[[terc-butil(difenil)sili]oxi]-3-[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]valérico

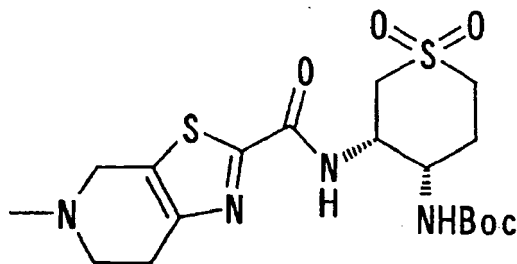


35 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 214, el grupo benciloxicarbonilo se eliminó del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 224, y el compuesto que se obtiene de este modo se sometió a una reacción de condensación con ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico, para dar de este modo el compuesto del

título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,10 (9H, s), 1,20 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,32 (9H, s), 2,40–2,52 (1H, m), 2,71 (1H, dd, $J = 15,9, 4,5$ Hz), 3,67–3,81 (2H, m), 4,00–4,20 (2H, m), 4,56–4,74 (1H, m), 5,00–5,11 (1H, m), 6,81 (1H, s), 7,21 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,40–7,50 (6H, m), 7,58 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,63–7,74 (5H, m), 9,01–9,14 (1H, m).

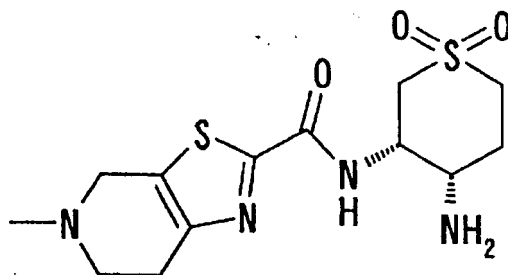
[Ejemplo de referencia 226] Éster terc-butilico del ácido (3R*, 4R*)-3-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino]-1,1-dioxohexahidro-1-tiopiran-4-ilcarbámico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 68, el compuesto del título se preparó a partir del isómero (3R*, 4R*) (compuesto poco polar) que se obtiene en el ejemplo de referencia 179 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 2,30–2,37 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,82–2,85 (2H, m), 2,92–2,95 (2H, m), 3,17–3,20 (4H, m), 3,40–3,43 (1H, m), 3,69–3,77 (2H, m), 3,97–3,98 (1H, m), 4,98 (1H, a), 5,25 (1H, a).

[Ejemplo de referencia 227] Clorhidrato de N-(3R*, 4R*)-4-amino-1,1-dioxohexahidro-1-tiopiran-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida

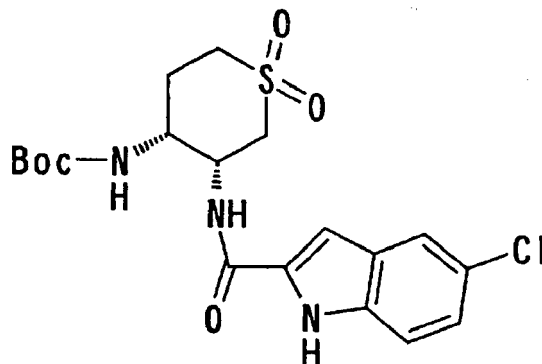


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 69, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 226.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,29–2,33 (2H, m), 2,93 (3H, s), 3,16 (2H, a), 3,40 (2H, a), 3,52 (2H, a), 3,69–3,76 (3H, m), 4,48 (1H, a), 4,71–4,82 (2H, m), 8,34 (2H, a), 8,82 (1H, a).

EM (ESI) m/z : 345 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 228] Éster terc-butilico del ácido (3R*, 4R*)-3-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-1,1-dioxohexahidro-1-tiopiran-4-ilcarbámico

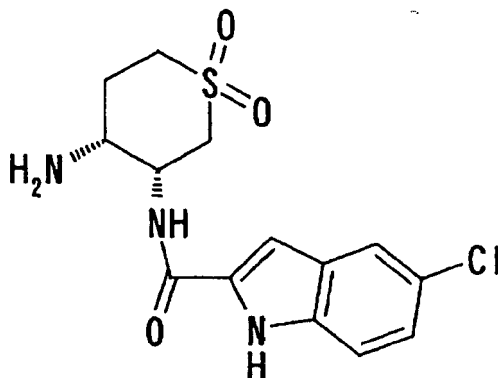


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 68, el compuesto del título se preparó a partir del isómero (3R*,4R*) (compuesto poco polar) que se obtiene en el ejemplo de referencia 179 y ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,34 (9H, s), 2,09 (2H, a), 3,07 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,24–3,28 (1H, m), 3,48 (2H, a), 4,12 (1H, a), 4,53 (1H, a), 7,04 (1H, s), 7,16–7,18 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,67 (1H, s), 8,37 (1H, a), 11,81 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 442 (M+H) $^+$.

- 5 [Ejemplo de referencia 229] Clorhidrato de N-[(3R*, 4R*)-4-amino-1,1-dioxohexahidro-1-tiopiran-3-il]-5-cloroindolo-2-carboxamida

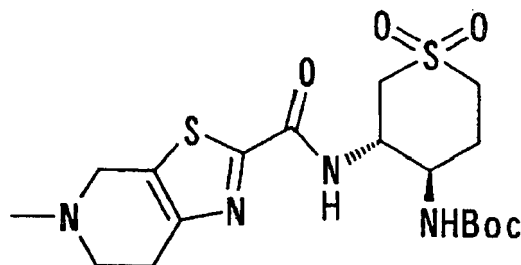


- 10 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 69, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 228.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,24–2,33 (2H, m), 3,43–3,55 (3H, m), 3,60–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, a), 4,75–4,79 (1H, m), 7,18–7,21 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,39 (2H, a), 8,58 (1H, d, J = 6,8 Hz), 11,93 (1H, s).

- 15 EM (ESI) m/z: 342 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 230] Éster terc-butílico del ácido (3R*, 4S*)-3-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino-1,1-dioxohexahidro-1-tiopiran-4-icarbámico

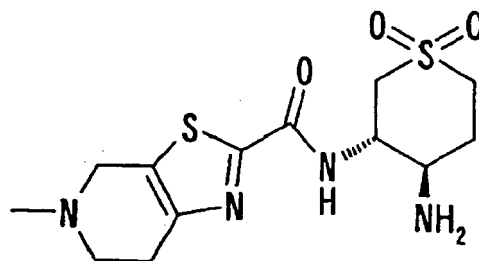


- 20 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 98, el compuesto del título se preparó a partir del isómero (3R*, 4S*) (compuesto muy polar) que se obtiene en el ejemplo de referencia 179 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10.

- 25 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,32 (9H, s), 2,14–2,24 (1H, m), 2,33–2,38 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,78–2,83 (2H, m), 2,86–2,95 (2H, m), 3,08–3,14 (3H, m), 3,55 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,68 (1H, d, J = 15,5 Hz), 3,72 (1H, d, J = 15,5 Hz), 3,86–3,88 (1H, m), 4,45–4,53 (1H, m), 4,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,3 Hz).

EM (ESI) m/z: 445 (M+H) $^+$.

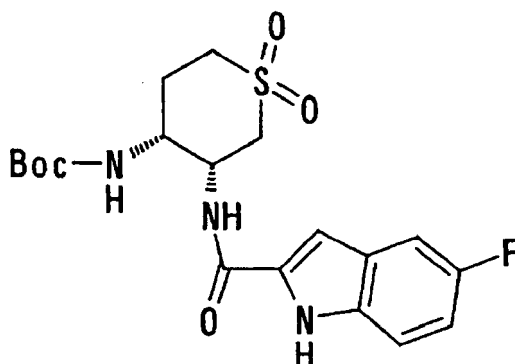
- 30 [Ejemplo de referencia 231] Clorhidrato de N-[(3R*, 4S*)-4-amino-1,1-dioxohexahidro-1-tiopiran-3-il]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida



- 35 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 69, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 230.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,03–2,12 (1H, m), 2,51 (1H, a), 2,93 (3H, s), 3,14 (2H, d, $J = 12,2$ Hz), 3,28 (2H, a), 3,33 (2H, a), 3,48 (3H, a), 3,72 (2H, a), 4,49 (2H, a), 4,71–4,74 (1H, m), 8,38 (2H, a), 9,21–9,24 (1H, m).
EM (ESI) m/z : 395 (M+H+).

- 5 [Ejemplo de referencia 232] Éster terc-butílico del ácido (3R*, 4R*)-3-[[5-fluoroindol-2-il]-carbonil]-amino]-1,1-dioxohexahidro-1-tiopiran-4-ilcarbámico



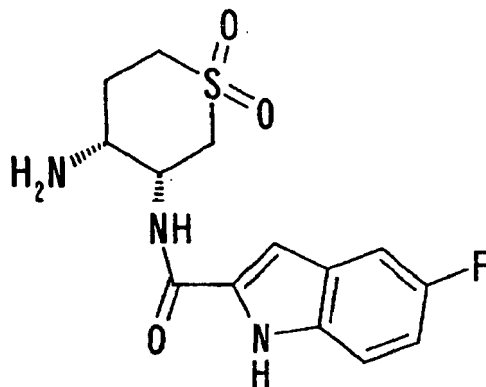
- 10 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 68, el compuesto del título se preparó a partir del isómero (3R*, 4R*) (compuesto poco polar) que se obtiene en el ejemplo de referencia 179 y ácido 5-fluoroindolo-2-carboxílico.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,37 (9H, s), 2,10–2,13 (2H, m), 3,06 (1H, a), 3,37–3,49 (3H, m), 4,13 (1H, a), 4,57 (1H, a), 6,95–7,01 (2H, m), 7,14 (1H, a), 7,30 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 8,8, 4,5$ Hz), 8,28 (1H, a), 11,68 (1H, s).

- 15 EM (ESI) m/z : 426 (M+H+).

[Ejemplo de referencia 233] Clorhidrato de N-[(3R*, 4R*)-4-amino-1,1-dioxohexahidro-1-tiopiran-3-il]-5-fluoroindolo-2-carboxamida

20

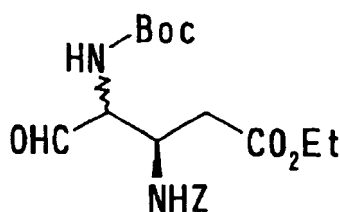


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 69, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 232.

- 25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,25–2,31 (1H, m), 2,47 (1H, a), 3,30 (1H, a), 3,49–3,53 (2H, m), 3,60–3,66 (1H, m), 3,78 (1H, a), 4,79 (1H, a), 7,01–7,05 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,38 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz), 8,40 (2H, a), 8,56 (1H, a), 11,81 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 326 (M+H+).

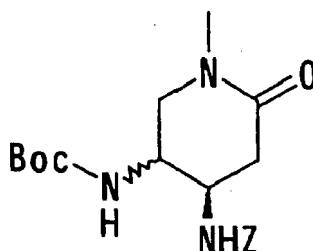
- 30 [Ejemplo de referencia 234] Éster etílico del ácido (3R)-3-[[[benciloxi]-carbonil]-amino]-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-oxovalérico



A una mezcla que comprende el isómero (3R, 4S) (compuesto muy polar) que se obtiene en el ejemplo de referencia 168 (0,5 g), dimetilsulfóxido (6,8 ml), y trietilamina (2,6 ml) se añadió de forma gradual un complejo de trióxido de azufre-piridina (1,5 g) a temperatura ambiente, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3:1), para dar de este modo el compuesto del título (0,51 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,44 (9H, s), 2,51–2,70 (2H, m), 4,01–4,23 (2H, m), 4,45–4,67 (1H, m), 5,00–5,23 (2H, s), 5,24–5,42 (1H, m), 7,23–7,43 (5H, m), 9,63 (0,5H, s), 9,67 (0,5H, s).

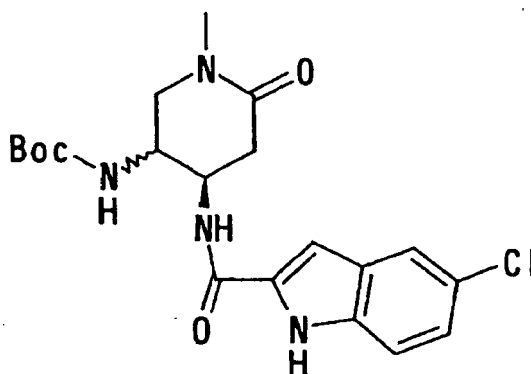
[Ejemplo de referencia 235] Éster bencílico del ácido (4R)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1-metil-2-oxopiperidin-4-ilcarbámico



A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 234 (0,51 g) en etanol (10 ml) se añadieron de forma secuencial ácido acético (0,27 ml) y metilamina (como una disolución de tetrahydrofurano 2 M, 1,0 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla que se obtiene de este modo se devolvió de forma gradual a temperatura ambiente a la vez que se agitaba. Después de que la mezcla se agitara durante 1 hora, cianoborohidruro de sodio (0,15 g) se añadió a la misma, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, y la mezcla diluida se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (20 ml), y trietilamina (2 ml) se añadió a la disolución, seguido de un calentamiento a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 98:2), para dar de este modo el compuesto del título (0,28 g).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,36 (3,6H, s), 1,38 (5,4H, s), 2,22–2,43 (1H, m), 2,44–2,61 (1H, m), 2,72 (1,2H, s), 2,80 (1,8H, s), 3,10 (0,5H, dd, $J = 12,5, 8,3$ Hz), 3,21–3,30 (0,5H, m), 3,33–3,45 (1H, m), 3,56–3,82 (1H, m), 3,89–4,00 (1H, m), 4,94 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 5,00 (1,2H, s), 5,01 (0,8H, s), 6,89–7,02 (0,5H, m), 7,23–7,44 (5,5H, m).

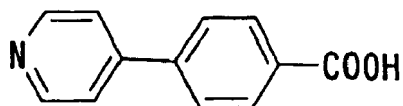
[Ejemplo de referencia 236] Éster terc-butílico del ácido (4R)-4-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-1-metil-6-oxopiperidin-3-ilcarbámico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 214, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 235 y ácido 5-cloroindol-2-carboxílico.

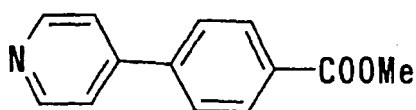
RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,24 (5,4H, s), 1,35 (3,6H, s), 2,43–2,56 (2H, m), 2,80 (3H, s), 3,10–3,20 (1H, m), 3,30–3,52 (1H, m), 3,83–3,91 (0,4H, m), 4,02–4,10 (0,6H, m), 4,20–4,31 (0,6H, m), 4,43–4,54 (0,4H, m), 6,94 (0,6H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,08 (1H, s), 7,16 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,30 (0,4H, s), 8,36 (0,4H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,43 (0,6H, d, $J = 8,3$ Hz), 11,75 (0,6H, s), 11,78 (0,4H, s).

[Ejemplo de referencia 237] Clorhidrato del ácido 4-(piridin-4-il)-benzoico



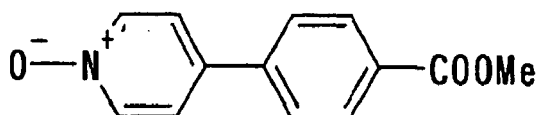
5 Clorhidrato de 4-bromopiridina (11,7 g) y ácido 4-carboxifenilborónico (10,0 g) se disolvieron en una mezcla de disolventes de tolueno (250 ml) y agua (250 ml), y a la disolución se añadieron de forma secuencial tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,0 g) y carbonato de sodio anhidro (25,4 g), seguido de un calentamiento a reflujo a 120 °C durante 19 horas. Después de que la mezcla resultante se enfriara a temperatura ambiente, acetato de etilo se añadió a la misma, y la mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con agua. HCl concentrado se añadió a la capa acuosa, para hacer de este modo ácida la mezcla. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo, y se concentró. El sólido resultante se recogió por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (8,37 g).
 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,35 (2H, d, J = 6,6 Hz), 8,97 (2H, d, J = 6,6 Hz).
 EM (FAB) m/z: 200 (M+H) $^+$.

15 [Ejemplo de referencia 238] Éster metílico del ácido 4-(piridin-4-il)-benzoico



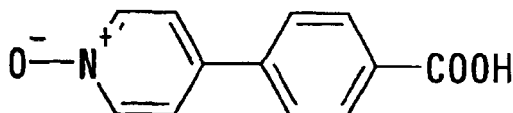
20 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 237 (12,4 g) se disolvió en metanol (200 ml), y ácido sulfúrico concentrado (5 ml) se añadió a lo anterior a temperatura ambiente, seguido de un calentamiento a reflujo durante 3 horas. Después de la compleción de la reacción, el disolvente se eliminó por destilación, e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió al residuo. La mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación, y hexano se añadió al residuo, para precipitar de este modo el compuesto del título (9,86 g).
 25 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 3,96 (3H, s), 7,54 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,16 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,71 (2H, d, J = 5,9 Hz).

[Ejemplo de referencia 239] 4-[4-(metoxicarbonil)fenil]piridina N-óxido



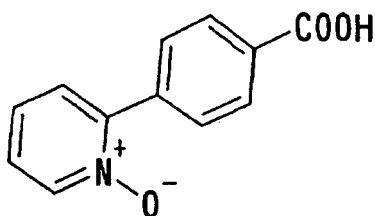
30 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 238 (1,49 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), y ácido m-cloroperbenzoico al 70 % (3,46 g) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Sulfito de sodio acuoso se añadió a la mezcla resultante para repartir la mezcla. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (1,33 g).
 35 RMN de ^1H (DMSO) δ : 3,88 (3H, s), 7,86 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,30 (2H, d, J = 7,2 Hz).
 EM (FAB) m/z: 230 (M+H) $^+$.

40 [Ejemplo de referencia 240] 4-(4-carboxifenil)piridina N-óxido



45 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 239 (802 mg) se disolvió en dioxano (20 ml), e hidróxido de sodio acuoso 1 N (5 ml) se añadió a lo anterior. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se neutralizó con HCl acuoso 1 N (5 ml) y agua (5 ml) se añadió a la misma. El precipitado resultante se recogió por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (627 mg).
 50 RMN de ^1H (DMSO) δ : 7,85 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,30 (2H, d, J = 7,2 Hz).

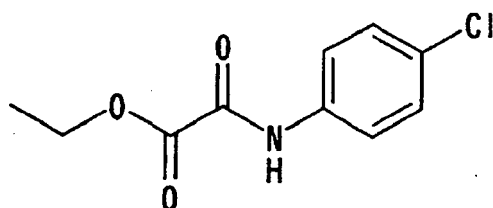
[Ejemplo de referencia 241] 2-(4-carboxifenil)-1-piridina N-óxido



De una forma similar a la que se emplea en los ejemplos de referencia 237, 238, 239, y 240, el compuesto del título se preparó a partir de 2-bromopiridina.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,41–7,45 (2H, m), 7,65–7,69 (1H, m), 7,94 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,02 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,34–8,38 (1H, m), 13,09 (1H, s).
EM (FAB) m/z : 216 (M+H) $^+$.

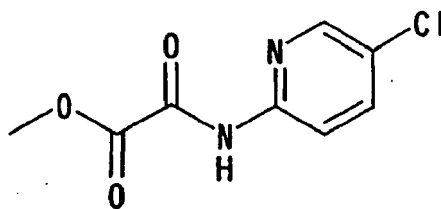
10 [Ejemplo de referencia 242] Éster etílico del ácido 2-(4-cloroanilino)-2-oxoacético



A una disolución de 4-cloroanilina (1,16 g) en cloruro de metileno (26 ml) se añadieron de forma secuencial trietilamina (1,52 ml) y cloro-oxoacetato de etilo (1,11 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa orgánica se lavó de forma secuencial con ácido cítrico acuoso al 10 % y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, y hexano se añadió al residuo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y se secaron, para dar de este modo el compuesto del título (1,89 g).

15 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,43 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,42 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,60 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,86 (1H, s a).
EM (ESI) m/z : 228 (M+H) $^+$.

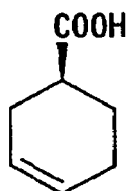
25 [Ejemplo de referencia 243] Éster metílico del ácido 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacético



2- amino-5-cloropiridina (1,16 g) y trietilamina (1,51 ml) se disolvieron en cloruro de metileno (26 ml), y cloro-oxoacetato de etilo (1,10 ml) se añadió a lo anterior con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. Hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción para repartir la mezcla, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3:1). El sólido de color amarillo pálido resultante se disolvió en metanol (20 ml), y la disolución se agitó a 50 °C durante 11 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y se secaron, para dar de este modo el compuesto del título (0,43 g).

30 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 3,99 (3H, s), 7,73 (1H, dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 9,39 (1H, s a).
EM (ESI) m/z : 215 (M+H) $^+$.

40 [Ejemplo de referencia 244] Ácido (1S)-3-ciclohexeno-1-carboxílico

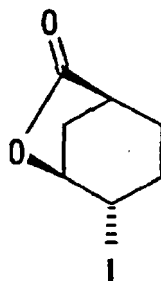


Sal de (R)-(+)- α -metilbencilamina de ácido (1S)-3-ciclohexeno-1-carboxílico (J. Am. Chem. Soc., vol. 100, págs. 5199-5203 (1978)) (95,0 g) se disolvió en acetato de etilo (1,6 l) y HCl 2 N (1,6 l). Después de que la capa orgánica se separara, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml \times 2). Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (300 ml \times 2). Después de que la capa orgánica se separara, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml), y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (48,3 g).

$[\alpha]_D^{25} = -104^\circ$ (c = 1, cloroformo).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,66-1,77 (1H, m), 2,00-2,20 (3H, m), 2,20-2,38 (2H, m), 2,57-2,65 (1H, m), 5,65-5,75 (2H, m).

[Ejemplo de referencia 245] (1S, 4S, 5S)-4-yodo-6-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-ona

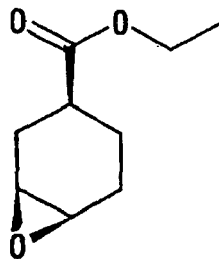


A una mezcla del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 244 (48,0 g), cloruro de metileno (580 ml), yoduro de potasio (82,1 g), hidrogenocarbonato de sodio (42,0 g) y agua (530 ml) se añadió yodo (125,4 g) a una temperatura interna de 5 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió tiosulfato de sodio acuoso 1 N (800 ml), y la mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con cloruro de metileno (1 l, 500 ml). La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso (300 ml), agua (500 ml), y salmuera saturada (300 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y se lavaron con hexano, seguido de secado, para dar de este modo el compuesto del título (89,5 g). p. f.: 130-131 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -41^\circ$ (c = 1, cloroformo)

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,78-1,96 (2H, m), 2,12 (1H, dd, J = 16,5 Hz, 5,2 Hz), 2,35-2,50 (2H, m), 2,65-2,70 (1H, m), 2,80 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,45-4,55 (1H, m), 4,77-4,87 (1H, m).

[Ejemplo de referencia 246] Éster etílico del ácido (1S, 3S, 6R)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico



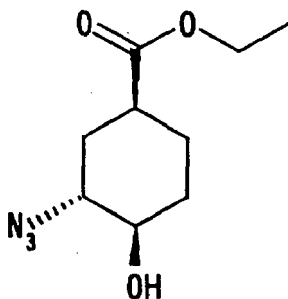
A una suspensión del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 245 (89,3 g) en etanol (810 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso 2 N (213 ml) a temperatura ambiente a la vez que se agitaba, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró en un baño a una temperatura de 35 °C a presión reducida. Agua (500 ml) se añadió a la materia oleosa resultante, y la mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con cloruro de metileno (500 ml y 300 ml). La capa orgánica se lavó con agua (300 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. La materia oleosa resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 85:15), para dar de este modo el compuesto del título (41,3 g).

$[\alpha]_D^{25} = -58^\circ$ (c = 1, cloroformo).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,50-1,70 (2H, m), 1,71-1,82 (1H, m), 2,08-2,28 (4H, m), 3,16 (2H,

s), 4,12 (2H, c, J = 7,2 Hz).

[Ejemplo de referencia 247] Éster etílico del ácido (1S, 3R, 4R)-3-azido-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico



5

Una mezcla del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 246 (41,0 g), N,N-dimetilformamida (300 ml), cloruro de amonio (19,3 g), y azida de sodio (23,5 g) se agitó a 76 °C durante 13 horas. Después de que cualquier materia insoluble se recogiera por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida mientras que no se permitía que el disolvente se evaporara a sequedad. El residuo se combinó con la materia sólida recogida mediante la filtración previa, y la mezcla que se obtiene de este modo se disolvió en agua (500 ml). La disolución se extrajo con acetato de etilo (500 ml, 300 ml). El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración, para dar de este modo el compuesto del título (51,5 g).

10

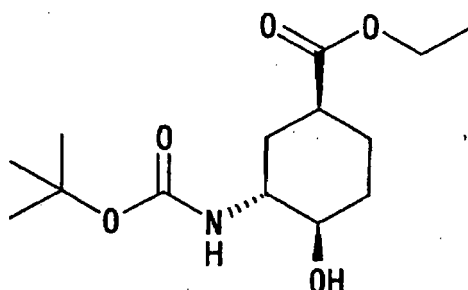
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +8^{\circ}$ (c = 1, cloroformo)

15

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,37–1,64 (3H, m), 1,86–1,95 (1H, m), 2,04–2,16 (1H, m), 2,32–2,41 (1H, m), 2,44 (1H, s a), 2,68–2,78 (1H, m), 3,45–3,60 (2H, m), 4,17 (2H, c, J = 7,1 Hz).

[Ejemplo de referencia 248] Éster etílico del ácido (1S, 3R, 4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico

20



Una mezcla del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 247 (51,2 g), dicarbonato de di-terc-butilo (68,1 g), paladio al 5 % sobre carbono (5,0 g), y acetato de etilo (1.000 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche a una presión de hidrógeno de 7 kg/cm². Después de que la mezcla de reacción se filtrara, el filtrado se concentró, y la materia oleosa que se obtiene de este modo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4:1 → 3:1). El compuesto que se obtiene de este modo se cristalizó en hexano, para dar de este modo el compuesto del título (46,9 g). Además, las aguas madre se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 100:1), para dar de este modo el compuesto del título (6,74 g).

25

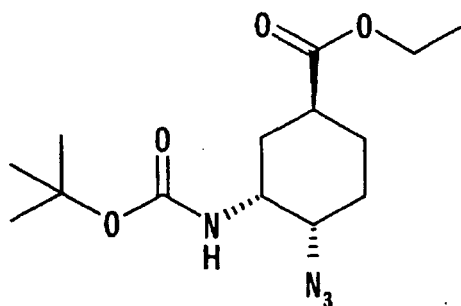
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +25^{\circ}$ (c = 1, cloroformo).

30

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,38–1,57 (3H, m), 1,45 (9H, s), 1,86–1,95 (1H, m), 2,05–2,17 (1H, m), 2,29–2,39 (1H, m), 2,61–2,68 (1H, m), 3,34 (1H, s a), 3,39–3,48 (1H, m), 3,53–3,64 (1H, m), 4,10–4,24 (2H, m), 4,54 (1H, s a).

35

[Ejemplo de referencia 249] Éster etílico del ácido (1S, 3R, 4S)-4-azido-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico

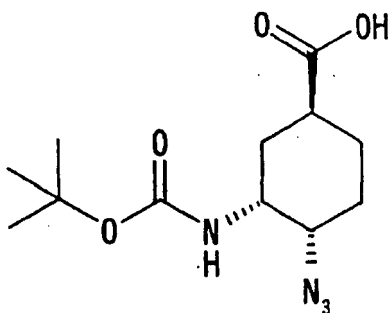


5 A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 248 (53,5 g) en cloruro de metileno (500 ml) y trietilamina (130 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (42 ml) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos. La mezcla que se obtiene de este modo se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se agitó durante 2 horas adicionales. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 0,5 N (800 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, para hacer de este modo ácida la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (500 ml, 300 ml). La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración. Los cristales resultantes se disolvieron en N,N-dimetilformamida (335 ml), y azida de sodio (60,5 g) se añadió a los mismos, seguido de agitación a de 67 a $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida, para evaporar de este modo 250 ml del disolvente. El residuo se combinó con la materia sólida recogida mediante la filtración previa, y la mezcla que se obtiene de este modo se disolvió en agua (500 ml). La disolución se extrajo con acetato de etilo (1 l y 300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (400 ml, 200 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración. Los cristales resultantes se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4:1), para dar de este modo el compuesto del título (18,4 g).

10 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +62^{\circ}$ (c = 1, cloroformo).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,35–2,00 (15H, s), 2,60–2,68 (1H, m), 3,80–3,96 (2H, m), 4,15 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,61 (1H, s a).

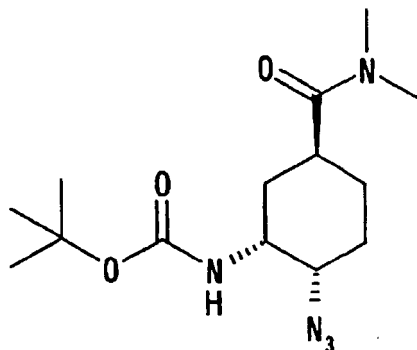
20 [Ejemplo de referencia 250] Ácido (1S, 3R, 4S)-4-azido-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico



25 A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 249 (1,0 g) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadieron hidróxido de litio (102 mg) y agua (5 ml), y después la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 17 horas, hidróxido de litio adicional (50 mg) se añadió a la misma, seguido de agitación durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió HCl acuoso 1 N (6,3 ml), y la mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (980 mg).

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30–2,20 (6H, m), 1,45 (9H, s), 2,70–2,80 (1H, m), 3,94 (2H, s a), 4,73 (1H, s a).

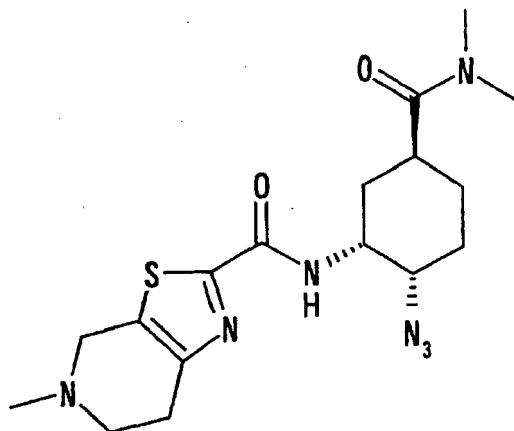
35 [Ejemplo de referencia 251] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-azido-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico



5 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 250 (4,77 g) se disolvió en cloruro de metileno (150 ml), y a la disolución se añadieron clorhidrato de dimetilamina (3,26 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (4,60 g), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (3,24 g), y N-metilmorfolina (8,09 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa orgánica se secó, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:50), para dar de este modo el compuesto del título (4,90 g).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30–1,90 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,97–2,18 (2H, m), 2,75–2,85 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,68–3,80 (1H, m), 4,05–9,20 (1H, m), 4,55–9,75 (1H, m).

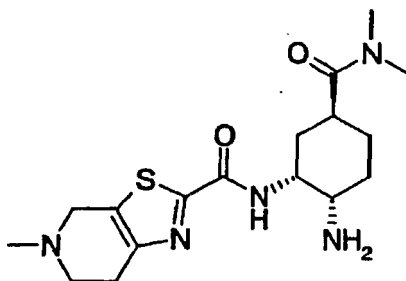
15 [Ejemplo de referencia 252] N-((1R, 2S, 5S)-2-azido-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida



20 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 251 (9,13 g) se disolvió en cloruro de metileno (100 ml), y HCl-etanol (100 ml) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 minuto. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (200 ml). A la disolución se añadieron el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 (7,75 g), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (4,47 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,2 g), y trietilamina (2,02 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla resultante se añadieron adicionalmente el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 (2,38 g) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,60 g), seguido de agitación durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 47:3), para dar de este modo el compuesto del título (7,38 g).

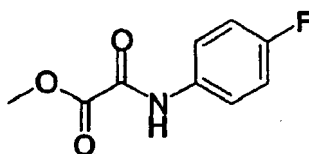
30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,72–1,97 (4H, m), 2,10–2,27 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,77–3,05 (11H, m), 3,68 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,74 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,86–3,93 (1H, m), 4,54–4,60 (1H, m), 7,25 (1H, d, J = 7,6 Hz).

35 [Ejemplo de referencia 253] N-((1R, 2S, 5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida



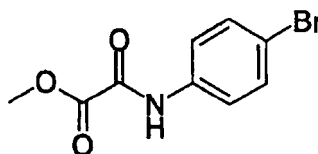
5 A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 252 (9,0 g) en metanol (300 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (6,0 g), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 11 horas a una presión de hidrógeno de 4 atm. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró, para dar de este modo el compuesto del título (7,67 g).
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,92–1,54 (1H, m), 1,66–1,89 (5H, m), 2,30–2,40 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,68–3,05 (6H, m), 2,92 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,10–3,18 (1H, m), 3,65–3,77 (2H, m), 4,21–4,28 (1H, m), 7,52 (1H, d, $J = 6,1$ Hz).

10 [Ejemplo de referencia 254] Éster metílico del ácido 2-(4-fluoroanilino)-2-oxoacético



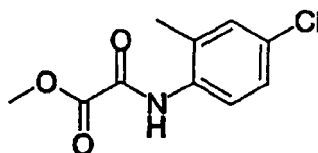
15 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 242, el compuesto del título se preparó a partir de 4-fluoroanilina y cloro-oxoacetato de metilo.
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,98 (3H, s), 7,00–7,14 (2H, m), 7,55–7,68 (2H, m), 8,85 (1H, s a).
 EM (ESI) m/z : 198 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 [Ejemplo de referencia 255] Éster metílico del ácido 2-(4-bromoanilino)-2-oxoacético



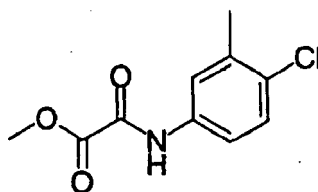
25 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 242, el compuesto del título se preparó a partir de 4-bromoanilina y cloro-oxoacetato de metilo.
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,98 (3H, s), 7,49 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,55 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,85 (1H, s a).
 EM (FAB) m/z : 258 M^+ .

[Ejemplo de referencia 256] Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2-metil-anilino)-2-oxoacético



30 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 242, el compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-metil-anilina y cloro-oxoacetato de metilo.
 35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,31 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,15–7,30 (2H, m), 7,98 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,77 (1H, a).
 EM (FAB) m/z : 228 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

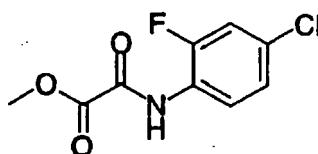
[Ejemplo de referencia 257] Éster metílico del ácido 2-[(4-cloro-3-metil-anilino)-2-oxoacético



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 242, el compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-3-metilanilina y cloro-oxoacetato de metilo.

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,39 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,33 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 12,5, 2,5$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,81 (1H, s a).
EM (ESI) m/z: 228 (M+H) $^+$.

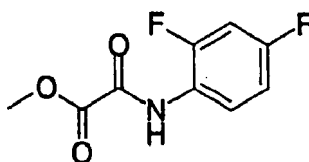
10 [Ejemplo de referencia 258] Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2-fluoroanilino)-2-oxoacético



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 242, el compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluoroanilina y cloro-oxoacetato de metilo.

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,99 (3H, s), 7,15-7,24 (2H, m), 8,33 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 9,05 (1H, s a).
EM (ESI) m/z: 232 (M+H) $^+$.

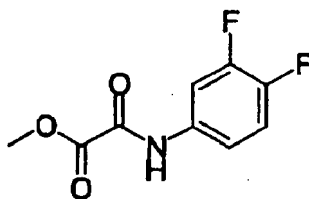
[Ejemplo de referencia 259] Éster metílico del ácido 2-(2,4-difluoroanilino)-2-oxoacético



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 242, el compuesto del título se preparó a partir de 2,4-difluoroanilina y cloro-oxoacetato de metilo.

- 25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,99 (3H, s), 6,87-7,00 (2H, m), 8,29-8,38 (1H, m), 8,99 (1H, s a).
EM (ESI) m/z: 215 M $^+$.

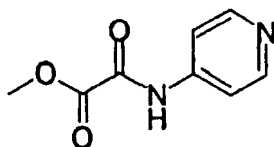
[Ejemplo de referencia 260] Éster metílico del ácido 2-(3,4-difluoroanilino)-2-oxoacético



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 242, el compuesto del título se preparó a partir de 3,4-difluoroanilina y cloro-oxoacetato de metilo.

- 30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,98 (3H, s), 7,10-7,28 (2H, m), 7,67-7,78 (1H, m), 8,83 (1H, s a).
EM (ESI) m/z: 215 M $^+$.

35 [Ejemplo de referencia 261] Éster metílico del ácido 2-oxo-2-(piridin-4-ilamino)acético

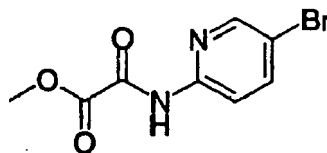


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 242, el compuesto del título se preparó a partir de 4-aminopiridina y cloro-oxoacetato de metilo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,99 (3H, s), 7,58 (2H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz), 8,60 (2H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz), 9,04 (1H, s a).
EM (ESI) m/z : 181 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

[Ejemplo de referencia 262] Éster metílico del ácido 2-[(5-bromopiridin-2-il)amino]-2-oxoacético



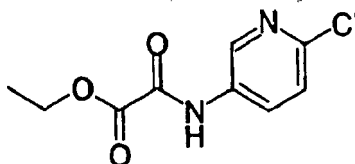
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 242, el compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-5-bromopiridina y cloro-oxoacetato de metilo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,99 (3H, s), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 9,38 (1H, s a).

EM (FAB) m/z : 259 M^+ .

15

[Ejemplo de referencia 263] Éster etílico del ácido 2-[(6-cloropiridin-3-il)amino]-2-oxoacético

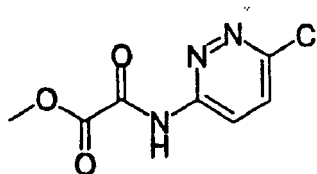


5-amino-2-cloropiridina (386 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (8 ml), y a la disolución se añadieron 2-etoxi-2-oxoacetato de potasio (469 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (863 mg), y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (203 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se repartió entre cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2:1), para dar de este modo el residuo (200 mg) que contiene el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,43 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,44 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,24 (1H, dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 9,03 (1H, s a).

30

[Ejemplo de referencia 264] Éster metílico del ácido 2-[(6-cloropiridazin-3-il)amino]-2-oxoacético

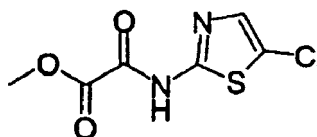


3-amino-6-cloropiridazina (516 mg) se disolvió en piridina (26 ml), y a la disolución se añadieron de forma secuencial trietilamina (665 μl) y cloro-oxoacetato de metilo (441 μl) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción para repartir la mezcla, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (748 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,03 (3H, s), 7,59 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 9,88 (1H, s a).

EM (FAB) m/z : 215 M^+ .

[Ejemplo de referencia 265] Éster metílico del ácido 2-[(5-clorotiazol-2-il)amino]-2-oxoacético

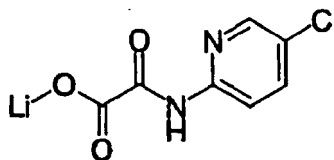


45

De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 242, el compuesto del título se preparó a partir

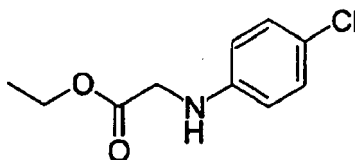
de 2-amino-5-clorotiazol y cloro-oxoacetato de metilo.
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,02 (3H, s), 7,48 (1H, s), 11,03 (1H, s a).
 EM (ESI) m/z: 221 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 [Ejemplo de referencia 266] Sal de litio del ácido 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacético



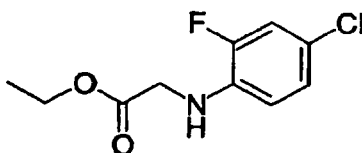
10 A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 243 (1,12 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadieron agua (5,0 ml) e hidróxido de litio (128 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 5 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y al sólido blanco resultante se añadió hexano (30 ml), seguido de agitación durante 30 minutos. La materia sólida resultante se recogió por filtración, y se secó, para dar de este modo el compuesto del título (1,02 g).
 15 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,90 (1H, dd, J = 8,9, 2,6 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,6 Hz), 10,18 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 267] Éster etílico del ácido 2-(4-cloroanilino)acético



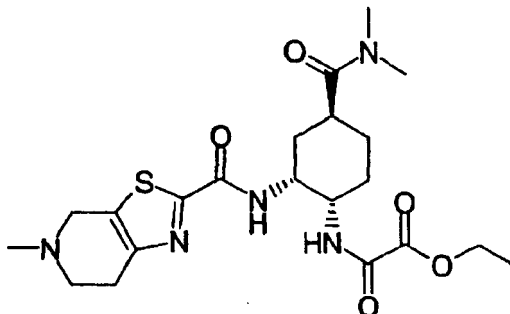
20 4-cloroanilina (2,0 g) se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y bromoacetato de etilo (2,1 g) y carbonato de potasio (2,2 g) se añadieron a lo anterior, seguido de agitación a 60 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: cloroformo = 2:1), para dar de este modo el compuesto del título (2,3 g).
 25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,86 (2H, s), 4,24 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,26-4,35 (1H, m), 6,53 (2H, dd, J = 6,6, 2,2 Hz), 7,14 (2H, dd, J = 6,6, 2,2 Hz).

[Ejemplo de referencia 268] Éster etílico del ácido 2-(4-cloro-2-fluoroanilino)acético



30 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 267, el compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluoroanilina y bromoacetato de etilo.
 35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,91 (2H, s), 4,22 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,42-9,51 (1H, m), 6,49 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,98 (1H, dt, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 11,3, 2,5 Hz).

[Ejemplo de referencia 269] Éster etílico del ácido 2-(((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-amino)-ciclohexil)amino]-2-oxoacético



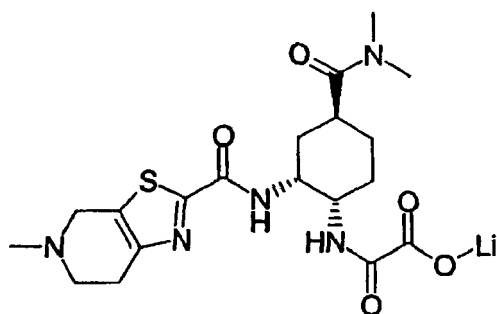
40

El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 (1,5 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 ml), y a la disolución se añadieron 2-etoxi-2-oxoacetato de potasio (962 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,18 g), y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (277 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se repartió entre hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 47:3), para dar de este modo el compuesto del título (1,13 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,55–2,15 (6H, m), 2,52 (3H, s), 2,77–2,89 (3H, m), 2,94 (5H, s a), 3,06 (3H, s), 3,71 (1H, d, J = 15,5 Hz), 3,73 (1H, d, J = 15,5 Hz), 4,06–4,13 (1H, m), 4,32 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,60–4,63 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,83 (1H, d, J = 7,6 Hz).

EM (ESI) m/z: 466 (M+H) $^+$.

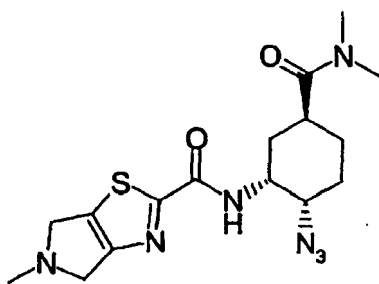
[Ejemplo de referencia 270] Sal de litio del ácido 2-(((1S, 2R, 4S)-4-((dimetilamino)carbonil)-2-(((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-oxoacético



El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 269 (1,13 g) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), metanol (10 ml) y agua (10 ml), e hidróxido de litio (58 mg) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (1,10 g).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,41–1,73 (4H, m), 2,00–2,07 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,74–2,99 (11H, m), 3,67 (2H, s), 3,82–3,88 (1H, m), 4,28–4,30 (1H, m), 8,66–8,70 (2H, m).

[Ejemplo de referencia 271] N-((1R, 2S, 5S)-2-azido-5-((dimetilamino)carbonil)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-pirolo[3,4-d]tiazol-2-carboxamida

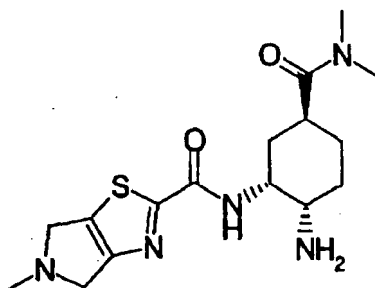


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 252, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 293 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 251.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,73–1,87 (4H, m), 2,11–2,20 (2H, m), 2,67 (3H, s), 2,85–2,90 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,90–4,10 (5H, m), 4,57–4,62 (1H, m), 7,20–7,22 (1H, m).

EM (FAB) m/z: 378 (M+H) $^+$.

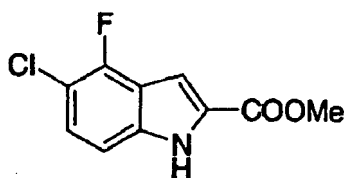
[Ejemplo de referencia 272] N-((1R, 2S, 5S)-2-amino-5-((dimetilamino)carbonil)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-pirolo[3,4-d]tiazol-2-carboxamida



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 253, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 271.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,67–1,97 (6H, m), 2,36–2,40 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,92 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,07–3,18 (1H, m), 3,92–3,95 (2H, m), 4,02–4,06 (2H, m), 4,23–4,26 (1H, m), 7,50–7,52 (1H, m).

[Ejemplo de referencia 273] Éster metílico del ácido 5-cloro-4-fluoroindolo-2-carboxílico

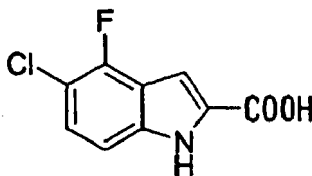


10 Etanol (100 ml) se añadió a hidruro de sodio (contenido en hidruro de sodio de un 60 %, 4,7 g) a 0 °C bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. 2-nitropropano (11 ml) se añadió a la mezcla de
 15 reacción, y después la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 10 minutos, 1-(bromometil)-3-cloro-2-fluorobenceno (10 g) se añadió a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre dietil éter y agua. La capa orgánica se lavó de forma secuencial con hidróxido de sodio acuoso 1 N, agua, y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 3:7), para dar de este modo 3-cloro-2-
 20 fluorobenzaldehído en bruto (5,5 g) como un compuesto oleoso de color amarillo pálido. Metanol (20 ml) se añadió a hidruro de sodio (contenido en hidruro de sodio de un 60 %, 1,6 g) bajo una atmósfera de argón a 0 °C, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 10 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a –20 °C, una disolución del 3-cloro-2-fluorobenzaldehído en bruto (5,5 g) y 2-azidoacetato de metilo (5,0 g) en metanol (10 ml) se añadió a la misma en un plazo de 20 minutos. Después de que la mezcla de reacción se calentara a 0 °C, la mezcla se agitó durante 2,5 horas, y agua (40 ml) se añadió a la misma. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se extrajo con una mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por
 25 destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tolueno: hexano = 3:17), para dar de este modo el éster metílico del ácido 2-azido-3-[(3-cloro-2-fluoro)fenil]acrílico en bruto (2,6 g). Este compuesto se disolvió en xileno (50 ml), y la disolución se agitó a 130–140 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno). El compuesto que se obtiene de este modo se cristalizó en dietil éter-hexano, para dar de este modo el compuesto del título (440 mg).

30 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4,08 (3H, s), 7,20 (1H, s), 7,31–7,38 (2H, m).

35 EM (FAB) m/z : 228 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

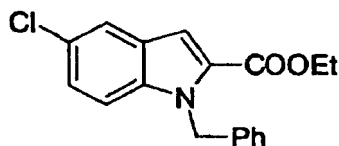
[Ejemplo de referencia 274] Ácido 5-cloro-4-fluoroindolo-2-carboxílico



40 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 273 (440 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y una disolución acuosa (5 ml) de hidróxido de litio (160 mg) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió adicionalmente una disolución acuosa (5 ml) de hidróxido de litio (240 mg), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante una
 45 hora adicional. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se neutralizó con HCl acuoso 1 N. La mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con acetato de etilo 3 veces, y las capas orgánicas se

combinaron. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (390 mg). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 6,79 (1H, s), 7,16–7,26 (2H, m) EM (FAB) m/z: 214 (M+H) $^+$.

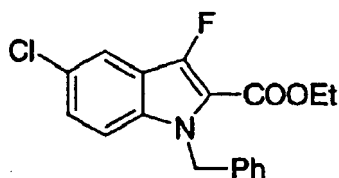
5 [Ejemplo de referencia 275] Éster etílico del ácido 1-bencil-5-cloroindolo-2-carboxílico



10 Éster etílico del ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico (1,4 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 ml), y a la disolución se añadieron carbonato de potasio (2,9 g) y cloruro de bencilo (2,4 ml), seguido de agitación en un baño a una temperatura de 100 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se vertió en agua enfriada con hielo. La mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:19). El compuesto que se obtiene de este modo se cristalizó en dietil éter-hexano, para dar de este modo el compuesto del título (1,6 g).

15 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,33 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,83 (2H, s), 7,00–7,02 (2H, d), 7,20–7,38 (6H, m), 7,67 (1H, d, J = 1,7 Hz).

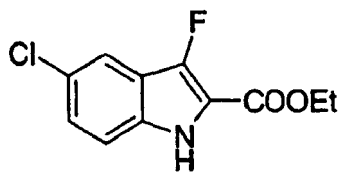
20 [Ejemplo de referencia 276] Éster etílico del ácido 1-bencil-5-cloro-3-fluoroindolo-2-carboxílico



25 A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 275 (2,2 g) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió triflato de 1-fluoro-2,6-dicloropiridinio (4,4 g), y la mezcla que se obtiene de este modo se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica combinada se lavó de forma secuencial con HCl 1 N, agua, y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:24), para dar de este modo el compuesto del título en bruto (2,8 g). Una porción del compuesto que se obtiene de este modo se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, para dar de este modo el compuesto del título.

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,29 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,77 (2H, s), 6,97–6,99 (2H, m), 7,18–7,28 (3H, m), 7,39 (1H, dd, J = 9,0, 2,1 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 9,0, 2,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,1 Hz)

35 [Ejemplo de referencia 277] Éster etílico del ácido 5-cloro-3-fluoroindolo-2-carboxílico

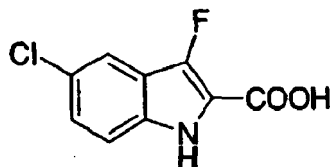


40 El compuesto en bruto que se obtiene en el ejemplo de referencia 276 (1,4 g) se disolvió en anisol (30 ml), y cloruro de aluminio (2,9 g) se añadió a lo anterior en porciones pequeñas con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Cloruro de aluminio adicional (2,9 g) se añadió a lo anterior, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 18 horas. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de aluminio (8,0 g), y la mezcla se agitó durante 5 horas. Después de que se añadiera agua a la misma, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica combinada se lavó de forma secuencial con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno), para dar de este modo el compuesto del título (470 mg).

45 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,45 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,25–7,31 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 0,73 Hz), 8,53 (1H, s a).

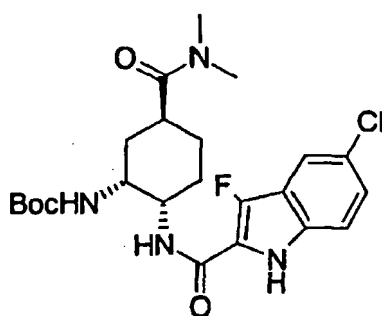
50 EM (FAB) m/z: 242 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 278] Ácido 5-cloro-3-fluoroindolo-2-carboxílico



5 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 274, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 277.
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,31 (1H, dd, J = 8,8, 1,9 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,8, 1,9 Hz), 7,70 (1H, d, J = 1,9 Hz), 11,78 (1H, s) EM (FAB) m/z: 214 (M+H) $^+$.

10 [Ejemplo de referencia 279] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-[(5-cloro-3-fluoroindol-2-il)-carbonil]-amino]-5-(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico

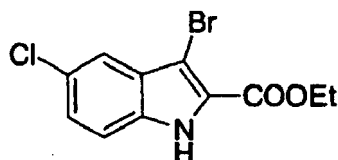


15 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 97, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 278.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,45 (9H, s), 1,73–2,11 (6H, m), 2,65 (1H, s a), 2,96 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,20 (1H, s a), 4,28 (1H, s a), 4,78 (1H, a), 7,23–7,30 (3H, m), 7,58 (1H, s), 9,03 (1H, s).

20 EM (FAB) m/z: 481 (M+H) $^+$.

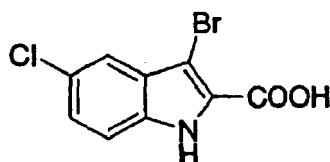
[Ejemplo de referencia 280] Éster etílico del ácido 3-bromo-5-cloroindolo-2-carboxílico



25 N-bromosuccinimida (440 mg) se añadió a una disolución de éster etílico del ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico (500 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:9). El polvo blanco que se obtiene de este modo se lavó con hexano, para dar de este modo el compuesto del título (680 mg).

30 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,92–1,48 (3H, m), 4,43–4,49 (2H, m), 7,30–7,32 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 0,74 Hz), 9,11 (1H, s) EM (FAB) m/z: 303 (M+H) $^+$.

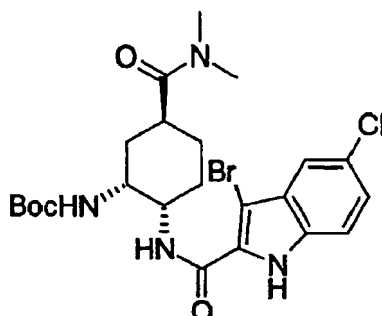
35 [Ejemplo de referencia 281] Ácido 3-bromo-5-cloroindolo-2-carboxílico



40 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 274, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 280.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,35 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,48–7,53 (2H, m), 12,33 (1H, s) EM (FAB) m/z : 275 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 [Ejemplo de referencia 282] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-[[3-bromo-5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico



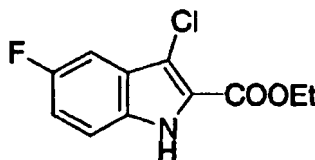
10 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 97, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 281.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,42 (9H, s), 1,58–2,17 (6H, m), 2,70 (1H, s a), 2,96 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,23–4,28 (2H, m), 4,83 (1H, a), 7,34–7,41 (3H, m), 7,52 (1H, s), 9,76 (1H, s).

EM (FAB) m/z : 542 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

[Ejemplo de referencia 283] Éster etílico del ácido 3-cloro-5-fluoroindolo-2-carboxílico

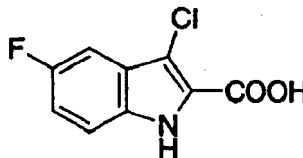


20 Éster etílico del ácido 5-fluoroindolo-2-carboxílico (2,0 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml), y una disolución de N-clorosuccinimida (1,4 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió gota a gota a lo anterior con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla diluida se lavó de forma secuencial con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 5:1), para dar de este modo el compuesto del título (1,9 g).

25

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 4,46 (2H, c, $J = 7,4$ Hz), 7,14 (1H, dt, $J = 8,0, 2,7$ Hz), 7,32–7,36 (2H, m), 8,91 (1H, a).

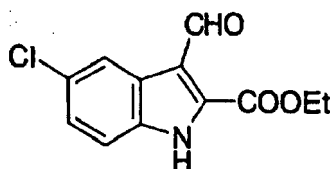
30 [Ejemplo de referencia 284] Ácido 3-cloro-5-fluoroindolo-2-carboxílico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 274, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 283.

35 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,20 (1H, dt, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz), 12,12 (1H, a).

[Ejemplo de referencia 285] Éster etílico del ácido 5-cloro-3-formilindolo-2-carboxílico

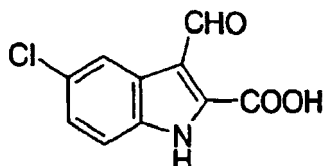


40

Oxicloruro de fósforo (2,0 ml) se añadió a N-metilformanilida (2,9 g), y después la mezcla se agitó durante 15 minutos, 1,2-dicloroetano (50 ml) y éster etílico del ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico (4,0 g) se añadieron a la misma, seguido de un calentamiento a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa (28 ml) de acetato de sodio (14 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó durante 18 horas. La materia insoluble se recogió por filtración, y se lavó de forma secuencial con agua y dietil éter, para dar de este modo el compuesto del título (3,56 g).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,44 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,19 (1H, d, J = 1,4 Hz), 10,53 (1H, s).

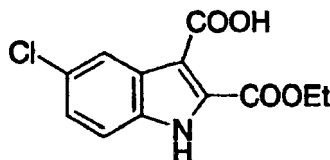
10 [Ejemplo de referencia 286] Ácido 5-cloro-3-formilindolo-2-carboxílico



15 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 285 (1,0 g) se disolvió en etanol (10 ml), e hidróxido de sodio acuoso 1 N (10 ml) se añadió gota a gota a lo anterior, seguido de agitación a 50 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió HCl acuoso 1 N (11 ml), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó. La materia insoluble resultante se recogió por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (0,86 g).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,20 (1H, s), 10,58 (1H, s), 12,90 (1H, a).

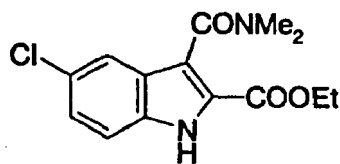
20 [Ejemplo de referencia 287] Ácido 5-cloro-2-etoxicarbonilindolo-3-carboxílico



25 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 286 (1,5 g) y ácido sulfámico (1,7 g) se disolvieron en terc-butanol (30 ml) y agua (30 ml), y clorito de sodio (1,6 g) se añadió a lo anterior, seguido de agitación durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla diluida se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó de forma secuencial con HCl acuoso 1 N y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se recristalizó en una mezcla de disolventes que comprende isopropil éter y hexano, para dar de este modo el compuesto del título (0,7 g).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,97 (1H, d, J = 1,4 Hz), 12,75 (1H, a).

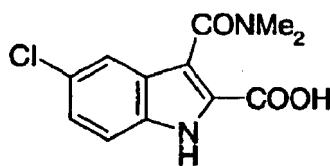
[Ejemplo de referencia 288] Éster etílico del ácido 5-cloro-3-[(dimetilamino)carbonil]indolo-2-carboxílico



35 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 287 (0,7 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), y a la disolución se añadieron clorhidrato de dimetilamina (0,26 g), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (0,43 g), y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,0 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla diluida se lavó de forma secuencial con HCl acuoso 1 N, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se recristalizó en una mezcla de disolventes que comprende isopropil éter y hexano, para dar de este modo el compuesto del título (0,6 g).

45 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,78 (3H, s), 3,04 (3H, s), 4,30 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,29 (1H, s).

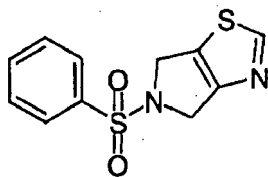
[Ejemplo de referencia 289] Ácido 5-cloro-3-[(dimetilamino)carbonil]indolo-2-carboxílico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 286, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 288.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,91 (6H, s), 7,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (1H, s), 12,16 (1H, s).

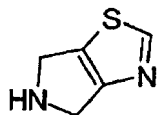
[Ejemplo de referencia 290] 5-(fenilsulfonyl)-5,6-dihidro-4H-pirolo-[3,4-d]-tiazol



10 Bencenosulfonamida (638 mg) y 4,5-bis(bromometil)tiazol (M. Al. Hariri, O. Galley, F. Pautet, H. Fillion, Eur. J. Org. Chem., págs. 593-594 (1998)) (1,10 g) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 ml) con enfriamiento con hielo, e hidruro de sodio (al 60 % en aceite, 357 mg) se añadió a lo anterior de una vez, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se repartió entre agua y cloruro de metileno, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno: acetato de etilo = 9:1), para dar de este modo el compuesto del título (137 mg).

15 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 4,60-4,63 (2H, m), 4,70-4,73 (2H, m), 7,52-7,64 (3H, m), 7,88-7,92 (2H, m), 8,71 (1H, s).
EM (FAB) m/z: 267 (M+H) $^+$.

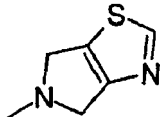
20 [Ejemplo de referencia 291] Dibromhidrato de 5,6-dihidro-4H-pirolo-[3,4-d]-tiazol



25 Una mezcla del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 290 (800 mg), fenol (800 μl), y ácido bromhídrico saturado al 47 % (5,00 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de que la mezcla resultante se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. El disolvente de la capa acuosa se eliminó por destilación a presión reducida. Después de que acetato de etilo se añadiera al residuo, el precipitado resultante se recogió por filtración, y se secó, para dar de este modo el compuesto del título (521 mg).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 4,42 (2H, s a), 4,56 (2H, s a), 9,14 (1H, s).
EM (FAB) m/z: 127 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 292] 5-metil-5,6-dihidro-4H-pirolo-[3,4-d]-tiazol

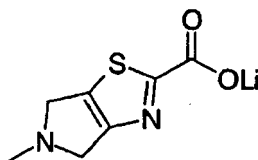


35 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 9, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 291.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 2,67 (3H, s), 3,95-3,99 (2H, m), 4,01-4,05 (2H, m), 8,69 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 141 (M+H) $^+$.

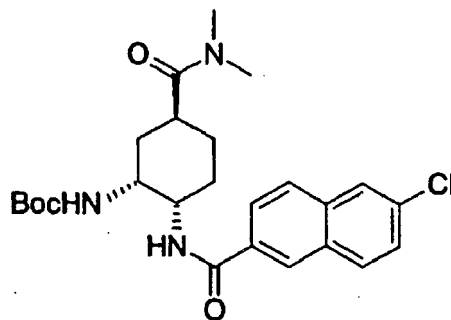
40 [Ejemplo de referencia 293] Sal de litio del ácido 5-metil-5,6-dihidro-4H-pirolo-[3,4-d]-tiazol-2-carboxílico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 5, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 292.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,52 (3H, s), 3,73 (2H, t, J = 3,2 Hz), 3,87 (2H, t, J = 3,2 Hz).

- 5 [Ejemplo de referencia 294] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S,5S)-2-[(6-cloro-2-naftoil)amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico

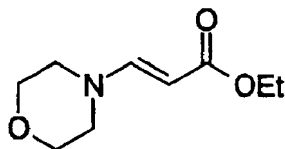


- 10 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 97, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 y ácido 6-cloronaftaleno-2-carboxílico (Eur. J. Chem-Chim. Ther., vol. 19, págs. 205-214 (1984)).

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,30-2,00 (15H, m), 2,60-2,80 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,09 (3H, s), 4,00-4,20 (1H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,75-4,95 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,70-7,95 (5H, m), 8,31 (1H, s).

- 15 EM (FAB) m/z: 474 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 295] Éster etílico del ácido (E)-3-(morfolin-4-il)-2-acrílico

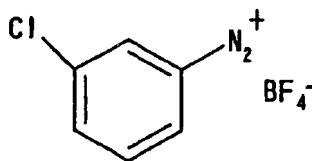


- 20 Éster etílico del ácido propiónico (2,0 ml) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), y morfolina (1,70 ml) se añadió gota a gota a lo anterior con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 20:1), para dar de este modo el compuesto del título (3,72 g).

- 25 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,21 (4H, t, J = 5,1 Hz), 3,71 (4H, t, J = 5,1 Hz), 4,14 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,70 (1H, d, J = 13,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 13,4 Hz).

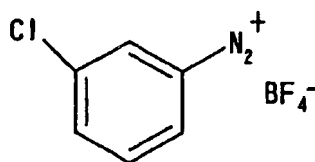
EM (FAB) m/z: 186 (M+H) $^+$.

- 30 [Ejemplo de referencia 296] Tetrafluoroborato de 3-clorobencenodiazonio



- 35 3-cloroanilina (2,0 g) se disolvió en una mezcla de disolventes de agua (30 ml) y HCl concentrado (3,5 ml), y nitrito de sodio (1,30 g) se añadió a la misma con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 10 minutos. A la mezcla resultante se añadieron HCl concentrado (5,3 ml) y tetrafluoroborato de sodio (6,90 g), seguido de agitación durante 30 minutos con enfriamiento con hielo. El precipitado se recogió por filtración, y se lavó con agua, metanol, y dietil éter, para dar de este modo el compuesto del título (2,63 g). El compuesto se usó directamente para la siguiente reacción.

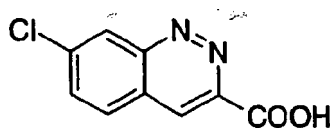
- 40 [Ejemplo de referencia 297] Éster etílico del ácido 7-clorocinnolin-3-carboxílico



El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 295 (1,45 g) se disolvió en acetonitrilo (100 ml), y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 296 (1,73 g) se añadió a lo anterior. La mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se calentó a reflujo durante 7 días. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno → cloruro de metileno: acetato de etilo = 10:1, seguido de hexano : acetato de etilo = 4:1 → 1:1), para dar de este modo el compuesto del título (0,25 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,62 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 7,80 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,64 (1H, s), 8,68 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

[Ejemplo de referencia 298] Ácido 7-clorocinnolin-3-carboxílico

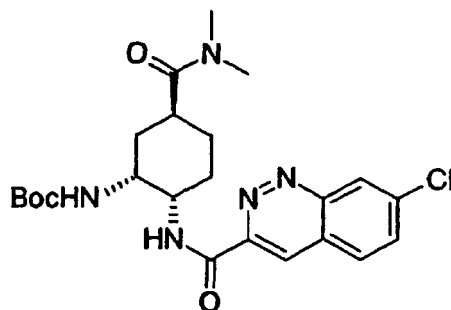


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 286, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 297.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,02 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,70 (1H, s), 8,90 (1H, s).

EM (FAB) m/z : 209 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 299] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-[[[7-clorocinnolin-3-il]-carbonil]-amino]-5-[[dimetilamino]-carbonil]-ciclohexilcarbámico

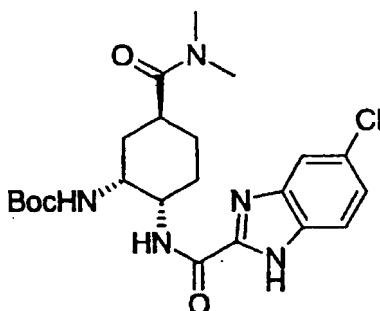


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 97, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 298.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,36 (9H, s), 1,80–2,20 (5H, m), 2,72 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,49 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 4,30–4,45 (2H, m), 4,87 (1H, a), 7,77 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,59 (2H, a), 8,72 (1H, s).

EM (FAB) m/z : 476 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 300] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-[[[5-cloro-1H-benzimidazol-2-il]-carbonil]-amino]-5-[[dimetilamino]-carbonil]-ciclohexilcarbámico

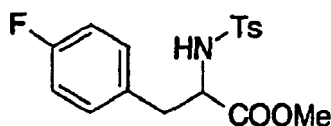


A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 143 (235 mg) en tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (50 mg), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante una noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo y ácido 5-clorobenzoimidazol-2-carboxílico (Bull. Chem. Soc. Jpn., vol. 62, pág. 2668 (1989)) (165 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5,0 ml), y a la disolución se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (100 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (171 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró, y al residuo se añadieron cloruro de metileno, hidrogenocarbonato de sodio acuoso, y agua para repartir el residuo. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10:1), para dar de este modo el compuesto del título (250 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,01–2,00 (6H, m), 1,34 (9H, s), 2,79 (3H, s), 2,80–2,95 (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,89–4,06 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,62 (2H, s a), 8,47 (1H, d, J = 8,5 Hz), 13,46 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 466 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 301] Éster metílico del ácido 3-(4-fluorofenil)-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-amino}propiónico

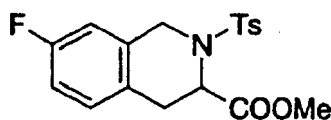


Éster metílico del ácido 2-amino-3-(4-fluorofenil)propiónico (2,01 g), cloruro de p-toluenosulfonilo (2,25 g), y 4-dimetilaminopiridina (309 mg) se disolvieron en cloroformo (30 ml), y piridina (3,0 ml) se añadió a lo anterior, seguido de un calentamiento a reflujo durante 4,5 horas. Cloruro de p-toluenosulfonilo adicional (2,20 g) se añadió a lo anterior, y la mezcla que se obtiene de este modo se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo y HCl 1 N (17 ml) para repartir la mezcla. La capa orgánica se lavó de forma secuencial con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 2:1), para dar de este modo el compuesto del título (2,89 g).

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 2,41 (3H, s), 2,90–3,10 (2H, m), 3,51 (3H, s), 4–10–4,20 (1H, m), 5,04 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,85–6,95 (2H, m), 7,00–7,10 (2H, m), 7,20–7,30 (2H, m), 7,60–7,70 (2H, m).

EM (ESI) m/z: 352 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 302] Éster metílico del ácido 7-fluoro-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico

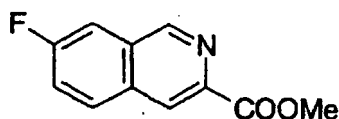


El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 301 (1,50 g) y paraformaldehído (207 mg) se disolvieron en cloroformo (40 ml), y después el recipiente de reacción se purgó con argón, complejo de trifluoroborano y dietil éter (1,20 ml) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado para repartir la mezcla, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3:1), para dar de este modo el compuesto del título (1,45 g).

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 2,42 (3H, s), 3,15 (2H, d, J = 3,9 Hz), 3,46 (3H, s), 4,45 (1H, d, J = 15,9 Hz), 4,69 (1H, d, J = 15,9 Hz), 5,01 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,70–6,80 (1H, m), 6,80–6,90 (1H, m), 7,00–7,10 (1H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,3 Hz).

EM (ESI) m/z: 364 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 303] Éster metílico del ácido 7-fluoroisoquinolina-3-carboxílico



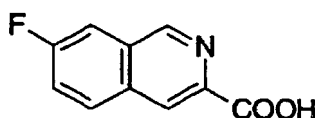
El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 302 (1,45 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (40 ml), y gas oxígeno se introdujo en la mezcla de reacción, seguido de agitación a 100 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre hidrogenocarbonato de sodio acuoso

saturado y cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó de forma secuencial con ácido cítrico acuoso al 10 % y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:1), para dar de este modo el compuesto del título (0,59 g).

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,07 (3H, s), 7,55–7,65 (1H, m), 7,65–7,75 (1H, m), 8,00–8,05 (1H, m), 8,61 (1H, s), 9,30 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 206 (M+H) $^+$.

10 [Ejemplo de referencia 304] Clorhidrato del ácido 7-fluoroisoquinolina-3-carboxílico

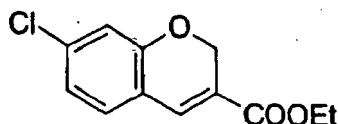


15 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 303 (1,45 g) se disolvió en HCl concentrado (18 ml), y la disolución se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua, y se secaron, para dar de este modo el compuesto del título (0,46 g).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,90–8,00 (1H, m), 8,15–8,25 (1H, m), 8,40–8,50 (1H, m), 8,82 (1H, s), 9,55 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 192 (M+H) $^+$.

20 [Ejemplo de referencia 305] Éster etílico del ácido 7-cloro-2H-cromeno-3-carboxílico

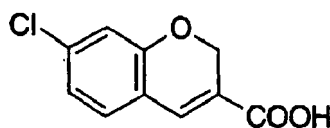


25 4-cloro-2-hidroxibenzaldehído (Acta. Chem. Scand., vol. 53, pág. 258 (1999)) (510 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml), e hidruro de sodio (al 60 % en aceite, 157 mg) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de éster etílico del ácido 2-dietilfosfonoacrílico (J. Org. Chem., vol. 43, pág. 1256 (1978)) (769 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de un calentamiento a reflujo durante una noche. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua y dietil éter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10:1), para dar de este modo el compuesto del título (247 mg).

30 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,99 (2H, d, J = 1,2 Hz), 6,85 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 8,1, 2,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,38 (1H, d, J = 1,0 Hz).

35 EM (EI) m/z: 238 (M $^+$).

[Ejemplo de referencia 306] Ácido 7-cloro-2H-cromeno-3-carboxílico

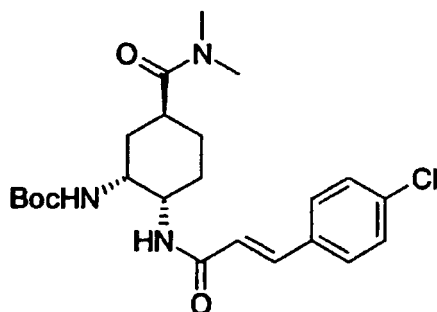


40 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 274, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 305.

45 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,1, 2,2 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,44 (1H, s).

EM (EI) m/z: 210 (M) $^+$.

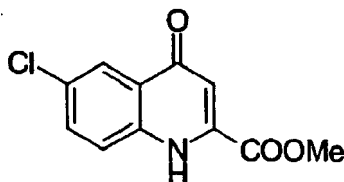
[Ejemplo de referencia 307] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S,5S)-2-[[[(E)-3-(4-clorofenil)-2-propenoil]-amino]-5-[[dimetilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 97, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 y ácido 4-clorocinnámico.

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30–1,55 (3H, m), 1,48 (9H, s), 1,60–2,30 (4H, m), 2,95 (3H, s), 3,06 (3H, s), 4,01 (1H, s a), 4,10–4,20 (1H, m), 4,78 (1H, s a), 6,30 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,02 (1H, s), 7,31 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,40 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 15,6$ Hz).
EM (ESI) m/z : 450 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

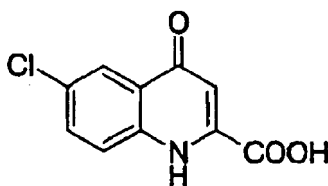
- 10 [Ejemplo de referencia 308] Éster metílico del ácido 6-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



15 Acetilenodicarboxilato de dimetilo (13,5 ml) se añadió a una disolución de 4-cloroanilina (12,76 g) en metanol (150 ml), y la mezcla que se obtiene de este modo se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en difenil éter (70 ml), seguido de agitación a 240 °C durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara, se añadió una mezcla de disolventes de hexano y dietil éter a la misma. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y se lavaron, para dar de este modo el compuesto del título (11,09 g).

- 20 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,97 (3H, s), 7,76 (1H, dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz), 7,90–8,05 (2H, m), 12,28 (1H, s a).
EM (ESI) m/z : 238 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

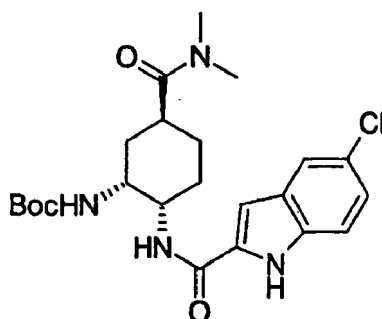
[Ejemplo de referencia 309] Ácido 6-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



- 25 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 286, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 308.

- 30 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6,90–7,05 (1H, m), 7,90–8,05 (2H, m), 10,10–10,30 (1H, m), 12,13 (1H, s a).
EM (ESI) m/z : 224 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 310] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico

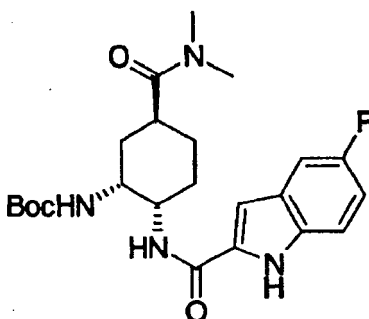


A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 97 (5,00 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadieron agua (10 ml) e hidróxido de litio (263 mg), y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo y clorhidrato de dimetilamina (1,85 g) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (100 ml), y a la disolución se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (1,75 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,32 g), y diisopropiletilamina (11,3 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró, y al residuo se añadieron cloruro de metileno, hidrogenocarbonato de sodio acuoso, y agua para repartir el residuo. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : acetona = 2:1 → 1:1), para dar de este modo el compuesto del título (4,59 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,60–1,76 (2H, m), 1,73 (9H, s), 1,76–1,87 (1H, m), 1,93 (1H, s a), 2,14 (1H, s a), 2,28 (1H, s a), 2,65 (1H, s a), 2,95 (3H, s), 3,05 (3H, s), 4,01 (1H, s a), 4,21 (1H, s a), 4,84 (1H, s a), 6,81 (1H, s a), 7,20 (1H, dd, J = 8,8, 1,9 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, s a), 8,02 (1H, s a), 10,06 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 465 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 311] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-[[[5-fluoroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-[[dimetilamino]-carbonil]-ciclohexilcarbámico



1) De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 91, éster etílico del ácido (1S, 3R, 4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[[[5-fluoroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 96 y ácido 5-fluoroindolo-2-carboxílico.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (9H, s), 1,67–2,41 (7H, m), 3,97 (1H, s a), 4,15 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,08–4,22 (1H, m), 6,83 (1H, s), 7,00–7,05 (1H, m), 7,32–7,36 (1H, m), 8,02 (1H, s), 9,51 (1H, s).

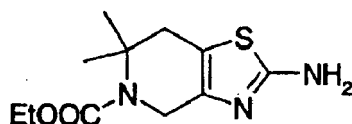
EM (FAB) m/z: 448 (M+H) $^+$.

2) De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 310, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se describe anteriormente.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,52 (9H, s), 1,57–1,79 (2H, m), 1,79–2,00 (2H, m), 2,14 (1H, s a), 2,31 (1H, s a), 2,65 (1H, s a), 2,95 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,02 (1H, s a), 4,17–4,25 (1H, m), 4,80 (1H, s a), 6,82 (1H, s a), 7,02 (1H, dt, J = 2,3, 9,0 Hz), 7,24 (1H, s a), 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 4,3 Hz), 7,91 (1H, s a), 9,49 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 447 (M+H) $^+$.

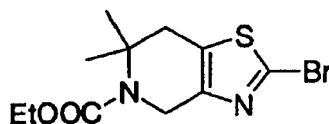
[Ejemplo de referencia 312] Éster etílico del ácido 2-amino-6,6-dimetil-6,7-dihidrotiazolo-[4,5-c]-piridina-5-(4H)-carboxílico



Cianuro cuproso (918 mg) se suspendió en tetrahidrofurano (50 ml) bajo flujo de argón, y después la suspensión se enfrió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, *n*-butil-litio (como una disolución en hexanos 1,56 N, 6,41 ml) se añadió gota a gota a la misma durante 5 minutos, seguido de agitación a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, e hidruro de diisobutilaluminio (como una disolución en hexanos 1,00 M) se añadió gota a gota a la misma durante 20 minutos, seguido de agitación a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución de éster etílico del ácido 2,2-dimetil-5-oxo-5,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (Helv. Chim. Acta, vol. 81, pág. 303 (1998)) (986 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) durante 5 minutos, seguido de agitación a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. La mezcla resultante se calentó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, y bromo (4,90 ml) se añadió a la misma de una vez, seguido de agitación a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con sulfito de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). Tiourea (760 mg) se añadió a lo anterior, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una noche. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se repartió entre cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 4:1), para dar de este modo el compuesto del título (412 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, $J = 7,1\text{ Hz}$), 1,54 (6H, s), 2,65–2,67 (2H, m), 4,09 (2H, c, $J = 7,1\text{ Hz}$), 4,44–4,46 (2H, m), 4,78 (2H, s a).

[Ejemplo de referencia 313] Éster etílico del ácido 2-bromo-6,6-dimetil-6,7-dihidrotiazolo-[4,5-*c*]-piridina-5-(4H)-carboxílico

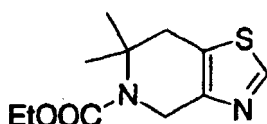


Bromuro cúprico (431 mg) se suspendió en acetonitrilo (8 ml), y nitrito de terc-butilo (249 mg) se añadió gota a gota a lo anterior a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 312 (412 mg) en acetonitrilo (8 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla que se obtiene de este modo se calentó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de agitación durante 15 minutos. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se repartió entre dietil éter y HCl al 10 %. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 6:1), para dar de este modo el compuesto del título (151 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, $J = 7,1\text{ Hz}$), 1,55 (6H, s), 2,79–2,81 (2H, m), 4,10 (2H, c, $J = 7,1\text{ Hz}$), 4,65–4,67 (2H, m).

EM (ESI) m/z : 319 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

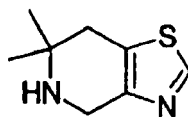
[Ejemplo de referencia 314] Éster etílico del ácido 6,6-dimetil-6,7-dihidrotiazolo-[4,5-*c*]-piridina-5-(4H)-carboxílico



A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 313 (432 mg) en dietil éter (5 ml) se añadió *n*-butil-litio (como una disolución en hexanos 1,56 N, 1,04 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre agua y dietil éter, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación, para dar de este modo el compuesto del título (307 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, $J = 7,1\text{ Hz}$), 1,55 (6H, s), 2,90 (2H, s), 4,12 (2H, c, $J = 7,1\text{ Hz}$), 4,75 (2H, m), 8,63 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 315] 6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[4,5-*c*]-piridina



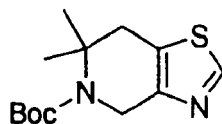
El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 314 (307 mg) se disolvió en una mezcla de disolventes de agua (5 ml), etanol (5 ml) y dioxano (5 ml), e hidróxido de litio (598 mg) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de un calentamiento a reflujo durante 7 días. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se repartió entre agua y cloruro de metileno. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno 6 veces, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación, para dar de este modo el

compuesto del título <207 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,23 (6H, s), 2,71–2,73 (2H, m), 4,09–9,11 (2H, m), 8,61 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 168 (M+).

- 5 [Ejemplo de referencia 316] Éster terc-butílico del ácido 6,6-dimetil-6,7-dihidrotiazolo-[4,5-c]-piridina-5-(4H)-carboxílico

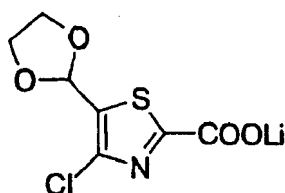


- 10 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 315 (207 mg) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), y a la disolución se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (404 mg) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (151 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que dicarbonato de di-terc-butilo adicional (404 mg) se añadiera a lo anterior, la mezcla que se obtiene de este modo se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y dicarbonato de di-terc-butilo adicional (1,00 g) se añadió adicionalmente a la misma, seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla resultante se repartió entre cloruro de metileno y HCl acuoso al 10 %, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4:1), para dar de este modo el compuesto del título (95,4 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,52 (6H, s), 2,87 (2H, s), 4,69 (2H, s), 8,62 (1H, s).

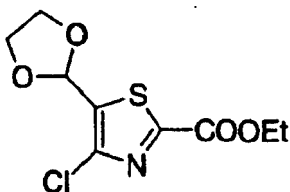
- 20 EM (ESI) m/z: 269 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 317] Sal de litio del ácido 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)tiazol-2-carboxílico



- 25 Etilen-acetal de 2,4-diclorotiazol-5-carbaldehído (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, pág. 973 (1992)) (2,26 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), y n-butil-litio (como una disolución en hexanos 1,5 N, 6,8 ml) se añadió a lo anterior a la vez que se enfriaba con hielo seco-acetona. Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 20 minutos, gas dióxido de carbono se introdujo en la mezcla a la misma temperatura. La mezcla de reacción se calentó de forma gradual a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y la mezcla se concentró a presión reducida. Hexano se añadió al residuo, y el polvo resultante se recogió por filtración. El polvo se suspendió en acetato de etilo, y el polvo se recogió por filtración de nuevo, para dar de este modo el compuesto del título (1,65 g).

- 35 [Ejemplo de referencia 318] Éster etílico del ácido 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)tiazol-2-carboxílico

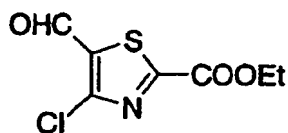


- 40 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 317 (242 mg) y etanol (0,2 ml) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (2 ml), y a la disolución se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (136 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (250 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se concentró a presión reducida, y dietil éter y HCl diluido se añadieron al mismo. La capa orgánica se separó y se lavó con agua e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (170 mg).

- 45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,00–4,10 (2H, m), 4,10–4,20 (2H, m), 4,48 (2H, c, J = 7,3 Hz), 6,15 (1H, s).

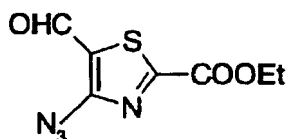
EM (ESI) m/z: 264 (M+H) $^+$.

- 50 [Ejemplo de referencia 319] Éster etílico del ácido 4-cloro-5-formiltiazol-2-carboxílico



El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 318 (132 mg) se disolvió en dietil éter (5 ml), y HCl acuoso al 20 % (0,3 ml) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 horas. Hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con dietil éter, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (110 mg).
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,52 (2H, c, J = 7,1 Hz), 10,12 (1H, s).

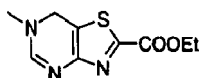
[Ejemplo de referencia 320] Éster etílico del ácido 4-azido-5-formiltiazol-2-carboxílico



El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 319 (5,15 g) se disolvió en dimetilsulfóxido (30 ml), y azida de sodio (1,52 g) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Agua helada se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla que se obtiene de este modo se extrajo con dietil éter. El extracto se lavó con agua dos veces, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 29:1), para dar de este modo el compuesto del título (1,78 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,50 (2H, c, J = 7,1 Hz), 9,95 (1H, s).

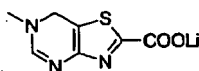
[Ejemplo de referencia 321] 6-Metil-6,7-dihidrotiazolo-[4,5-d]-pirimidina-2-carboxilato de etilo:



El compuesto (1,56 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 320 se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), y ácido acético (2 ml), metilamina (una disolución de tetrahydrofurano 2 N, 21 ml), y triacetoxiborohidruro de sodio (2,98 g) se añadieron a la disolución, seguido de agitación. Después de 1 hora, triacetoxiborohidruro de sodio (2,98 g) se añadió adicionalmente a la mezcla, y la agitación se continuó durante 4,5 horas adicionales. Hidróxido de sodio acuoso 0,5 N (100 ml) se añadió a la mezcla de reacción para alcalinizar la misma. Después de que la mezcla de reacción se extrajera con cloruro de metileno, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo un aceite de color pardo (1,43 g). Este aceite se disolvió en etanol (50 ml), y paladio al 10 % sobre carbono (2,0 g) se añadió a la disolución, seguido de hidrogenación a temperatura normal y presión normal. Después de 2,5 horas, el catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), y ortoformiato de trimetilo (0,7 ml) y complejo de trifluoruro de boro y dietil éter (0,3 ml) se añadieron a la disolución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 97:3), para dar de este modo el compuesto del título (100 mg).

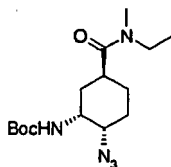
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,95 (3H, s), 4,44 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,87 (2H, s), 7,06 (1H, s).
 EM (ESI) m/z: 226 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 322] 6-Metil-6,7-dihidrotiazolo-[4,5-d]-pirimidina-2-carboxilato de litio:



El compuesto (463 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 321 se disolvió en tetrahydrofurano (20 ml), e hidróxido de litio (54,1 mg) y agua (4 ml) se añadieron a la disolución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4,5 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se secó por medio de una bomba de vacío, para dar de este modo el compuesto del título (460 mg).
 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,86 (3H, s), 4,71 (2H, s), 7,03 (1H, s).

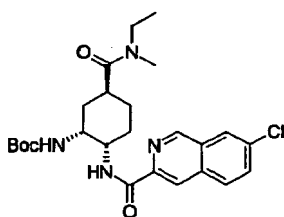
[Ejemplo de referencia 323] (1R, 2S, 5S)-2-Azido-5-[[etil(metil)amino]carbonil]-ciclohexilcarbamato de terc-butilo:



El compuesto del título se obtuvo mediante condensación del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 250 con etilmetilamina.

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,08, 1,18 (total 3H, cada uno t, $J = 7,1$ Hz), 1,46 (9H, s), 1,52–1,80 (4H, m), 2,04–2,08 (2H, m), 2,71–2,77 (1H, m), 2,89, 2,98 (total 3H, cada uno s), 3,32, 3,39 (total 2H, cada uno q, $J = 7,1$ Hz), 3,74–3,76 (1H, m), 4,09–4,11 (1H, m), 4,60 (1H, s a).
EM (EI) m/z: 326 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 10 [Ejemplo de referencia 324] (1R, 2S, 5S)-2-[[7-cloroisoquinolin-3-il]-carbonil]-amino-5-[[etil(metil)amino]-carbonil]-ciclohexilcarbamato de terc-butilo:



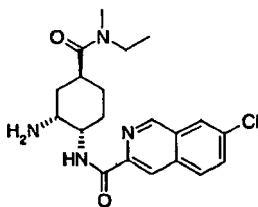
- 15 El compuesto (1,44 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 323 se disolvió en metanol (20 ml), paladio al 10 % sobre carbono (150 mg) se añadió, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 24 horas, el catalizador se retiró por filtración, y el disolvente se concentró a continuación a presión reducida, para dar de este modo un aceite incoloro. Este aceite como tal se usó en la siguiente reacción.

- 20 El aceite que se obtiene anteriormente se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), y el compuesto (850 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 57, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (1,27 g), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (900 mg), y N-metilmorfolina (1,34 g) se añadieron a la disolución, seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de que hubieran transcurrido 17 horas, cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:50), para dar de este modo el compuesto del título (1,61 g).

- 25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,10, 1,22 (total 3H, cada uno t, $J = 7,1$ Hz), 1,43 (9H, s), 1,84–2,17 (6H, m), 2,66 (1H, s a), 2,92, 3,03 (total 3H, cada uno s), 3,35–3,44 (2H, m), 4,20–4,30 (2H, m), 5,30 (1H, s a), 7,70 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,00 (1H, s), 8,40 (1H, s a), 8,56 (1H, s), 9,03 (1H, s).
EM (FAB) m/z: 489 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 325] N-((1S, 2R, 4S)-2-amino-4-[[7-cloroisoquinolin-3-il]-carbonil]-A-[[etil(metil)amino]carbonil]-ciclohexil)-7-cloroisoquinolina-3-carboxamida:

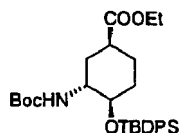
35



- El compuesto (1,60 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 324 se disolvió en HCl-etanol (25 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y cloruro de metileno e hidróxido de sodio acuoso 1 N se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa acuosa resultante se extrajo con cloruro de metileno, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre carbonato de potasio. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, hexano se añadió al residuo, y el precipitado se recogió por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (1,22 g).

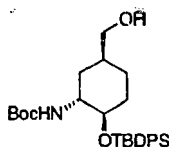
- 40 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,10, 1,23 (total 3H, cada uno t, $J = 7,1$ Hz), 1,26 (2H, s a), 1,69–2,11 (6H, m), 2,89 (1H, s a), 2,93, 3,05 (total 3H, cada uno s), 3,38–3,45 (2H, m), 3,52 (1H, s), 4,18 (1H, s a), 7,70 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,50 (1H, s a), 8,59 (1H, s), 9,11 (1H, s).
EM (FAB) m/z: 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 326] (1R*, 3S*, 4S*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-ciclohexanocarboxilato de etilo:



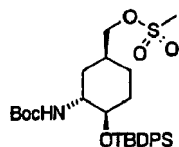
5 El compuesto (28,0 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 88 se disolvió en N,N-dimetilformamida (500 ml), y cloruro de terc-butildifenilsililo (63,5 ml) e imidazol (19,9 g) se añadieron. Después de que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 10 horas, acetato de etilo y agua se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron
10 dos veces con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el disolvente se eliminara por destilación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 1:0 → 47:3), para dar de este modo el compuesto del título (52,5 g) que contiene 0,4 moléculas de N,N-dimetilformamida.
15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,07 (9H, s), 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,38 (9H, s), 1,43–1,59 (3H, m), 1,63–1,67 (1H, m), 1,92–1,98 (1H, m), 2,25–2,32 (1H, m), 2,37–2,92 (1H, m), 3,66 (1H, s a), 3,80 (1H, s a), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,32 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,34–7,46 (6H, m), 7,65–7,73 (4H, m).

[Ejemplo de referencia 327] (1R*, 2R*, 5S*)-2-[[terc-butil-(difenil)silil]oxi]-5-(hidroximetil)-ciclohexanocarbamato de terc-butilo:



25 Hidruro de aluminio y litio (7,11 g) se suspendió en dietil éter absoluto (100 ml) a 0 °C a la vez que se purgaba con argón, y una disolución de dietil éter (500 ml) del compuesto (52,5 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 326 se añadió gota a gota durante 30 minutos. Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, metanol (100 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La suspensión resultante se retiró por filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3:1), para dar de este modo el compuesto del título (29,6 g).
30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,07 (9H, s), 1,32–1,74 (16H, m), 1,87 (1H, t, J = 10,4 Hz), 3,35–3,55 (2H, m), 3,71 (1H, s a), 3,79 (1H, s a), 4,36 (1H, s a), 7,34–7,44 (6H, m), 7,65–7,72 (9H, m).

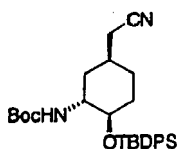
[Ejemplo de referencia 328] Metano-sulfonato de ((1R*, 3S*, 9S*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[[terc-butil(diphenil)silil]oxi]-ciclohexil)-metilo:



35 El compuesto (29,5 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 327 se disolvió en cloruro de metileno (200 ml) y piridina (20 ml). A la disolución, cloruro de metanosulfonilo (9,5 ml) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y acetato de etilo y agua se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2:1), para dar de este modo el compuesto del título (29,8 g).
40 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,08 (9H, s), 1,38 (9H, s), 1,43–1,61 (5H, m), 1,86–1,89 (2H, m), 3,02 (3H, s), 3,77 (1H, s a), 3,81 (1H, s a), 4,10 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,32 (1H, s a), 7,35–7,45 (6H, m), 7,64–7,68 (4H, m).
45 EM (ESI) m/z: 562 (M+H)⁺.

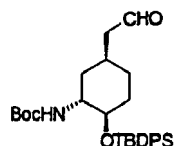
[Ejemplo de referencia 329] (1R*, 2R*, 5S*)-2-[[terc-butil(diphenil)silil]oxi]-5-(cianometil)-ciclohexanocarbamato de terc-butilo:

50



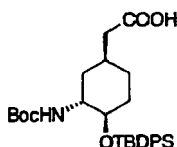
El compuesto (29,8 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 328 se disolvió en N,N-dimetilformamida (400 ml), y cianuro de sodio (3,64 g) se añadió a la disolución, seguido de agitación a 80 °C durante 11 horas. Acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa acuosa resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 5:1), para dar de este modo el compuesto del título (20,6 g).
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,08 (9H, s), 1,38 (9H, s), 1,43–1,68 (5H, m), 1,79–1,85 (1H, m), 1,88–1,95 (1H, m), 2,32 (2H, d, J = 7,1 Hz), 3,77 (1H, s a), 3,82 (1H, s a), 4,32 (1H, d a, J = 6,8 Hz), 7,35–7,45 (6H, m), 7,65–7,71 (4H, m).

[Ejemplo de referencia 330] (1R*, 2R*, 5S*)-2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-5-(2-oxoetil)-ciclohexanocarbamato de terc-butilo:



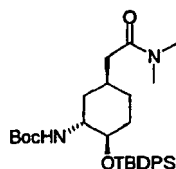
El compuesto (2,00 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 329 se disolvió en cloruro de metileno absoluto (20 ml), y el sistema se purgó con argón y, a continuación, se enfrió hasta -78 °C. A la disolución, se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (una disolución en hexanos 0,95 M, 8,55 ml). Se permitió que la temperatura de la mezcla a continuación se elevara a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y metanol (10 ml) se añadió gota a gota. La suspensión resultante se retiró por filtración a través de Celite, y el filtrado se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 1:0 \rightarrow 49:1), para dar de este modo el compuesto del título (1,45 g).
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,07 (9H, s), 1,38 (9H, s), 1,43–1,54 (5H, m), 1,82–1,88 (1H, m), 2,06 (1H, s a), 2,42–2,43 (2H, m), 3,72 (1H, s a), 3,77 (1H, s a), 4,38 (1H, s a), 7,34–7,44 (6H, m), 7,65–7,68 (4H, m), 9,77 (1H, t, J = 1,7 Hz).
 EM (FAB) m/z: 496 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 331] Ácido 2-((1R*, 3S*, 4S*)-3-[[terc-butoxicarbonil]amino]-4-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-ciclohexil)-acético:



El compuesto (8,40 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 330 se disolvió en una mezcla de disolventes de agua (33 ml) y terc-butanol (120 ml). A la disolución, 2-metil-2-buteno (8,08 ml), dihidrogenofosfato de sodio dihidratado (2,64 g), y clorito de sodio (3,45 g) se añadieron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Cloruro de metileno y agua se añadieron a la mezcla de reacción para su dilución. La capa acuosa resultante se ajustó a pH de aproximadamente 4 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se repartió, y la capa acuosa resultante se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2:1 \rightarrow 1:1), para dar de este modo el compuesto del título (7,62 g).
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,07 (9H, s), 1,22–1,63 (15H, m), 1,82 (1H, s a), 2,17 (1H, s a), 2,27–2,33 (1H, m), 3,69 (1H, s a), 3,84 (1H, s a), 7,00 (1H, s a), 7,33–7,42 (6H, m), 7,63–7,65 (4H, m).
 EM (ESI) m/z: 512 (M+H) $^+$.

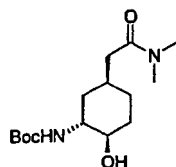
[Ejemplo de referencia 332] (1R*, 2R*, 5S*)-2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-5-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-ciclohexanocarbamato de terc-butilo:



El compuesto (7,62 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 331 se disolvió en N,N-dimetilformamida (150 ml). A la disolución, clorhidrato de dimetilamina (6,07 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (8,56 g), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (1,01 g), y trietilamina (10,3 ml) se añadieron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa acuosa resultante se extrajo con cloruro de metileno, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:1). El disolvente se eliminó por destilación, hexano se añadió al residuo, y el precipitado de color blanco formado se recogió por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (6,42 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,08 (9H, s), 1,38 (9H, s a), 1,43–1,55 (5H, m), 1,79–1,86 (1H, m), 2,03 (1H, s a), 2,21–2,32 (2H, s), 2,94 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,74 (1H, s a), 3,80 (1H, s a), 4,49 (1H, s a), 7,33–7,44 (6H, m), 7,64–7,69 (4H, m). EM (ESI) m/z: 539 (M+H) $^+$.

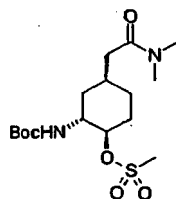
[Ejemplo de referencia 333] (1R*, 2R*, 5S*)-5-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-2-hidroxi-ciclohexanocarbamato de terc-butilo:



El compuesto (6,36 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 332 se disolvió en tetrahydrofurano (50 ml), y fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de tetrahydrofurano 1 N, 17,85 ml) se añadió a la disolución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 24:1), para dar de este modo el compuesto del título (3,49 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,46–1,60 (4H, m), 1,79–1,84 (2H, m), 2,28–2,35 (3H, s), 2,82 (1H, s a), 2,95 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,56 (2H, s a), 4,67 (1H, s a). EM (ESI) m/z: 301 (M+H) $^+$.

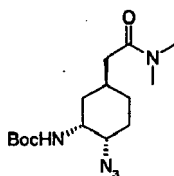
[Ejemplo de referencia 334] Metanosulfonato de (1R*, 2R*, 4S*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-ciclohexilo:



El compuesto (8,05 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 333 se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), y la disolución se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de argón para añadir gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,70 ml). Después de que se permitiera que la temperatura de la mezcla se elevara hasta 0°C , la mezcla se agitó durante 30 minutos y después se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción para repartir la mezcla, y la capa acuosa resultante se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:1 \rightarrow 0:1), para dar de este modo el compuesto del título (3,63 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 1,59–1,74 (4H, m), 1,85–2,30 (5H, m), 2,95 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,79–3,83 (1H, m), 4,72 (1H, s a), 4,91 (1H, s a). EM (ESI) m/z: 379 (M+H) $^+$.

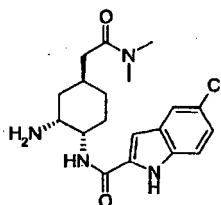
[Ejemplo de referencia 335] (1R*, 2S*, 5S*)-2-azido-5-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-ciclohexanocarbamato de terc-butilo:



El compuesto (3,62 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 334 se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml), y azida de sodio (3,11 g) se añadió a la disolución, seguido de agitación a 75 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de disolventes de agua y acetato de etilo para repartir la mezcla. La capa acuosa resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo), para dar de este modo el compuesto del título (1,30 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,14–1,21 (1H, m), 1,33–1,40 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,61–1,71 (1H, m), 1,78–1,91 (3H, m), 2,22–2,27 (3H, m), 2,94 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,60–3,62 (1H, m), 3,97 (1H, s a), 4,76 (1H, s a).
EM (ESI) m/z: 326 (M+H) $^+$.

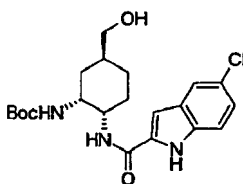
[Ejemplo de referencia 336] Clorhidrato de N-((1R*, 2S*, 9R*)-2-amino-4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-ciclohexil)-5-cloroindolo-2-carboxamida:



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 324, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 335 se redujo de forma catalítica, y el producto se condensó con ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico, seguido de un tratamiento de una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 69, para dar de este modo el compuesto del título.

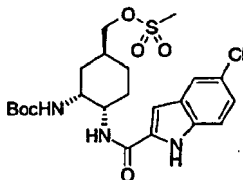
RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,16–1,19 (1H, m), 1,51–1,56 (1H, m), 1,70–1,73 (1H, m), 1,81–1,91 (2H, m), 1,99–2,03 (1H, m), 2,19–2,30 (3H, m), 2,83 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,63 (1H, s a), 4,08 (1H, s a), 7,19 (1H, dd, J = 8,7, 1,7 Hz), 7,35 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,22 (3H, s a), 8,62 (1H, d, J = 7,1 Hz), 11,91 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 377 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 337] ((1R, 2S, 5S)-2-(((5-cloroindol-2-il)-carbonil)-amino)-5-(hidroximetil)-ciclohexanocarbamato de terc-butilo:



De una forma similar a la que se emplea en la etapa 2) del ejemplo de referencia 129, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 97.

[Ejemplo de referencia 338] Metanosulfonato de ((1S, 3R, 4S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(((5-cloroindol-2-il)-carbonil)-amino)-ciclohexil)-metilo:



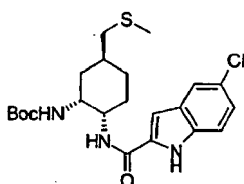
El compuesto (500 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 337 y trietilamina (329 ml) se suspendieron en tetrahidrofurano (8 ml), cloruro de metileno (8 ml), y la suspensión se enfrió a -78 °C. Después de que cloruro de metanosulfonilo (138 ml) se añadiera gota a gota a la suspensión, la temperatura de la suspensión se elevó de

forma gradual hasta $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, y la suspensión se agitó durante 15 horas a la misma temperatura. Después de que la mezcla de reacción se concentrara, se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas resultantes se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente a continuación se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (654 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,57 (9H, s), 1,84–2,01 (4H, m), 2,28–2,31 (1H, m), 3,04 (3H, s), 3,68 (1H, s), 3,74–3,75 (1H, m), 3,91–3,93 (1H, m), 4,02–4,12 (2H, m), 4,18–4,20 (1H, m), 4,85 (1H, s a), 6,81 (1H, s), 7,21 (1H, dd, $J = 2,0, 8,8$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,60 (1H, s), 8,02 (1H, s a), 9,27 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 500 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 339] (1R, 2S, 5S)-2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-5-[(metilsulfanil)metil]-ciclohexanocarbamato de terc-butilo:

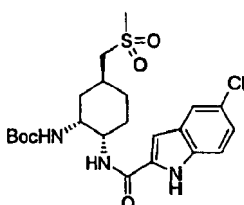


El compuesto (654 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 338 se disolvió en N,N-dimetilformamida (8 ml), y tiometóxido de sodio acuoso al 15 % (1,8 ml) se añadió a la disolución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas resultantes se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a continuación. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 24:1), para dar de este modo el compuesto del título (492 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,52 (9H, s), 1,87–3,04 (13H, m), 3,91–3,94 (1H, m), 4,12–4,15 (1H, m), 4,95 (1H, s a), 6,81 (1H, s), 7,19 (1H, dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,57 (1H, s), 9,82 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 452 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

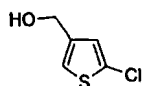
[Ejemplo de referencia 340] (1R, 2S, 5S)-2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-5-[(metilsulfonil)metil]-ciclohexanocarbamato de terc-butilo:



El compuesto (300 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 339 se disolvió en cloruro de metileno (10 ml), y ácido m-cloroperbenzoico (70 %, 400 mg) se añadió a la disolución con agitación a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de que la mezcla se agitara durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas resultantes se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a continuación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 24:1) y, a continuación, se sometió a reparto entre hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo, y la capa orgánica resultante se concentró, para dar de este modo el compuesto del título (254 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44–2,19 (13H, m), 2,22–2,30 (2H, m), 2,89–3,25 (7H, m), 3,93–4,15 (2H, m), 4,98 (1H, s a), 6,82 (1H, s), 7,21 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,60 (1H, s a), 9,54 (1H, s a).

[Ejemplo de referencia 341] (5-clorotien-3-il)metanol:



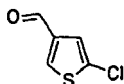
Ácido 5-clorotieno-3-carboxílico (Monatsh. Chem., Vol. 120, pág. 53, 1989) (6,93 g) se disolvió en tetrahidrofurano (750 ml), y trietilamina (27,3 ml) y cloroformato de etilo (18,7 ml) se añadieron a la disolución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Una disolución acuosa (41 ml) de borohidruro de sodio (19,3 g) se añadió gota a gota a lo largo de 10 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18,5 horas. Después de que se añadiera ácido acético a la mezcla de reacción para acidificarla, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Agua y cloruro de metileno se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se lavó con agua e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La capa

orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:4), para dar de este modo el compuesto del título (5,17 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,63 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,59 (2H, d, J = 5,3 Hz), 6,91 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,98–6,99 (1H, m).

5

[Ejemplo de referencia 342] 5-clorotiofeno-3-carbaldehído:

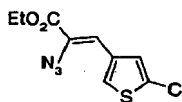


10 El compuesto (5,17 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 341 se disolvió en cloruro de metileno (400 ml), y dióxido de manganeso (51,3 g) se añadió a la disolución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de que la mezcla de reacción se filtrara, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (2,84 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,35 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,88 (1H, d, J = 1,7 Hz), 9,75 (1H, s).

15

[Ejemplo de referencia 343] 2-azido-3-(5-clorotien-3-il)-acrilato de etilo:

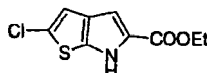


20 Después de etanol (15 ml) se añadió a una disolución de etanol al 20 % (10,7 ml) de etóxido de sodio, y la mezcla se enfrió a 0 °C, una mezcla del compuesto (1,01 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 342 y azidoacetato de etilo (3,55 g) se añadió gota a gota durante 30 minutos, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 horas. Cloruro de amonio acuoso enfriado se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con dietil éter. Las capas orgánicas se combinaron, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:49), para dar de este modo el compuesto del título (1,04 g).

25

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,34 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,75 (1H, s), 7,39 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,54 (1H, d, J = 1,7 Hz).

30 [Ejemplo de referencia 344] 2-cloro-6H-tieno-[2,3-b]-pirrol-5-carboxilato de etilo:

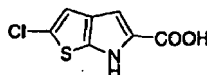


35 El compuesto (0,97 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 343 se disolvió en xileno (20 ml), y la disolución se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de permitir que la mezcla de reacción que se enfriara, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Hexano se añadió al residuo, los sólidos formados se recogieron por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (0,608 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,35 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,90 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,32 (1H, a).

40

[Ejemplo de referencia 345] Ácido 2-cloro-6H-tieno-[2,3-b]-pirrol-5-carboxílico:

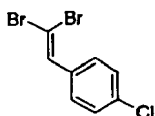


45 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 274, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 344.

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 3,35 (1H, s), 6,94 (1H, s), 6,96 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 200 (M-H) $^-$.

50 [Ejemplo de referencia 346] 1-cloro-4-(2,2-dibromovinil)benzeno:



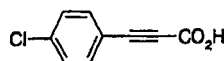
55 4-clorobenzaldehído (2,81 g) se disolvió en cloruro de metileno (300 ml), y tetrabromuro de carbono (13,3 g) y trifenilfosfina (21,0 g) se añadieron a la disolución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos.

Después de que la materia insoluble precipitada se retirara por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 20:1), para dar de este modo el compuesto del título (5,54 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,33 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, s), 7,47 (2H, d, J = 8,5 Hz).

EM (EI) m/z: 296 (M+).

[Ejemplo de referencia 347] Ácido 3-(4-clorofenil)-2-propióico:

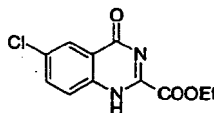


El compuesto (1,0 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 346 se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), y n-butil-litio (una disolución en hexanos 1,59 N, 4,46 ml) se añadió gota a gota a -78°C bajo una atmósfera de argón. Se permitió que la temperatura de la mezcla de reacción se elevara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta -78°C , se agitó durante 2 minutos bajo una atmósfera de dióxido de carbono y, a continuación, se calentó a temperatura ambiente. Después de que la mezcla de reacción se concentrara a presión reducida, salmuera saturada y acetato de etilo se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 3 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (453 mg).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,55 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,5 Hz), 13,90 (1H, s a).

EM (EI) m/z: 180 (M+).

[Ejemplo de referencia 348] 6-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolina-2-carboxilato de etilo:

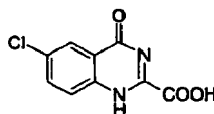


Cloro-oxoacetato de etilo (2,0 ml) se añadió a una disolución de 2-amino-5-clorobenzamida (2,50 g) en piridina (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en ácido acético (50 ml). Anhídrido acético (5,0 ml) se añadió a la disolución, y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y etanol se añadió al residuo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron, para dar de este modo el compuesto del título (2,71 g).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,85 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 253 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 349] Ácido 6-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolina-2-carboxílico:

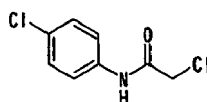


Hidróxido de litio (263 mg) se añadió a una disolución del compuesto (1,26 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 348 en una mezcla de disolventes de agua (5 ml) y tetrahidrofurano (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (11 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua, para dar de este modo el compuesto del título (0,96 g).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,50-8,20 (3H, m), 12,44 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 265 (M+H+CH₃CN) $^+$.

[Ejemplo de referencia 350] 2-cloro-N-(4-clorofenil)acetamida:

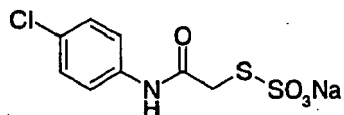


p-cloroanilina (3,82 g) se disolvió en acetato de etilo (30 ml), y, a temperatura ambiente, cloruro de cloroacetilo (2,39 ml) se añadió a la disolución, seguido de agitación durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se calentara y se agitara a 60°C durante 3,5 horas, los cristales precipitados se recogieron por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (4,78 g). El filtrado se concentró hasta aproximadamente 1/4, y los cristales

precipitados se recogieron por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (1,01 g).
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,19 (2H, s), 7,33 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,51 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,22 (1H, s a).

[Ejemplo de referencia 351] S-[2-(4-cloroanilino)-2-oxoetil]-tiosulfato de sodio:

5



El compuesto (5,79 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 350 se disolvió en etanol (140 ml), y una disolución acuosa (140 ml) de tiosulfato de sodio pentahidratado (7,04 g) se añadió a la disolución de una vez con agitación a 70 °C, seguido de un calentamiento a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente 1/10, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (8,20 g).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,73 (2H, s), 7,35 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,57 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 10,30 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 352] Clorhidrato de 2-cloro-N-(5-cloropiridin-2-il)acetamida:

15



2-amino-5-cloropiridina (3,85 g) se disolvió en acetato de etilo (60 ml), y, a temperatura ambiente, cloruro de cloroacetilo (2,39 ml) se añadió a la disolución, seguido de agitación durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se calentara y se agitara a 60 °C durante 30 minutos, cloruro de cloroacetilo (0,5 ml) se añadió adicionalmente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora adicional. El polvo precipitado se recogió por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (6,18 g).

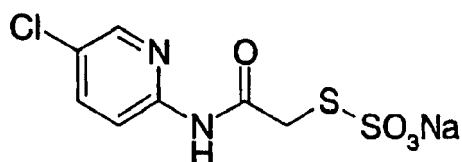
RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4,36 (2H, s),

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4,36 (2H, s), 7,94 (1H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 11,03 (1H, s).

25

[Ejemplo de referencia 353] S-[2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil]tiosulfato de sodio:

30



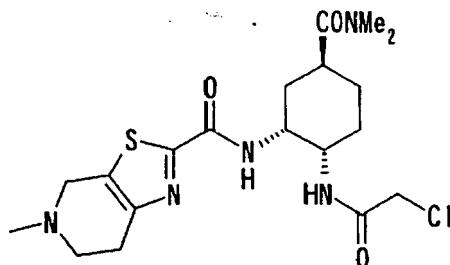
El compuesto (6,18 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 352 se disolvió en etanol (130 ml), y una disolución acuosa (130 ml) de tiosulfato de sodio pentahidratado (6,35 g) e hidrogenocarbonato de sodio (2,15 g) disuelto en lo anterior se añadió a la disolución de una vez a 80 °C con agitación, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas a una temperatura exterior de 110 °C. La mezcla de reacción se concentró hasta su solidificación a presión reducida, y etanol (500 ml) se añadió al residuo. La mezcla resultante se calentó y se extrajo dos veces. El extracto se concentró hasta aproximadamente 1/20, y dietil éter se añadió. La materia insoluble precipitada se recogió por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (6,65 g).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,77 (2H, s), 7,89 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 10,57 (1H, s).

40

[Ejemplo de referencia 354] Clorhidrato de N-[(1R, 2S, 5S)-2-[(2-cloroacetil)amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]-ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-carboxamida:

45

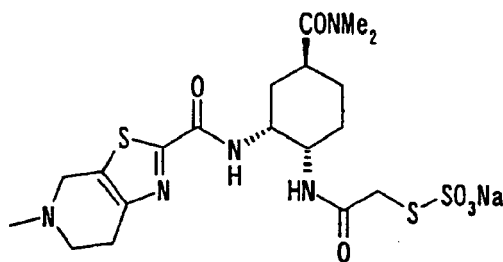


El compuesto (100 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 se disolvió en acetato de etilo (10 ml), y cloruro de cloroacetilo (21,6 µl) se añadió para calentar y agitar la mezcla a 60 °C durante 30 minutos. Después de permitir que la mezcla de reacción que se enfriara, la materia insoluble se recogió por filtración y se disolvió en cloruro de metileno-metanol, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (112 mg) como una forma no purificada.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,35–1,50 (1H, m), 1,55–2,00 (5H, m), 2,78 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,00–3,25 (5H, m), 3,17 (3H, s), 3,80–3,90 (1H, m), 3,96 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,00–4,15 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,45–4,70 (2H, m), 7,85–8,00 (1H, a), 8,12 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,3 Hz).

EM (ESI) m/z: 442 (M+H) $^+$.

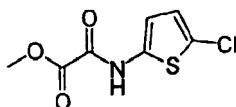
[Ejemplo de referencia 355] S-{2-[[[(1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrazolo-[5,4-c]-piridina-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)amino]-2-oxoetil]tiosulfato de sodio:



El compuesto (106 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 354 se disolvió en etanol (1,5 ml), y una disolución acuosa (1,5 ml) de tiosulfato de sodio pentahidratado (55 mg) e hidrogenocarbonato de sodio (18,6 mg) disuelto en lo anterior se añadió a la disolución de una vez a 90 °C con agitación. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta su solidificación a presión reducida, y etanol (10 ml) se añadió al residuo. La mezcla resultante se extrajo con calentamiento. El extracto se concentró hasta aproximadamente 1/2, e isopropil éter (10 ml) se añadió. La materia insoluble precipitada se recogió por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (72 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,35–1,50 (1H, m), 1,55–1,90 (5H, m), 2,40 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,80–3,10 (5H, m), 2,96 (3H, s), 3,44 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,50 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,68 (2H, s), 3,75–3,90 (1H, m), 4,45–4,50 (1H, m), 8,01 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,3 Hz).

[Ejemplo de referencia 356] 2-[[[5-clorotien-2-il)amino]-2-oxoacetato de metilo:



Trietilamina (1,25 ml) y difenilfosforil-azida (1,55 ml) se añadieron a una suspensión de ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (0,99 g) en tolueno (20 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, terc-butanol (2 ml) se añadió, y la mezcla se calentó a reflujo durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y cloruro de metileno (200 ml) se añadió al residuo resultante. La mezcla resultante se lavó sucesivamente con agua destilada, ácido cítrico acuoso al 10 %, agua destilada, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4:1), para dar de este modo 5-cloro-2-tienilcarbamato de terc-butilo (1,05 g).

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,51 (9H, s), 6,21 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,60 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,91 (1H, s a).

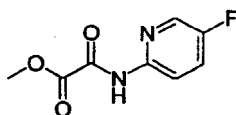
EM (ESI) m/z: 234 (M+H) $^+$.

El producto (1,87 g) que se obtiene anteriormente se añadió a una disolución HCl 4 N-dioxano (40 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se suspendió en tetrahidrofurano (50 ml). Hidrogenocarbonato de sodio (2,02 g) y cloro-oxoacetato de metilo (0,883 ml) se añadieron a la suspensión con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de que el disolvente se eliminara por destilación a presión reducida, y agua y cloruro de metileno se añadieron al residuo para repartir la mezcla, la capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a continuación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3:1), y el disolvente se eliminó por destilación, para dar de este modo el compuesto del título (1,44 g).

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 3,98 (3H, s), 6,61 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,75 (1H, d, J = 4,2 Hz), 9,42 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 220 (M+H) $^+$.

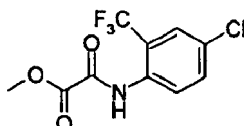
[Ejemplo de referencia 357] 2-[[[5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetato de metilo:



El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-amino-5-fluoropiridina y cloro-oxoacetato de metilo de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo de referencia 242.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,99 (3H, s), 7,48–7,53 (1H, m), 8,21 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 8,27–8,31 (1H, m), 9,41 (1H, s a).
EM (FAB) m/z : 198 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

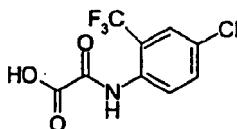
[Ejemplo de referencia 358] 2-[4-cloro-2-(trifluorometil)anilino]-2-oxoacetato de metilo:



10 El compuesto del título se obtuvo a partir de 4-cloro-2-trifluoroanilina y cloro-oxoacetato de metilo de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo de referencia 242.

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,01 (3H, s), 7,58 (1H, dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,30 (1H, s a).
EM (EI) m/z : 281 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

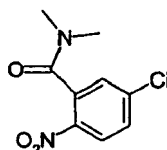
[Ejemplo de referencia 359] Ácido 2-[4-cloro-2-(trifluorometil)anilino]-2-oxoacético:



20 Hidróxido de litio (28 mg) se añadió a una disolución del compuesto (297 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 358 en una mezcla de disolventes de tetrahidrofurano (7 ml) y agua (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Ácido clorhídrico 1 N (8 ml) y cloruro de metileno (20 ml) se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. Después de que la capa orgánica resultante se secase sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se secó, para dar de este modo el compuesto del título (291 mg).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,61 (1H, dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,36 (1H, s a).
EM (ESI, anión) m/z : 267 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

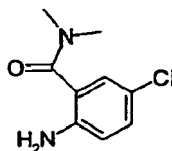
30 [Ejemplo de referencia 360] 5-cloro-N,N-dimetil-2-nitrobenzamida:



35 El compuesto del título se obtuvo mediante condensación de ácido 5-cloro-2-nitrobenzoico con dimetilamina de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo de referencia 143.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,86 (3H, s), 3,16 (3H, s), 7,38 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 8,8$ Hz).

40 [Ejemplo de referencia 361] 2-amino-5-cloro-N,N-dimetilbenzamida:

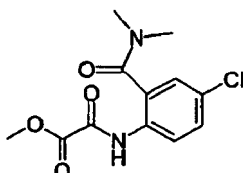


45 Cloruro de hierro (III) hexahidratado (9,93 g) y polvo de cinc (8,01 g) se añadieron a una disolución del compuesto (2,8 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 360 en una mezcla de disolventes de N,N-dimetilformamida (80 ml) y agua (40 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de

Celite 545, y acetato de etilo (200 ml) se añadió al filtrado para repartir la mezcla. La capa acuosa resultante se lavó con acetato de etilo (100 ml \times 2), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua destilada (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : hexano = 1:1 \rightarrow 1:0 \rightarrow metanol : cloruro de metileno = 1:100), para dar de este modo el compuesto del título (2,41 g).

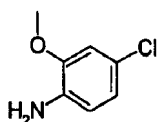
- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,13 (6H, s), 4,33 (2H, a), 6,65 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz).
EM (ESI) m/z: 240 (M+MeCN) $^+$.

- 10 [Ejemplo de referencia 362] 2-(4-cloro-2-[(dimetilamino)carbonil]anilino)-2-oxoacetato de metilo:



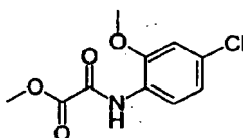
- 15 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 242, se produjo el compuesto del título a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 361 y cloro-oxoacetato de metilo.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,09 (6H, a), 3,96 (3H, s), 7,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 10,46 (1H, a).
EM (ESI) m/z: 285 (M+H) $^+$.

- 20 [Ejemplo de referencia 363] 4-cloro-2-metoxianilina:



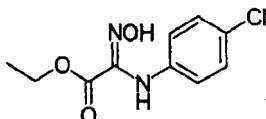
- 25 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 361, el compuesto del título se obtuvo a partir de 5-cloro-2-nitroanisol.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,65–3,95 (2H, a), 3,87 (3H, s), 6,61 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,74–6,78 (2H, m).
EM (ESI) m/z: 199 (M+MeCN+H) $^+$.

- 30 [Ejemplo de referencia 364] 2-(4-cloro-2-metoxianilino)-2-oxoacetato de metilo:



- 35 El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 363 y cloro-oxoacetato de metilo de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo de referencia 242.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 3,97 (3H, s), 6,90 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,33–9,44 (1H, a).
EM (ESI) m/z: 244 (M+H) $^+$.

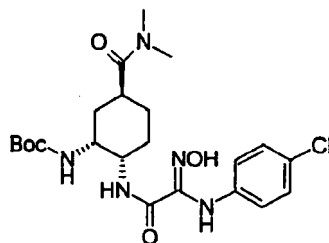
- 40 [Ejemplo de referencia 365] 2-(4-cloroanilino)-2-(hidroxiimino)-acetato de etilo:



- 45 El compuesto del título se obtuvo a partir de 4-cloroanilina (3,03 g) y 2-cloro-2-hidroxiiminoacetato de etilo de una forma similar a la del proceso que se describe en la bibliografía (Gilchrist, T. L.; Peek, M. E.; Rees, C. W.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1975, 913).
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,60–1,80 (1H, a), 4,28 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,15–8,45 (1H, a).
EM (ESI) m/z: 243 (M+H) $^+$.

- 50 [Ejemplo de referencia 366] (1R, 2S, 5S)-2-[[2-(4-cloroanilino)-2-(hidroxiimino)acetil]-amino]-5-[(dimetilamino)-

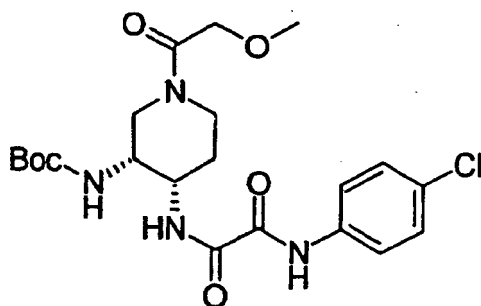
carbonil]-ciclohexilcarbamato de terc-butilo:



5 El compuesto (597 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 se añadió a una disolución del compuesto (350 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 365 en etanol (5,0 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 días. Después de que la mezcla de reacción se concentrara a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 30:1), para dar de este modo el compuesto del título (180 mg).

10 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,46 (9H, s), 1,47–1,84 (6H, m), 1,88–1,95 (1H, m), 2,90 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,90–3,97 (1H, m), 4,11–4,17 (1H, m), 6,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,8 Hz).
EM (ESI) m/z: 504 (M+Na) $^+$.

15 [Ejemplo de referencia 367] Éster terc-butílico del ácido (3R, 4S)-4-[[2-(4-cloroanilino)-2-oxoacetil]-amino]-1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-ilcarbámico

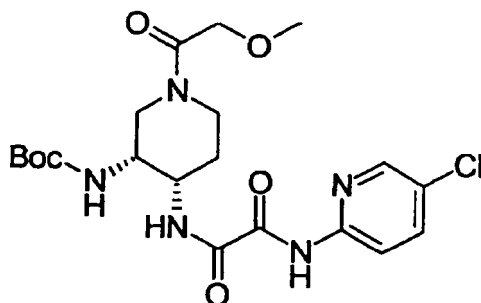


20 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 214 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 374 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 220, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,55–1,75 (1H, a), 1,94–2,07 (1H, a), 2,70–3,00 (1H, m), 3,10–3,37 (1H, m), 3,44 (3H, s), 3,88–4,22 (4H, m), 4,55–4,69 (1H, a), 4,80–4,90 (0,5H, a), 5,36–5,48 (0,5H, a), 7,20–7,30 (1H, a), 7,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,20–8,40 (1H, a), 9,15–9,25 (1H, a).

25 EM (ESI) m/z: 469 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 368] Éster terc-butílico del ácido (3R, 4S)-9-([2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil]amino)-1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-ilcarbámico

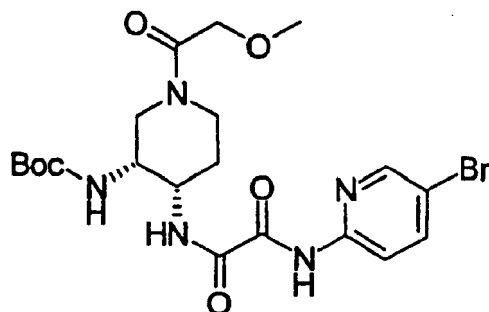


30 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 214 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 220, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,65–2,30 (2H, a), 2,68–3,02 (1H, m), 3,10–3,35 (1H, m), 3,44 (3H, s), 3,80–4,25 (4H, m), 4,45–4,70 (1H, m), 5,05–5,20 (0,5H, m), 5,80–5,93 (0,5H, m), 7,30–7,40 (1H, a), 7,71 (1H, d a, J = 8,7 Hz), 7,95–8,05 (0,3H, a), 8,19 (1H, d a, J = 8,8 Hz), 8,31 (1H, s a), 8,38–8,53 (0,7H, a), 9,74–9,84 (1H, a).

EM (ESI) m/z: 470 (M+H) $^+$.

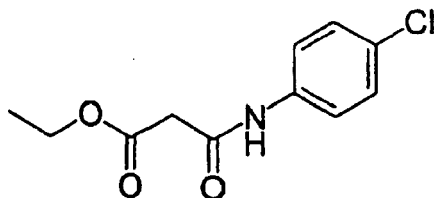
[Ejemplo de referencia 369] Éster terc-butílico del ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-bromopiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-ilcarbámico



5 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 214 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 375 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 220, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,50–1,75 (1H, m), 1,95–2,13 (1H, a), 2,70–2,98 (1H, m), 3,05–3,36 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,80–4,24 (4H, m), 4,57–4,73 (1H, a), 4,85–4,95 (0,25H, a), 5,10–5,15 (0,25H, a), 5,45–5,58 (0,5H, a), 7,30–7,38 (1H, m), 7,84 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,30–8,55 (1H, a), 8,40 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,68 (1H, s a).

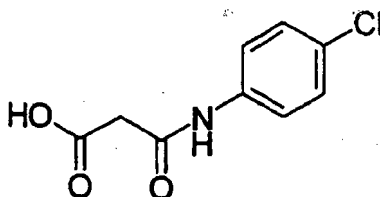
15 [Ejemplo de referencia 370] Éster etílico del ácido 3-(4-cloroanilino)-3-oxopropiónico



20 A una disolución de 4-cloroanilina (2,0 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadieron de forma secuencial a temperatura ambiente etil-malonato de potasio (3,2 g), 1-hidroxibenzotriazol (2,1 g), y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (4,5 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, ácido cítrico acuoso al 10 %, y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (4,0 g).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,33 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,47 (2H, s), 4,26 (2H, c, J = 7,3 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,8 Hz), 9,32 (1H, s a).

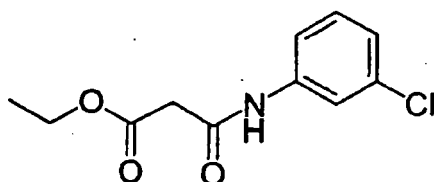
[Ejemplo de referencia 371] Ácido 3-(4-cloroanilino)-3-oxopropiónico



30 A una disolución del compuesto (1,0 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 370 en etanol (10 ml), hidróxido de sodio acuoso 1 N (10 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas. Ácido clorhídrico acuoso 1 N (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de agitación, y el material insoluble precipitado se recuperó por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (0,5 g).

35 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,34 (2H, s), 7,35 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,8 Hz), 10,26 (1H, s), 12,66 (1H, s a).

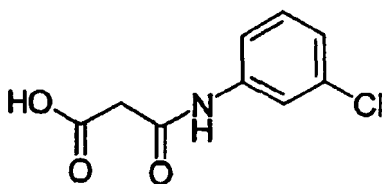
[Ejemplo de referencia 372] Éster etílico del ácido 3-(3-cloroanilino)-3-oxopropiónico



De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 370, 3-cloroanilina se condensó con etilmalonato de potasio, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,33 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,47 (2H, s), 4,26 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,22–7,26 (1H, m), 7,39 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,69 (1H, s), 9,35 (1H, s a).

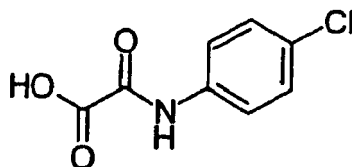
[Ejemplo de referencia 373] Ácido 3-(3-cloroanilino)-3-oxopropiónico



10 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 371 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 372, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

15 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,35 (2H, s), 7,11 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,33 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,78 (1H, s), 10,31 (1H, s), 12,67 (1H, s a).

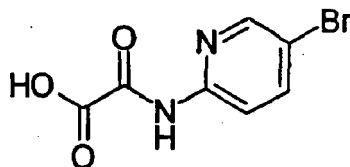
[Ejemplo de referencia 374] Ácido 2-(4-cloroanilino)-2-oxoacético



20 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 359 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 242, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,37 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,79 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 10,66 (1H, s).

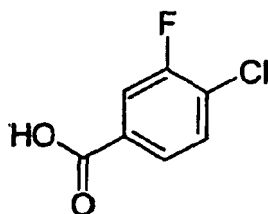
25 [Ejemplo de referencia 375] Ácido 2-[(5-bromopiridin-2-il)amino]-2-oxoacético



30 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 359 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 262, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,95–8,00 (1H, m), 8,08 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 10,74 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 376] Ácido 4-cloro-3-fluorobenzoico

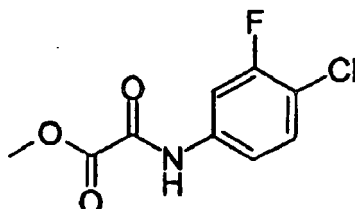


35 Clorito de sodio (17 g) se añadió gota a gota a una mezcla de 4-cloro-3-fluorobenzaldehído (10 g), ácido amidasulfúrico (18 g), alcohol terc-butílico (50 ml) y agua (50 ml) con enfriamiento con hielo. La temperatura de la

mezcla se devolvió de forma gradual a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 N, y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se recrystalizó en una mezcla de disolventes de diisopropil éter y hexano, para dar de este modo el compuesto del título (11,2 g).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,72 (1H, dt, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,77 (1H, dt, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,82 (1H, dt, J = 9,7, 1,5 Hz), 13,45 (1H, s).

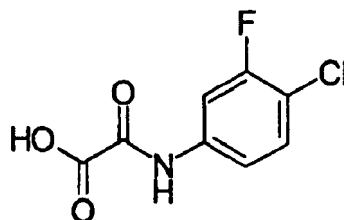
[Ejemplo de referencia 377] Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-3-fluoroanilino)-2-oxoacético



De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 356, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 376 se sometió a reacción de transición de Curtius. El compuesto resultante se condensó con cloro-oxoacetato de metilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 3,99 (3H, s), 7,25-7,27 (1H, m), 7,39 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 10,4, 2,4 Hz), 8,90 (1H, s a).

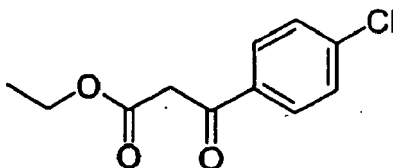
[Ejemplo de referencia 378] Ácido 2-(4-cloro-3-fluoroanilino)-2-oxoacético



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 359 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 377, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,52 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 12,0, 2,2 Hz), 10,83 (1H, s a).

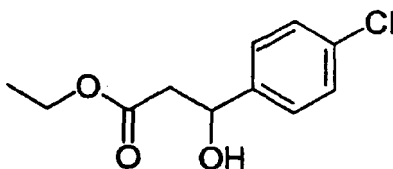
[Ejemplo de referencia 379] Éster etílico del ácido 3-(4-clorofenil)-3-oxopropiónico



A una suspensión de etil-malonato de potasio (8,2 g) en acetato de etilo (100 ml), trietilamina (17 ml) y cloruro de magnesio (5,5 g) se añadieron con enfriamiento con hielo. La temperatura de la mezcla resultante se devolvió de forma gradual a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 18 horas. Además, una suspensión de ácido 4-clorobenzoico (5,0 g), cloruro de tionilo (12 ml), N,N-dimetilformamida (1 gota), y tolueno (100 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y la disolución se añadió gota a gota a la mezcla anterior con enfriamiento con hielo. La temperatura de la mezcla se devolvió de forma gradual a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 18 horas. Ácido cítrico acuoso al 10 % se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y la capa orgánica se repartió. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se separó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo), para dar de este modo el compuesto del título (6,4 g).

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,96 (2H, s), 4,21 (2H, c, J = 7,3 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,8 Hz).

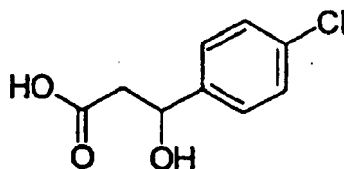
[Ejemplo de referencia 380] Éster etílico del ácido 3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropiónico



Al compuesto (1,0 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 379 disuelto en tetrahidrofurano (10 ml), borohidruro de sodio (0,2 g) se añadió gota a gota con enfriamiento con hielo. La temperatura de la mezcla se devolvió de forma gradual a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Ácido cítrico acuoso al 10 % se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se separó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo), para dar de este modo el compuesto del título (0,56 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 2,71 (1H, d, J = 3,4 Hz), 3,37 (1H, d, J = 3,4 Hz), 4,18 (2H, c, J = 7,3 Hz), 5,09–5,13 (1H, m), 7,30–7,35 (5H, m).

[Ejemplo de referencia 381] Ácido 3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropiónico

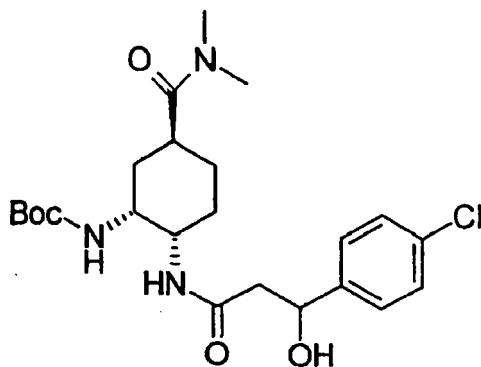


El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 359 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 380, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,25–3,32 (1H, m), 4,89–4,95 (1H, m), 5,45–5,53 (1H, m), 7,35–7,36 (5H, m), 12,11–12,18 (1H, m).

EM (ESI, anión) m/z: 198 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[Ejemplo de referencia 382] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-[[3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropanoil]-amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico

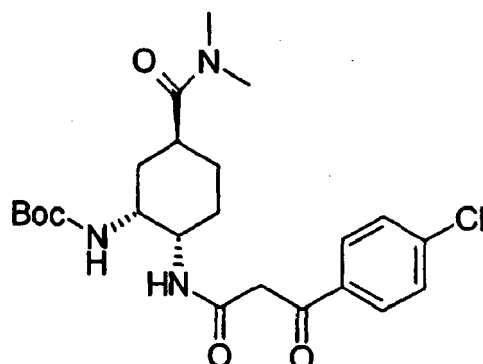


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 91, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 381, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,21–1,44 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,76–1,92 (2H, m), 1,95–2,10 (2H, m), 2,40–2,55 (2H, m), 2,55–2,68 (1H, m), 2,94 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,82–3,96 (1H, m), 4,02–4,17 (1H, m), 4,65–4,80 (2H, m), 5,03–5,13 (1H, m), 7,28–7,33 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 383] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-[[3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoil]-amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico

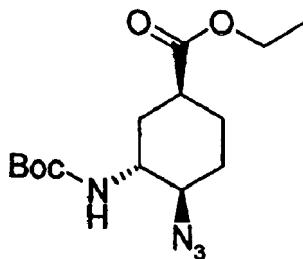


A una disolución del compuesto (0,5 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 382 en 1,4-dioxano (20 ml), dióxido de manganeso (0,47 g) se añadió a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 4 días. El material insoluble se retiró a través de filtración a través de una capa de Celite. El filtrado resultante se concentró a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (0,46 g).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,28–1,39 (1H, m), 1,40 (9H, s), 1,41–1,63 (3H, m), 2,25–2,42 (2H, m), 2,76 (3H, s), 2,90–2,97 (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,89–3,97 (1H, m), 4,88–4,98 (1H, m), 6,65–6,70 (1H, m), 7,30–7,35 (4H, m), 7,33 (1H, dd, $J = 2,9, 1,7$ Hz).

EM (ESI, anión) m/z : 464 (M-H) $^-$.

[Ejemplo de referencia 384] Éster etílico del ácido (1S, 3R, 4R)-4-azido-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico

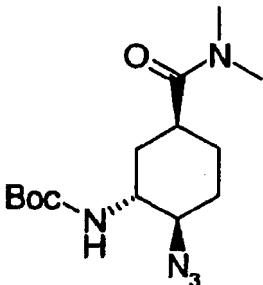


El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 249 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 248, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

$[\alpha]_D^{25} + 62^\circ$ ($c = 1$, cloroformo)

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,46 (9H, s), 1,61 (1H, s), 1,61–1,71 (2H, m), 1,81–1,90 (1H, m), 1,97–2,03 (1H, m), 2,22–2,28 (1H, m), 2,56–2,60 (1H, m), 3,54 (1H, s a), 3,63–3,68 (1H, m), 4,16 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 4,58 (1H, s a),

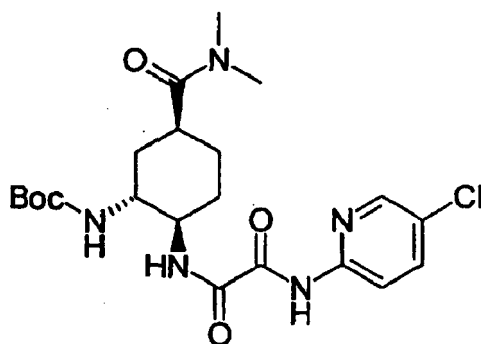
[Ejemplo de referencia 385] Éster terc-butilico del ácido (1R, 2R, 5S)-2-azido-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico



Los procedimientos que se describen en el ejemplo de referencia 250 y el ejemplo de referencia 251 se realizaron mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 384, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,40–2,20 (6H, m), 2,70–2,80 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,60–3,78 (1H, m), 3,83–3,95 (1H, m), 4,65 (1H, d, $J = 7,2$ Hz).

[Ejemplo de referencia 386] Éster terc-butilico del ácido (1R, 2R, 5S)-2-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico

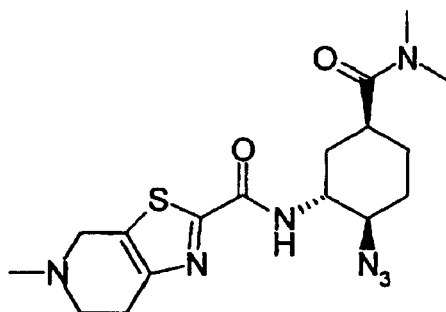


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 90, el grupo azido del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 385 se convirtió en un grupo amino. De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 91, el compuesto convertido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,13–2,25 (6H, m), 2,94 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,60–3,78 (1H, m), 4,13–4,31 (1H, m), 4,45–4,65 (1H, m), 7,80 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 8,03 (1H, s), 8,21 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 9,71 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 387] N-((1R, 2R, 5S)-2-azido-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida

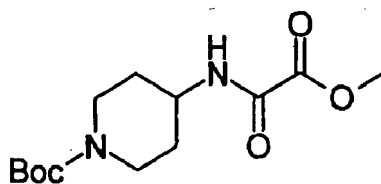


El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 252 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 385 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,75–2,08 (6H, m), 2,20–2,32 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,75–2,97 (4H, m), 2,95 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,65–3,80 (3H, m), 4,27–4,39 (1H, m), 7,17–7,28 (1H, m).

EM (ESI) m/z : 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 388] Éster terc-butílico del ácido 4-[(2-metoxi-2-oxoacetil)amino]piperidina-1-carboxílico

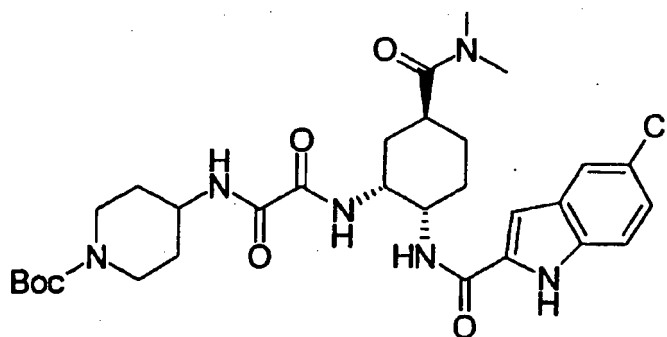


El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 242 se realizó mediante el uso de (4-amino-N-terc-butoxicarbonil)-piperidina y cloro-oxoacetato de metilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,46 (9H, s), 1,34–1,51 (2H, m), 1,89–1,98 (2H, m), 2,82–2,96 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,88–4,14 (3H, m), 6,96–7,07 (1H, m).

EM (FAB) m/z : 287 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

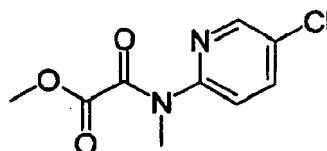
[Ejemplo de referencia 389] Éster terc-butílico del ácido 4-[[2-((1R, 2S, 5S)-2-[[[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-5-1(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)amino]-2-oxoacetil]-amino]piperidina-1-carboxílico



El procedimiento que se describe en el ejemplo 191 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 310 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 388, mediante lo cual se

5 obtuvo el compuesto del título.
 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,46 (9H, s), 1,35–2,28 (1H, m), 2,70–3,18 (9H, m), 3,80–4,57 (4H, m), 6,78 (1H, s), 7,15–8,12 (6H, m), 9,45 (1H, s).
 EM (FAB) m/z : 617 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

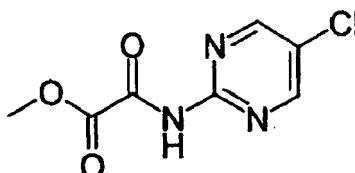
10 [Ejemplo de referencia 390] Éster metílico del ácido 2-[(5-cloropiridin-2-il)-(metil)amino]-2-oxoacético



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 242 se realizó mediante el uso de 5-cloro-N-metil-2-piridinamina y cloro-oxoacetato de metilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,43 (3H, s), 3,81 (3H, s), 7,08 (1H, s a), 7,68–7,78 (1H, m), 8,27 (1H, s a).
 EM (ESI) m/z : 229 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 [Ejemplo de referencia 391] Éster metílico del ácido 2-[(5-cloro-pirimidin-2-il)amino]-2-oxoacético

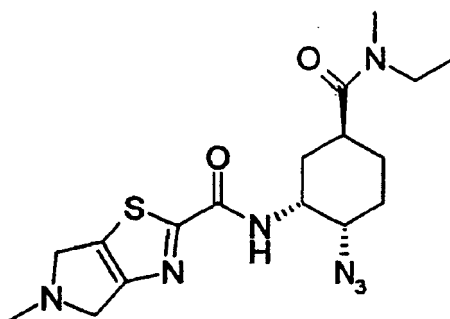


El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 242 se realizó mediante el uso de 2-amino-5-cloropirimidina y cloro-oxoacetato de metilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,00 (3H, s), 8,63 (2H, s), 9,58 (1H, s a).
 EM (ESI) m/z : 215 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 392] N-((1R, 2S, 5S)-2-azido-5-[[etil(metil)amino]carbonil]-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrol-3,4-d]-tiazol-2-carboxamida

30



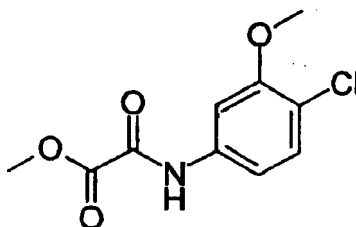
El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 252 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 323 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 293, mediante lo

cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,08, 1,15 (3H, cada uno t, $J = 7,1$ Hz), 1,74–1,88 (4H, m), 2,12–2,22 (2H, m), 2,67 (3H, s), 2,81–2,86 (1H, m), 2,89, 2,96 (3H, cada uno s), 3,28–3,43 (2H, m), 3,91–4,10 (5H, m), 4,60–4,62 (1H, m), 7,21 (1H, d, $J = 7,6$ Hz).

5 EM (ESI) m/z : 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 393] Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-3-metoxianilino)-2-oxoacético

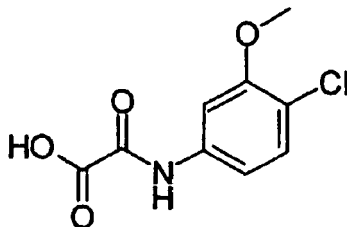


10

De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 361, 2-cloro-5-nitroanisol se redujo para dar el compuesto de amino correspondiente. De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 242, el compuesto de amino se condensó con cloro-oxoacetato de metilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,93 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,00 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,89 (1H, s a).

[Ejemplo de referencia 394] Ácido 2-(4-cloro-3-metoxianilino)-2-oxoacético



20

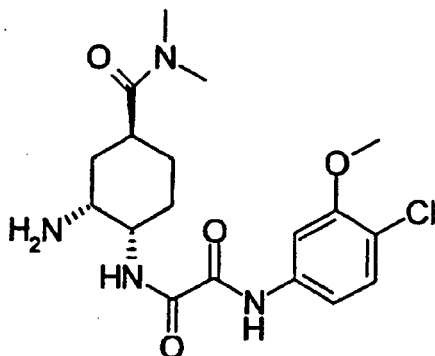
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 359, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 393 se hidrolizó, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

25 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,81 (3H, s), 7,36 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 10,79 (1H, s).

EM (ESI, anión) m/z : 228 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[Ejemplo de referencia 395] N^1 -{(1S, 2R, 4S)-2-amino-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}- N^2 -(4-cloro-3-metoxifenil)-etanodiamida

30

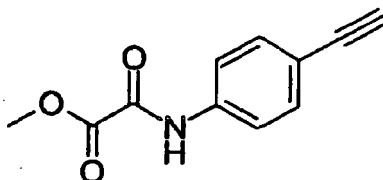


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 394. De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 69, el compuesto condensado se trató con ácido clorhídrico y se neutralizó con hidróxido de sodio acuoso 1 N, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,48–2,00 (8H, m), 2,84–2,93 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,33–3,35 (1H, m), 3,89–3,94 (4H, m), 7,06 (1H, dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 9,43 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 397 (M+).

[Ejemplo de referencia 396] Éster metílico del ácido 2-(4-etinilanilino)-2-oxoacético



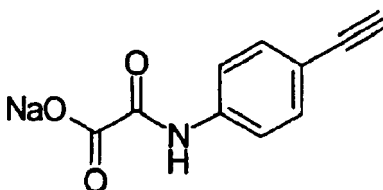
5

El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 242 se realizó mediante el uso de 4-etinilanilina y cloro-oxoacetato de metilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,09 (1H, s), 3,98 (3H, s), 7,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,89 (1H, s a).

10

[Ejemplo de referencia 397] Sal de sodio del ácido 2-(4-etinilanilino)-2-oxoacético

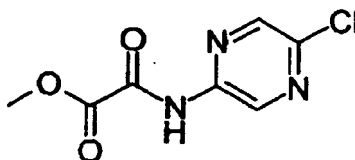


15 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 266, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 396 se hidrolizó con hidróxido de sodio, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4,06 (1H, s), 7,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,4 Hz), 10,33 (1H, s a).

20

[Ejemplo de referencia 398] Éster metílico del ácido 2-[(5-cloropirazin-2-il)amino]-2-oxoacético



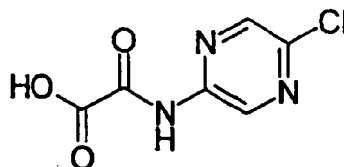
25 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 242, el compuesto del título se obtuvo a partir de cloro-oxoacetato de metilo y 2-amino-5-cloropirazina que se había sintetizado de acuerdo con la bibliografía (Sato, Nobuhiro y col., J. Heterocicl. Chem. 1982, 19 (), 673-4).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,02 (3H, s), 8,35 (1H, d, J = 1,5 Hz), 9,37 (1H, d, J = 1,5 Hz), 9,41 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 216 (M+H) $^+$.

30

[Ejemplo de referencia 399] Ácido 2-[(5-cloropirazin-2-il)amino]-2-oxoacético

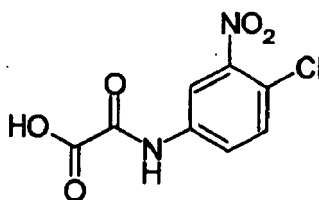


35 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 359 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 398, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,62 (1H, s), 9,02 (1H, s a), 11,30 (1H, s).

EM (EI) m/z: 201 M $^+$.

[Ejemplo de referencia 400] Ácido 2-(4-cloro-3-nitroanilino)-2-oxoacético

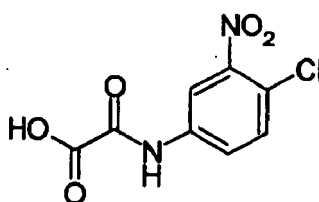


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 242, 4-cloro-3-nitroanilina se condensó con cloro-oxoacetato de metilo. De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 359, el compuesto condensado se hidrolizó, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,76 (1H, dd, J = 8,8 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,24 (1H, s). No se observó protón de ácido carboxílico.

EM (EI) m/z: 244 M^+ .

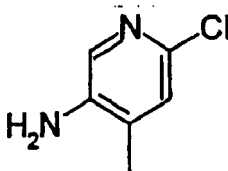
10 [Ejemplo de referencia 401] Sal de sodio del ácido 2-(4-cloro-2-nitroanilino)-2-oxoacético



De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 242, 4-cloro-2-nitroanilina se condensó con cloro-oxoacetato de metilo. De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 266, el compuesto condensado se hidrolizó. El residuo se disolvió en metanol, hidróxido de sodio acuoso 1 N se añadió a lo anterior, y el material precipitado se recuperó por filtración, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,84 (1H, dd, J = 9,0, 2,5 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,89 (1H, s).

20 [Ejemplo de referencia 402] 6-cloro-4-metil-3-piridinamina

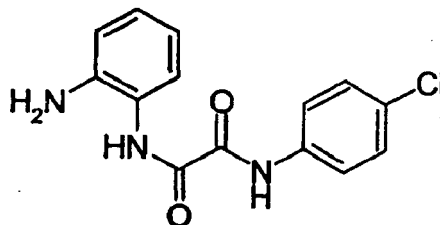


25 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (173 mg) se disolvió en etanol (5 ml). A la disolución, se añadió una cantidad catalítica de níquel Raney, y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 9 horas. El catalizador se retiró a través de filtración, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3:2), para dar de este modo el compuesto del título (113 mg).

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,13 (3H, s), 3,85 (2H, s a), 6,96 (1H, s), 7,74 (1H, s).

EM (EI) m/z: 142 M^+ .

[Ejemplo de referencia 403] N^1 -(2-aminofenil)- N^2 -(4-clorofenil)-etanodiamida

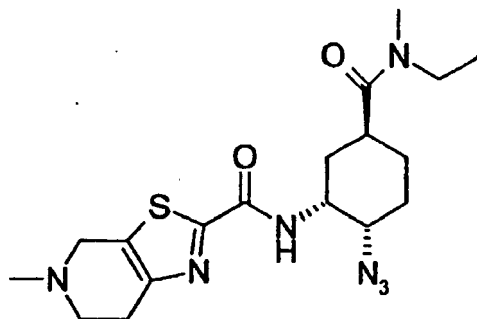


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 59, 1,2-benzenodiamina se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 374, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

40 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 5,00 (2H, s), 6,59-6,63 (1H, m), 6,78 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 6,96-7,01 (1H, m), 7,25 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 10,04 (1H, s), 10,91 (1H, s).

EM (FAB): 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

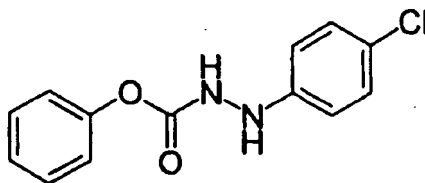
[Ejemplo de referencia 404] N-((1R, 2S, 5S)-2-azido-5-[[etil(metil)amino]carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida



5 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 252, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 323 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,08 (1/2 de 3H, t, J = 7,2 Hz), 1,14 (1/2 de 3H, t, J = 7,2 Hz), 1,70–1,90 (4H, m), 2,10–2,25 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,78–3,00 (8H, m), 3,25–3,45 (2H, m), 3,69 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,73 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,87–3,95 (1H, m), 4,55–4,62 (1H, m), 7,26 (1H, d, J = 7,6 Hz).

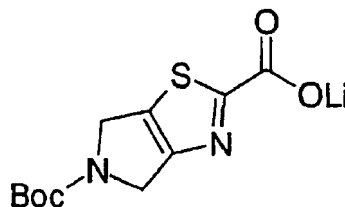
15 [Ejemplo de referencia 405] Éster fenílico del ácido 2-(4-clorofenil)-1-hidrazinacarboxílico



20 Clorhidrato de (4-clorofenil)hidrazina (3,00 g) se añadió a una mezcla de tetrahidrofurano (50 ml), dietil éter (50 ml), e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, para dar de este modo (4-clorofenil)hidrazina en forma de un sólido de color pardo. El sólido se disolvió en benceno (15 ml), y la disolución se calentó a reflujo. Con reflujo, carbonato de difenilo (5,22 g) disuelto en benceno (8,0 ml) se añadió gota a gota a la misma durante 30 minutos o más. La mezcla se calentó a reflujo durante 19 horas, se permitió que se enfriara a temperatura ambiente, y se concentró. Benceno (15 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se suspendió mediante ondas ultrasónicas. Hexano (50 ml) se añadió a la misma, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El material insoluble se recuperó por filtración, seguido de secado, para dar de este modo el compuesto del título (1,05 g).

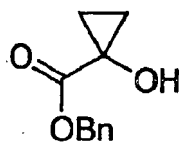
25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 5,86 (1H, s a), 6,83–6,92 (3H, m), 7,17 (1H, s a), 7,20–7,32 (4H, m), 7,37 (2H, t, J = 7,7 Hz). EM (ESI) m/z: 263 (M+H) $^+$.

30 [Ejemplo de referencia 406] Sal de litio del ácido 5-terc-butoxicarbonil-5,6-dihidro-4H-pirrol-[3,4-d]-tiazol-2-carboxílico



35 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 10 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 33, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,46 (9H, s), 4,30–4,70 (4H, m).

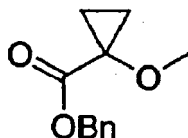
40 [Ejemplo de referencia 407] Éster bencílico del ácido 1-hidroxi-ciclopropanocarboxílico



5 Trietilamina (1,0 ml) y bromuro de bencilo (650 μ l) se añadieron a una disolución de ácido 1-hidroxi-ciclopropanocarboxílico (409 mg) en tetrahidrofurano (3,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de metileno y ácido clorhídrico 1 N acuoso para dar de este modo dos capas. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio, para dar de este modo un producto en bruto. El producto en bruto se sometió a purificación a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4:1), para dar de este modo el compuesto del título (607 mg).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,16 (2H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 1,32 (2H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 3,09 (0,5H, s), 3,11 (0,5H, s), 5,17 (2H, s), 7,30–7,39 (5H, m).
EM (FAB) m/z: 192 (M+H) $^+$.

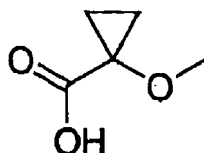
15 [Ejemplo de referencia 408] Éster bencílico del ácido 1-metoxi-ciclopropanocarboxílico



20 El compuesto (600 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 407 se disolvió en tetrahidrofurano (5,0 ml). A la disolución, hidruro de sodio oleoso al 60 % (345 mg) y yoduro de metilo (900 μ l) se añadieron, y la mezcla se calentó a reflujo durante 28 horas. Acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado se añadieron a la mezcla de reacción para dar de este modo dos capas. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio, para dar de este modo un producto en bruto. El producto en bruto se sometió a purificación a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10:1), para dar de este modo el compuesto del título (340 mg).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,16 (2H, dd, J = 7,9, 4,8 Hz), 1,31 (2H, dd, J = 7,9, 4,8 Hz), 3,42 (3H, s), 5,18 (2H, s), 7,30–7,39 (5H, m).
EM (FAB) m/z: 207 (M+H) $^+$.

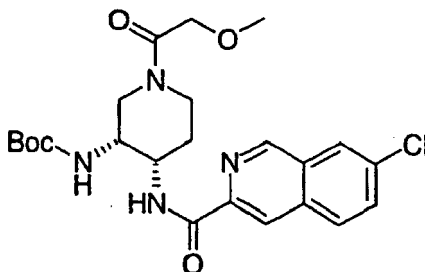
30 [Ejemplo de referencia 409] Ácido 1-metoxi-ciclopropanocarboxílico



35 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 152 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 408, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,23 (2H, dd, J = 8,0, 4,9 Hz), 1,38 (2H, dd, J = 8,0, 4,9 Hz), 3,45 (3H, s), 8,80–9,00 (1H, a).

[Ejemplo de referencia 410] Éster terc-butílico del ácido (3R, 4S)-4-[[[7-cloroisoquinolin-3-il)-carbonil]-amino]-1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-il-carbámico



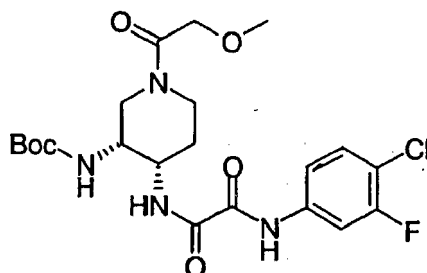
40 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 214 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 220 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 57, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s a), 1,62–1,80 (1H, m), 2,04–2,22 (1H, m), 2,95–3,32 (1H, m), 3,38–3,53 (1H, m),

3,46 (3H, s), 3,84–3,95 (1H, m), 4,02–4,27 (3H, m), 4,30–4,65 (2H, m), 4,87–4,98 (0,5H, a), 5,32–5,43 (0,5H, a), 7,71 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,02 (1H, s), 8,55–8,66 (0,7H, a), 8,58 (1H, s), 8,73–8,85 (0,3H, a), 9,14 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 477 (M+H)⁺.

5 [Ejemplo de referencia 411] Éster terc-butílico del ácido (3R, 4S)-4-[[2-(4-cloro-3-fluoroanilino)-2-oxoacetil]-amino]-1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-ilcarbámico

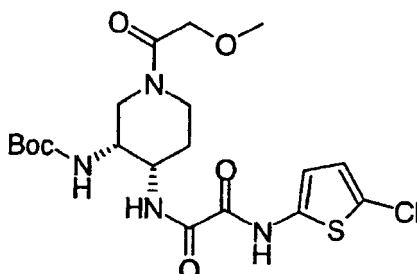


10 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 214, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 220 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 377, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 1,60–1,75 (1H, m), 1,92–2,08 (1H, m), 2,68–2,80 (0,5H, m), 2,88–3,03 (0,5H, m), 3,06–3,24 (0,5H, m), 3,27–3,36 (0,5H, m), 3,45 (3H, s), 3,90–4,22 (5H, m), 4,56–4,71 (1H, m), 4,80–4,92 (0,3H, a), 5,44–5,54 (0,7H, a), 7,24 (1H, d, J = 12,9 Hz), 7,35 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 8,20–8,42 (1H, a), 9,18–9,28 (1H, a).

EM (ESI) m/z: 487 (M+H)⁺.

20 [Ejemplo de referencia 412] Éster terc-butílico del ácido (3R, 4S)-4-((2-[(5-cloro-2-tienil)amino]-2-oxoacetil)amino)-1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-ilcarbámico

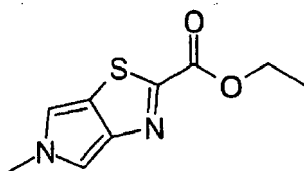


25 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 214 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 220 y una sal de litio de ácido carboxílico que se prepara por hidrólisis del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 356, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,55–1,75 (1H, a), 1,90–2,10 (1H, a), 2,68–2,80 (0,7H, m), 2,90–3,03 (0,3H, a), 3,07–3,22 (0,3H, a), 3,25–3,35 (0,7H, a), 3,45 (3H, s), 3,83–4,22 (5H, m), 4,55–4,70 (1H, a), 4,80–4,90 (0,2H, a), 5,07–5,14 (0,2H, a), 5,44–5,55 (0,6H, a), 6,58–6,64 (1H, a), 6,73 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,05–8,27 (1H, a), 9,65–9,88 (1H, a).

EM (FAB) m/z: 475 (M+H)⁺.

35 [Ejemplo de referencia 413] Éster etílico del ácido 5-metil-5H-pirrolo-[3,4-d]-tiazolo-2-carboxílico



40 1) A una disolución de 3-bromo-2-butanona (26,36 g) en etanol (250 ml), se añadió 2-tioacetato de etilo (26,75 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. Acetato de etilo y salmuera saturada se añadieron al residuo para dar de este modo dos capas. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, y el

residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 6:1), para dar de este modo 4,5-dimetiltiazol-2-carboxilato de etilo (19,53 g).

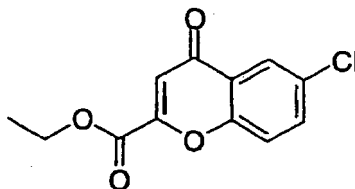
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,42 (3H, s), 2,44 (3H, s), 4,45 (2H, c, J = 7,1 Hz).

2) El producto anterior (19,53 g) se disolvió en 1,2-dicloroetano (500 ml). A la disolución se añadieron N-bromosuccinimida (62,42 g) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (227 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 42 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y agua y cloruro de metileno se añadieron a la misma para dar de este modo dos capas. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, seguido de concentración a presión reducida, dando de este modo un producto en bruto (40,54 g) como un aceite de color marrón oscuro. El producto en bruto (8,41 g) se disolvió en acetonitrilo (400 ml). A la disolución, trietilamina (8,0 ml) y una disolución (11,0 ml) de metilamina (2 mol) en tetrahidrofurano se añadieron a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Cloruro de metileno y salmuera saturada se añadieron al residuo para dar de este modo dos capas. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3:1), para dar de este modo el compuesto del título (270 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 4,48 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,30 (1H, d, J = 1,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 211 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 414] Éster etílico del ácido 6-cloro-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico

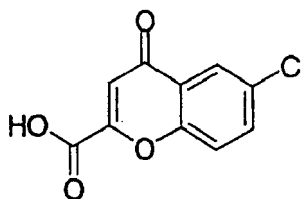


Bajo una atmósfera de argón, aproximadamente hidruro de sodio oleoso al 60 % (1,68 g) se añadió a etanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Oxalato de dietilo (3,36 ml) se añadió a la misma, 5'-cloro-2'-hidroxiacetofenona (2,82 g) disuelta en etanol (20 ml) se añadió gota a gota a la mezcla resultante, y etanol (40 ml) se añadió adicionalmente, seguido de reflujo durante 1,5 horas y agitación a 50 °C durante 14 horas. A la mezcla de reacción, ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml) y etanol (10 ml) se añadieron, y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla resultante se enfrió, se concentró a presión reducida para reducir el disolvente a la mitad, y tolueno e hidróxido de sodio acuoso 1 N (15 ml) se añadieron a la mezcla concentrada. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 7:1). El sólido resultante se lavó con hexano, para dar de este modo el compuesto del título (1,20 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,47 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,12 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 293 (M+MeCN+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 415] Ácido 6-cloro-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico



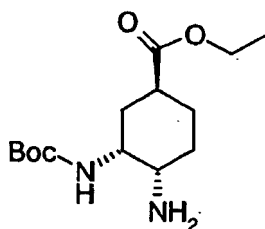
El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 359 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 414, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,12 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,7 Hz).

EM (FAB) m/z: 225 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 416] Éster etílico del ácido (1S, 3R, 4S)-4-amino-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico

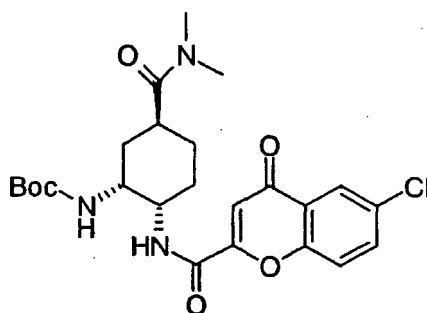
50



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 90 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 249, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,20–1,80 (4H, m), 1,25 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,46 (9H, s), 1,85–2,00 (1H, m), 2,10–2,20 (1H, m), 2,30–2,45 (1H, m), 2,90–3,00 (1H, m), 3,84 (1H, s a), 4,12 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 4,75 (1H, s a).

10 [Ejemplo de referencia 417] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-[[[6-cloro-4-oxo-4H-cromen-2-il]-carbonil]-amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico

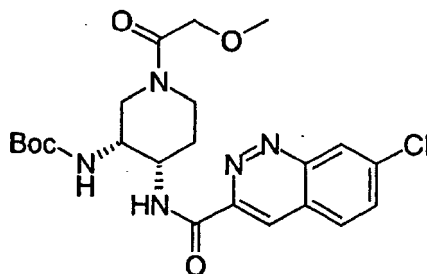


15 El compuesto (213 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 415 se disolvió en cloruro de tionilo (2,0 ml). N,N-dimetilformamida (0,02 ml) se añadió a lo anterior, y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4,0 ml). A la disolución, trietilamina (500 μl) y el compuesto (294 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción, acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10 % se añadieron para dar de este modo dos capas. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 30:1), para dar de este modo el compuesto del título (230 mg).

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,33–1,77 (3H, m), 1,50 (9H, s), 1,81–2,34 (3H, m), 2,63–2,80 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,90–4,04 (1H, a), 4,18–4,31 (1H, a), 4,93–5,12 (1H, a), 7,13 (1H, s), 7,55 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,66 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,77–8,92 (1H, a).

25 EM (ESI) m/z : 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 418] Éster terc-butílico del ácido (3R, 4S)-4-[[[7-clorocinnolin-3-il]-carbonil]-amino]-1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-ilcarbámico

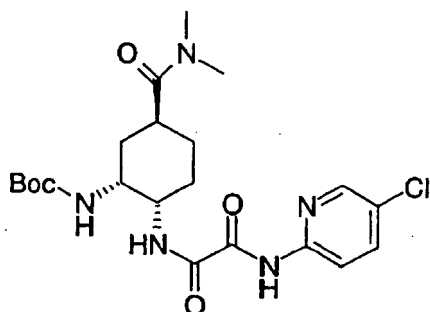


30 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 214 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 220 y una sal de litio de ácido carboxílico que se obtiene por hidrólisis del éster que se describe en el ejemplo de referencia 297, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38 (9H, s), 1,65–1,90 (1H, m), 1,90–2,15 (1H, m), 2,80–3,00 (0,6H, m), 3,00–3,15 (0,4H, m), 3,20–3,50 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,80–4,70 (6H, m), 4,87 (0,4H, s a), 5,30 (0,6H, s a), 7,78 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,61 (1H, s), 8,62–8,90 (1H, a), 8,73 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 478 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

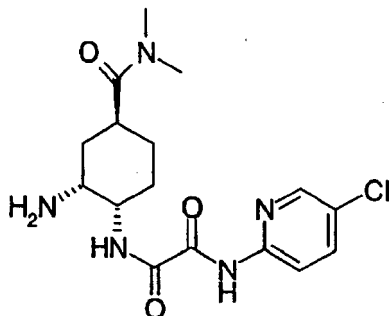
[Ejemplo de referencia 419] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-((2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico



5 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 68, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35–1,65 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,65–1,89 (2H, m), 1,90–2,10 (3H, m), 2,56–2,74 (1H, a), 2,95 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,94–4,01 (1H, m), 4,18–4,27 (1H, m), 4,70–4,90 (0,7H, a), 5,80–6,20 (0,3H, a), 7,68 (1H, dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz), 7,83 (1H, s a), 8,14 (1H, d a, $J = 7,8$ Hz), 8,30 (1H, s), 9,72 (1H, s).
EM (ESI) m/z : 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

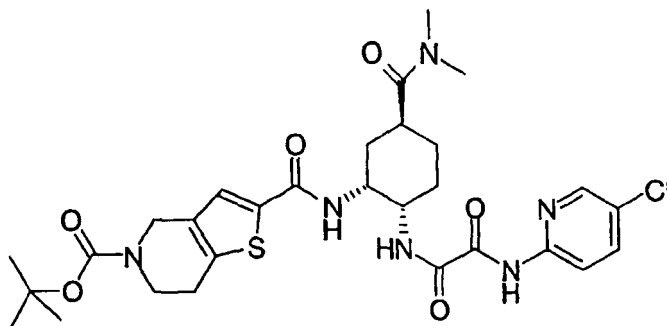
15 [Ejemplo de referencia 420] Clorhidrato de N^1 -((1S, 2R, 4S)-2-amino-4-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)- N^2 -(5-cloropiridin-2-il)-etanodiamida



20 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 69 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 419, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

25 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,38–1,51 (1H, m), 1,65–1,85 (3H, m), 1,96–2,10 (2H, m), 2,81 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,23–3,33 (1H, m), 3,74 (1H, s a), 3,84–3,92 (1H, m), 8,02 (1H, dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,34 (3H, s a), 8,46 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,96 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 10,34 (1H, s).
EM (ESI) m/z : 368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 421] Éster terc-butílico del ácido 2-(((1R, 2S, 5S)-2-((2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)amino)-carbonil]-6,7-dihidrotieno-[3,2-c]-piridina-5-(4H)-carboxílico

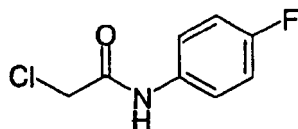


30 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420 se condensó con ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno-[3,2-c]-piridina-2-carboxílico (el documento WO94/21599) mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,50 (9H, s), 1,73–1,95 (3H, m), 1,95–2,06 (1H, m), 2,08–2,20 (2H, m), 2,82 (3H, s a), 2,94 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,60–3,80 (2H, m), 3,96–4,08 (1H, m), 4,44 (2H, s a), 4,66 (1H, s a), 6,74 (1H, s a), 7,20–7,32 (1H, m), 7,66 (1H, dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,13–8,25 (1H, m), 8,28 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 9,75 (1H, s).

5 EM (ESI) m/z : 633 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

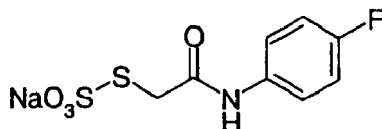
[Ejemplo de referencia 422] 2-cloro-N-(4-fluorofenil)acetamida



10 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 350 se realizó mediante el uso de p-fluoroanilina, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,19 (2H, s), 7,05 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 7,51 (2H, dd, $J = 9,1, 4,7$ Hz), 8,19 (1H, s a).

15 [Ejemplo de referencia 423] Sal de sodio del ácido s-[2-(4-fluoroanilino)-2-oxoetil]tiosulfúrico

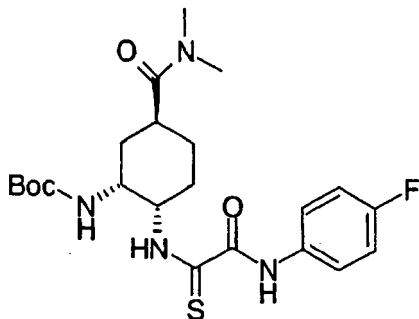


20 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 351 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 422, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,72 (2H, s), 7,14 (2H, t, $J = 9,0$ Hz), 7,56 (2H, dd, $J = 9,0, 5,1$ Hz), 10,21 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 424] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[2-(4-fluoroanilino)-2-oxoetanoil]-amino]-ciclohexilcarbámico

25

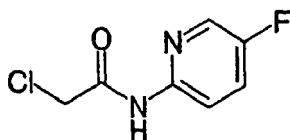


30 El compuesto (1,1 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 y el compuesto (1,24 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 423 se disolvieron en N-metilmorfolina (20 ml). La disolución se calentó desde temperatura ambiente hasta 140 °C en un baño durante 15 minutos y se agitó a 140 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, una mezcla de hielo y agua se añadió a la misma, y el material insoluble se recuperó por filtración. El material se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 200:1 \rightarrow 197:3), para dar de este modo el compuesto del título (1,43 g).

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,70–2,10 (5H, m), 2,10–2,30 (1H, m), 2,60–2,80 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,30–4,50 (2H, m), 4,65–4,85 (1H, m), 7,06 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 7,50–7,70 (2H, m), 9,75–9,95 (1H, m), 10,13 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 467 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

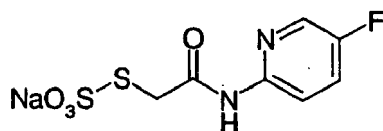
40 [Ejemplo de referencia 425] Clorhidrato de 2-cloro-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 352 se realizó mediante el uso de 2-amino-5-fluoropiridina, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 4,35 (2H, s), 7,74–7,82 (1H, m), 8,10 (1H, dd, $J = 9,0, 4,2$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), (1H, s a).
EM (ESI) m/z: 188 (M+H) $^+$.

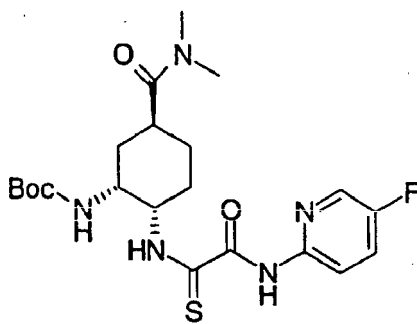
5 [Ejemplo de referencia 426] Sal de sodio del ácido s-[2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil]tiosulfúrico



10 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 353 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 425, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,75 (2H, s), 7,67–7,77 (1H, m), 8,07 (1H, dd, $J = 9,2, 4,2$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 10,98 (1H, s).

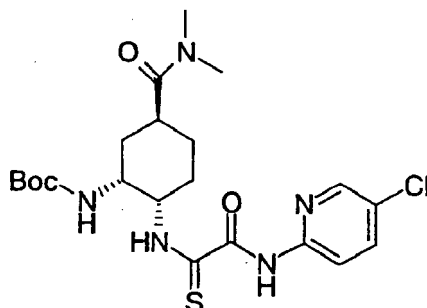
15 [Ejemplo de referencia 427] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanoil]amino]-ciclohexilcarbámico



20 El compuesto (1,20 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 se disolvió en piridina (70 ml). La disolución resultante se calentó a 120 °C, y el compuesto (2,42 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 426 se añadió a la misma. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y después se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Cloruro de metileno (100 ml), hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y agua (50 ml) se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : tetrahidrofurano = 1:1). El sólido resultante se suspendió en isopropil éter (40 ml) durante 1 hora, y el sólido se recuperó por filtración, seguido de secado, para dar de este modo el compuesto del título (920 mg).

30 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,47 (9H, s), 1,70–2,10 (5H, m), 2,27 (1H, s a), 2,70 (1H, s a), 2,96 (3H, s), 3,08 (3H, s), 4,34–4,44 (2H, m), 4,77 (1H, s a), 7,44–7,51 (1H, m), 8,18–8,27 (2H, m), 9,90 (1H, s a), 10,57 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 468 (M+H) $^+$.

35 [Ejemplo de referencia 428] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-[[2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanoil]amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico

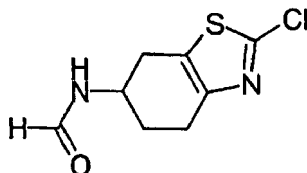


40 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 427 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 353, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,43 (9H, s), 1,65–2,35 (6H, m), 2,70 (1H, s a), 2,95 (3H, s), 3,09 (3H, s), 4,30–4,60 (2H, m),

4,87 (1/2H, s a), 6,92 (1/2H, s a), 7,69 (1H, dd, J = 8,9, 2,6 Hz), 7,95–8,20 (1H, a), 8,29 (1H, s), 9,67 (1/2H, s a), 9,93 (1/2H, s a), 10,54 (1H, s a).

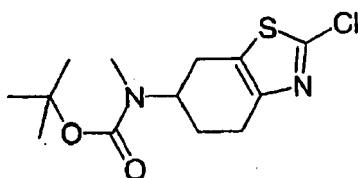
[Ejemplo de referencia 429] 2-cloro-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol-6-ilformamida



A una disolución de 2-cloro-5-oxo-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol (Helv. Cim. Acta., 1994, Vol.77, 1256) (4,53 g) en metanol (200 ml), se añadieron acetato de amonio (18,58 g) y cianoborohidruro de sodio (10,68 g), y la mezcla se calentó a reflujo. Después de que hubieran transcurrido 19 horas, ácido clorhídrico se añadió a la misma para descomponer los reactivos en exceso. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se alcalinizó con hidróxido de sodio acuoso 1 N, y cloruro de metileno se añadió a la misma para repartir la mezcla. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 20:1), y el disolvente se eliminó por destilación para dar de este modo un compuesto oleoso de color amarillo claro (2,42 g). El compuesto oleoso se disolvió en cloruro de metileno (100 ml). A la disolución resultante se añadieron ácido fórmico (530 µl), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,68 g), 1-hidroxibenzotriazol (2,60 g), y N-metilmorfolina (3,88 g), seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de que hubieran transcurrido 20 horas, cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 20:1), para dar de este modo el compuesto del título (2,21 g).

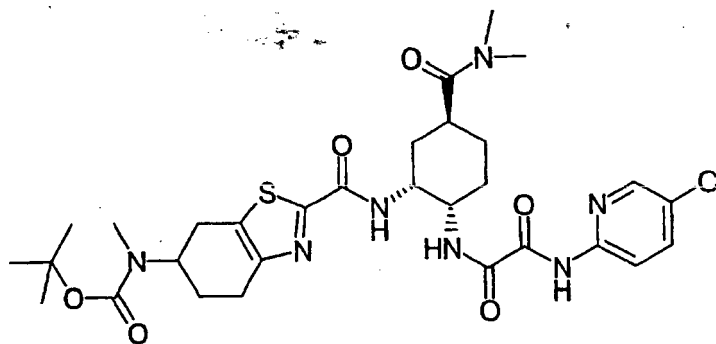
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,93–2,11 (2H, m), 2,63–2,69 (1H, m), 2,83–2,89 (2H, m), 3,13 (1H, dd, J = 16,2, 4,4 Hz), 4,46–4,48 (1H, m), 5,76 (1H, s a), 8,17 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 430] Éster terc-butílico del ácido N-(2-cloro-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol-6-il)-N-metilcarbámico



El compuesto (2,11 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 429 se disolvió en tetrahydrofurano (50 ml). A la disolución, una disolución 1 M (14,6 ml) de un complejo de borano-tetrahydrofurano en tetrahydrofurano se añadió, y la mezcla resultante se calentó a reflujo. Después de que hubieran transcurrido 15 horas, una disolución 1 M (6,0 ml) de un complejo de borano-tetrahydrofurano en tetrahydrofurano se añadió adicionalmente a la misma, seguido de reflujo con calor. Después de que hubieran transcurrido 4 horas, etanol (10 ml) y ácido clorhídrico 1 N (15 ml) se añadieron a la misma, y la mezcla resultante se calentó a reflujo. Después de que hubieran transcurrido 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Hidróxido de sodio acuoso 1 N y cloruro de metileno se añadieron a la misma para repartir la mezcla. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), y trietilamina (1,28 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,21 g) se añadieron a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de que hubieran transcurrido 30 minutos, cloruro de metileno y ácido clorhídrico 1 N se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2:1), para dar de este modo el compuesto del título (2,26 g).
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,96–1,98 (2H, m), 2,80–2,96 (7H, m), 4,40–4,50 (1H, m).
EM (FAB) m/z: 303 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 431] Éster terc-butílico del ácido N-(2-(((1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)amino)-carbonil]-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol-6-il)-N-metilcarbámico



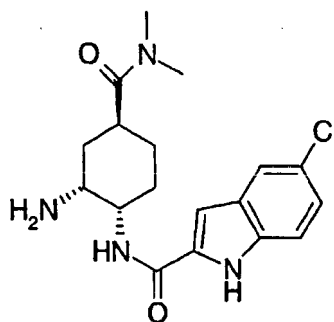
5 El compuesto (1,0 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 430 se disolvió en dietil éter (10 ml)–tetrahidrofurano (5 ml), y la disolución se enfrió a -78°C . Una disolución de terc–butil–litio pentano 1,6 N (3,1 ml) se añadió a la misma, la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, y gas dióxido de carbono se inyectó a la misma durante 20 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente, y la mezcla se concentró a presión reducida, para dar de este modo la sal de litio del ácido 6–[(terc–butoxicarbonil)–(metil)amino]–4,5,6,7–tetrahydrobenzotiazol–2–carboxílico.

10 El compuesto (490,5 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 420 se disolvió en N,N–dimetilformamida (20 ml). A la disolución resultante se añadieron la sal de litio del ácido carboxílico anterior (350,2 mg), clorhidrato de 1–(3–dimetilaminopropil)–3–etilcarbodiimida (287,6 mg), 1–hidroxibenzotriazol (202,7 mg), y N–metilmorfolina (0,319 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Agua y cloruro de metileno se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa orgánica se lavó de forma secuencial con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. La mezcla resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 40:1 \rightarrow 20:1), para dar de este modo el compuesto del título (323,9 mg).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,48, 1,49 (total 9H, cada uno s), 1,60–1,92 (4H, m), 1,95–2,20 (6H, m), 2,78–3,10 (3H, m), 2,83 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,06, 3,07 (total 3H, cada uno s), 4,05–4,15 (1H, m), 4,20–4,60 (1H, m), 4,63–4,73 (1H, m), 7,39 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,68 (1H, dt, $J = 8,8, 2,6$ Hz), 7,95–8,10 (1H, m), 8,13–8,22 (1H, m), 8,30–8,35 (1H, m), 9,72 (1H, s a).

20 EM (ESI) m/z : 662 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

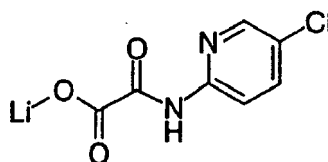
25 [Ejemplo de referencia 432] Clorhidrato de N–{(1S, 2R, 4S)–2–amino–4–[(dimetilamino)–carbonil]–ciclohexil}–5–cloroindolo–2–carboxamida



30 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 69, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 310 se desprotegió, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

35 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,43–1,56 (0,5H, m), 1,72–1,97 (4,5H, m), 2,82 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,11–3,26 (1H, m), 3,75–3,84 (1H, m), 4,07–4,14 (1H, m), 4,22–4,41 (1H, m), 7,19 (1H, dd, $J = 2,0, 8,8$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,72 (1H, s), 8,07 (3H, a), 8,47 (1H, m), 11,85 (1H, a).

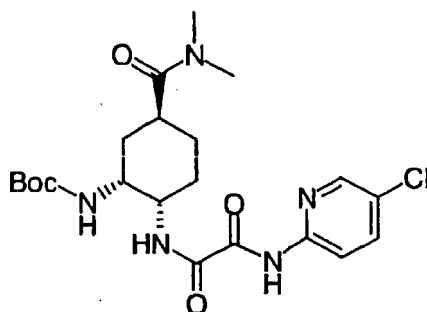
[Ejemplo de referencia 433] Sal de litio del ácido 2–[(5–cloropiridin–2–il)amino]–2–oxoacético



Cloro-oxoacetato de metilo (78,7 ml) se añadió gota a gota a 0 °C a una suspensión de 2-amino-5-cloropiridina (100 g) e hidrogenocarbonato de sodio (78,4 g) en tetrahidrofurano (2.000 ml), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Con agitación, la mezcla de reacción se añadió a una mezcla de dietil éter (2.000 ml), cloruro de amonio (62,4 g) y agua (1.000 ml). La mezcla resultante se repartió, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, seguido de secado para dar de este modo el éster metílico del ácido 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacético (162 g). El éster (160 g) se disolvió en tetrahidrofurano (1.800 ml) y agua (450 ml) e hidróxido de litio (18,2 g) se añadieron a la disolución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y hexano (3.000 ml) se añadió al residuo. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas. El sólido resultante se recuperó por filtración, seguido de secado. Acetonitrilo (1.000 ml) se añadió al sólido (190 g), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. El sólido resultante se recuperó por filtración, seguido de lavado con dietil éter (500 ml) y secado, para dar de este modo el compuesto del título (158 g).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,92 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 9,1, 0,5 Hz), 8,36 (1H, dd, J = 2,7, 0,5 Hz), 10,19 (1H, s).

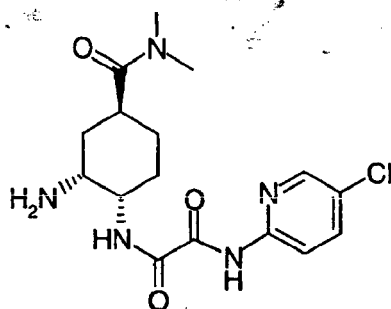
[Ejemplo de referencia 434] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 91 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 433, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,25–1,55 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,60–2,15 (5H, m), 2,56–2,74 (1H, a), 2,95 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,90–4,01 (1H, m), 4,18–4,27 (1H, m), 4,70–4,85 (0,7H, a), 5,70–6,00 (0,3H, a), 7,70 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,75–8,00 (1H, a), 8,16 (1H, d, a, J = 8,8 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,73 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 468 (M+H) $^+$.

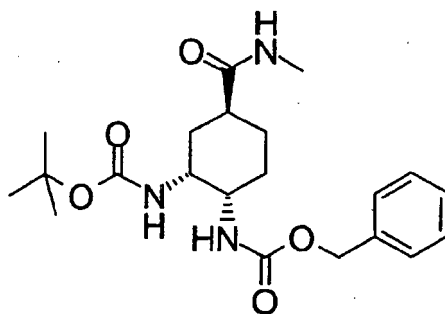
[Ejemplo de referencia 435] Clorhidrato de N 1 -{(1S, 2R, 4S)-2-amino-4-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil}-N 2 -(5-cloropiridin-2-il)-etanodiamida



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 69 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 434, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,38–1,51 (1H, m), 1,65–1,85 (3H, m), 1,92–2,09 (2H, m), 2,80 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,20–3,32 (1H, m), 3,55–4,40 (2H, a), 8,02 (1H, dd, J = 9,1, 2,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,15–8,40 (3H, a), 8,45 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,96 (1H, d, J = 6,6 Hz), 10,33 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 436] Éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(metilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico

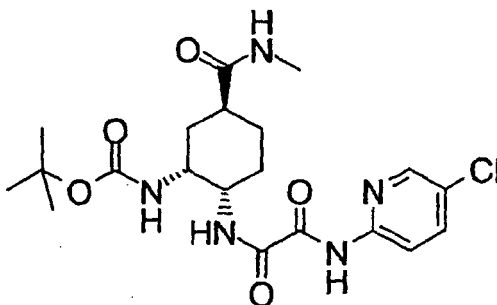


El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 143 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 142 y clorhidrato de metilamina, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,39 (9H, s), 1,40–1,61 (4H, m), 1,63–1,73 (1H, m), 1,75–1,85 (1H, m), 2,23–2,48 (1H, m), 2,53 (3H, d, $J = 4,6$ Hz), 3,48 (1H, s a), 3,80–3,91 (1H, m), 5,01 (1H, 1/2ABc, $J = 12,1$ Hz), 5,03 (1H, 1/2ABc, $J = 12,1$ Hz), 6,28–6,40 (1H, m), 6,82–6,98 (1H, m), 7,25–7,40 (5H, m), 7,50–7,60 (1H, m).

EM (FAB) m/z : 406 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 437] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-((2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino)-5-[(metilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico

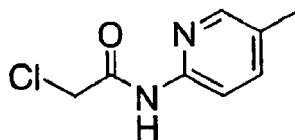


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 144, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 436 se desprotegió para obtener el compuesto de amina correspondiente. De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 91, el compuesto de amina se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 433, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,35–1,75 (3H, m), 1,39 (9H, s), 1,75–1,86 (2H, m), 1,87–1,95 (1H, m), 2,30–2,40 (1H, m), 2,55 (3H, d, $J = 4,6$ Hz), 3,79–3,90 (2H, m), 6,73–6,90 (1H, m), 7,58–7,70 (1H, m), 8,00–8,13 (2H, m), 8,96 (1H, dd, $J = 2,2, 1,0$ Hz), 8,67 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 10,26 (1H, s).

EM (ESI: negativa) m/z : 452 [(M-H) $^-$, Cl 36], 454 [(M-H) $^-$, Cl 37].

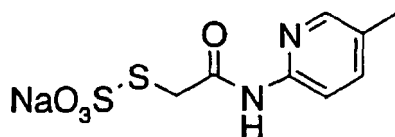
[Ejemplo de referencia 438] Clorhidrato de 2-cloro-N-(5-metilpiridin-2-il)acetamida



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 425 se realizó mediante el uso de 2-amino-5-picolina, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,30 (3H, s), 4,40 (2H, s), 7,83 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,21 (1H, s), 11,40 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 439] Sal de sodio del ácido s-[2-[(5-metilpiridin-2-il)amino]-2-oxoetil]tiosulfúrico

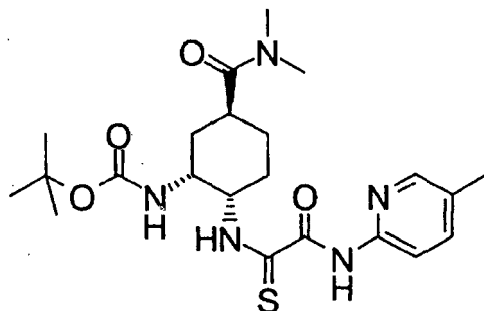


El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 353 se realizó mediante el uso del compuesto que se

obtiene en el ejemplo de referencia 438, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,24 (3H, s), 3,74 (2H, s), 7,59 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,12 (1H, s), 10,26 (1H, s).

- 5 [Ejemplo de referencia 440] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-2-((2-[(5-metilpiridin-2-il)amino]-2-oxoetanoil)amino)-ciclohexilcarbámico



- 10 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 427 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 439, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

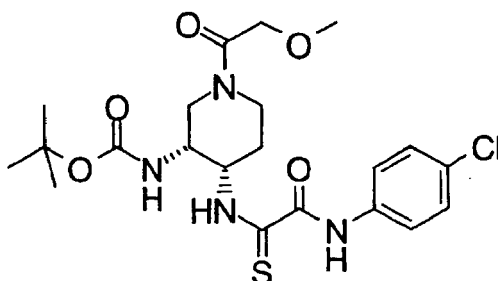
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,60–2,10 (5H, m), 2,15–2,35 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,60–2,80 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,30–4,45 (2H, m), 4,65–4,85 (1H, m), 7,54 (1H, dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz), 8,06 (1H, d a), 8,18 (1H, s), 9,70–9,90 (1H, m), 10,48 (1H, s).

15

EM (ESI) m/z : 46 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 441] Éster terc-butílico del ácido (3R, 4S)-4-[[2-(4-cloroanilino)-2-oxoetanoil]-amino]-1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-ilcarbámico

20

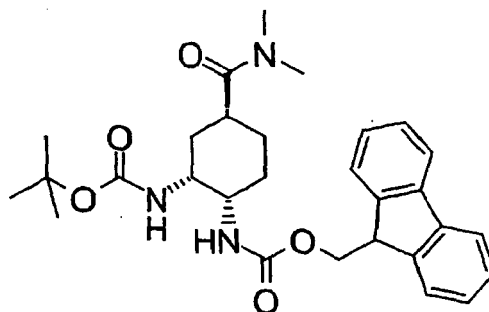


- 25 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 214, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 220 se desprotegió mediante reducción catalítica. De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 427, la amina resultante se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 351, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,59–1,84 (1H, m), 2,10–2,33 (1H, m), 2,68–2,81 (0,7H, m), 2,94–2,04 (0,3H, m), 3,15–3,40 (1H, m), 3,44 (3H, s), 3,91–4,32 (4H, m), 4,45–4,58 (1H, m), 4,60–4,77 (1H, m), 5,15–5,30 (0,3H, a), 5,84–5,94 (0,7H, m), 7,32 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,61 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 10,12 (1H, s), 10,19–10,33 (1H, a).

30 EM (FAB) m/z : 485 [$(\text{M}+\text{H})^+$, Cl^{35}], 487 [$(\text{M}+\text{H})^+$, Cl^{37}].

[Ejemplo de referencia 442] Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico



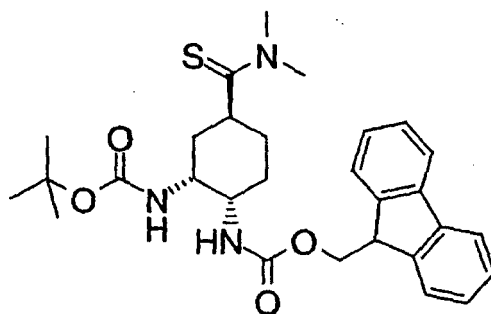
35

El compuesto (856 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 se disolvió en acetona (10 ml). A la disolución, éster 9-fluorenilmetílico del ácido pentafluorofenilcarbámico (1,34 g) e hidrogenocarbonato de sodio (302 mg) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Éster 9-fluorenilmetílico del ácido pentafluorofenilcarbámico (609 mg) e hidrogenocarbonato de sodio (151 mg) se añadieron adicionalmente a la misma, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (SI-40B, cloruro de metileno : metanol = 93:7), para dar de este modo el compuesto del título (1,47 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,30–2,05 (6H, m), 2,63 (1H, s a), 2,94 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,69 (1H, s a), 4,15 (1H, s a), 4,21 (1H, s a), 4,37 (2H, s a), 4,73 (1H, s a), 5,41 (1H, s a), 7,29 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,39 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,57 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,75 (2H, d, J = 7,3 Hz).

EM (ESI) m/z: 508 (M+H) $^+$.

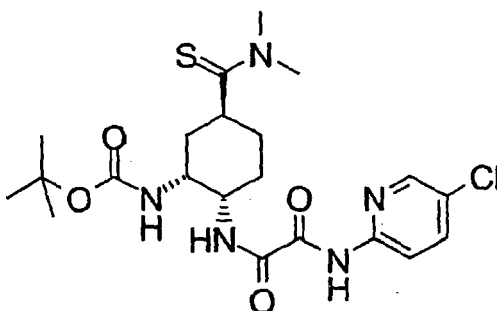
[Ejemplo de referencia 443] Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)-carbotoil]-ciclohexilcarbámico



El compuesto (1,26 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 442 se disolvió en tolueno (50 ml), y reactivo de Lawesson (1,00 g) se añadió a lo anterior. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. El material insoluble se retiró a través de filtración, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (50 ml), y dicarbonato de di-terc-butilo (541 mg) e hidrogenocarbonato de sodio (208 mg) se añadieron a lo anterior. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:1 \rightarrow cloruro de metileno : metanol = 9:1), mediante lo cual el compuesto del título (609 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 1,43–2,10 (6H, m), 2,92 (1H, s a), 3,31 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,74 (1H, s a), 4,09–4,19 (2H, m), 4,38 (2H, s a), 4,75 (1H, a), 5,29 (1H, s a), 7,29 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,38 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,55 (2H, s a), 7,75 (2H, d, J = 7,3 Hz).

[Ejemplo de referencia 444] Éster terc-butilíco del ácido (1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-5-[(dimetilamino)-carbotoil]-ciclohexilcarbámico

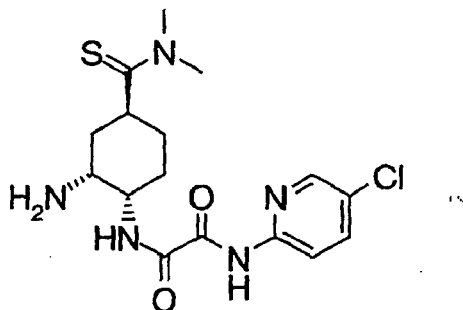


El compuesto (1,11 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 443 se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 ml), y piperazina (3,0 ml) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y acetato de etilo y agua se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 91, el residuo se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 433, para dar de este modo el compuesto del título (629 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,48–2,23 (6H, m), 2,98 (1H, s a), 3,36 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,98–4,04 (1H, m), 4,22–4,25 (1H, m), 4,75 (1H, s a), 7,70 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,85 (1H, s a), 8,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,73 (1H, s).

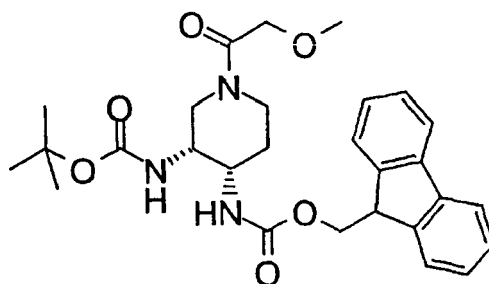
EM (FAB) m/z: 484 [(M+H) $^+$, Cl 35], 486 [(M+H) $^+$, Cl 37].

[Ejemplo de referencia 445] Diclorhidrato de N¹-{[(1S, 2R, 4S)-2-amino-4-[(dimetilamino)-carbotoil]-ciclohexil]-N²-(5-cloropiridin-2-il)-etanodiamida



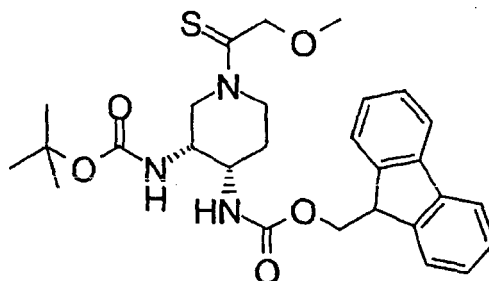
5 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 69 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 444, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.
 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,66–2,11 (6H, m), 3,38 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, s a), 3,75 (1H, s a), 3,88 (1H, s a), 8,03–8,09 (2H, m), 8,21 (3H, s a), 8,48 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,06 (1H, d, J = 6,8 Hz), 10,34 (1H, s).
 10 EM (FAB) m/z: 384 [(M+H)⁺, Cl³⁵], 386 [(M+H)⁺, Cl³⁷].

[Ejemplo de referencia 446] Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (3R, 4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1-(2-metoxiacetil)piperidin-4-ilcarbámico



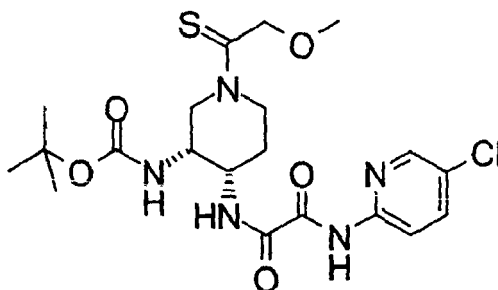
15 De una forma similar a la que se describe el ejemplo de referencia 214, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 220 se desprotegió mediante reducción catalítica para obtener la amina correspondiente. El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 442 se realizó mediante el uso de la amina resultante, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.
 20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 1,55–1,80 (1H, m), 1,92–2,20 (1H, m), 2,70–3,35 (2H, m), 3,44 (3H, s), 3,77–4,90 (10H, m), 5,29–5,45 (0,6H, a), 5,75–5,90 (0,4H, a), 7,26–7,34 (2H, m), 7,39 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,55–7,65 (2H, m), 7,76 (2H, d, J = 7,6 Hz).
 25 EM (FAB) m/z: 510 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 447] Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (3R, 4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1-(2-metoxietanotioil)piperidin-4-ilcarbámico



30 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 443 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 446, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.
 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 1,50–1,80 (1H, m), 2,07–2,23 (1H, m), 3,04–3,18 (0,5H, m), 3,25–3,37 (0,5H, m), 3,44 (1,5H, s), 3,47 (1,5H, s), 3,88–4,75 (9H, m), 5,00–5,70 (2H, a), 5,98–6,23 (1H, a), 7,26–7,29 (2H, m), 7,39 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,55–7,68 (2H, m), 7,77 (2H, d, J = 7,3 Hz).
 35 EM (FAB) m/z: 526 (M+H)⁺.

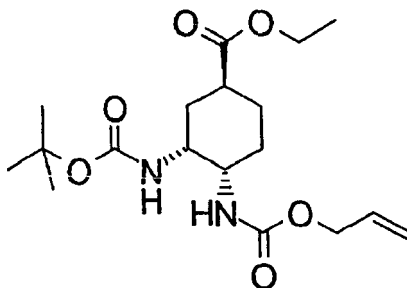
[Ejemplo de referencia 448] Éster terc-butílico del ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-(2-metoxietanotioil)-piperidin-3-ilcarbámico



5 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 444, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 447 se trató con dietilamina para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 433, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,73–1,88 (1H, m), 2,07–2,22 (1H, m), 3,05–3,15 (1H, m), 3,27–3,92 (1H, m), 3,45 (1H, s), 3,48 (2H, s), 4,10–4,54 (5H, m), 5,12–5,21 (0,3H, a), 5,48–5,56 (0,7H, a), 5,61–5,74 (1H, a), 7,70 (1H, dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,42–8,60 (1H, a), 9,72 (1H, s a).
EM (ESI) m/z : 486 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 488 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

15 [Ejemplo de referencia 449] Éster etílico del ácido (1S, 3R, 4S)-4-[[aliloxilcarbonyl]amino]-3-[(terc-butoxicarbonyl)amino]-ciclohexanocarboxílico

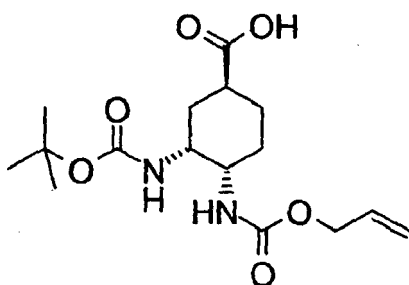


20 El compuesto (10,0 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 141 se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (40 ml) y etanol (40 ml), y catalizador de paladio sobre carbono al 10 % (10,2 g) se añadió a la disolución. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 63 horas. El catalizador se retiró a través de filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite incoloro resultante se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml). Piridina (2,3 ml) se añadió a lo anterior a temperatura ambiente. A la mezcla, cloroformiato de alilo (2,70 ml) se añadió gota a gota a 0 °C, seguido de agitación durante 20 minutos.

25 Hielo y acetato de etilo se añadieron a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 5 minutos. La mezcla resultante se acidificó con ácido cítrico acuoso al 10 %. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 40:1), para dar de este modo el compuesto del título (6,03 g).

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,31–1,40 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,51–1,65 (1H, m), 1,72–1,86 (1H, m), 1,89–2,10 (3H, m), 2,25–2,50 (1H, a), 3,63–3,72 (1H, m), 4,03–4,15 (1H, a), 4,13 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 4,49–4,59 (2H, m), 4,60–4,75 (1H, m), 5,20 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 5,22–5,32 (1H, a), 5,29 (1H, dd, $J = 17,1, 1,7$ Hz), 5,85–5,97 (1H, m).
EM (ESI) m/z : 371 $(\text{M}+\text{H})^+$.

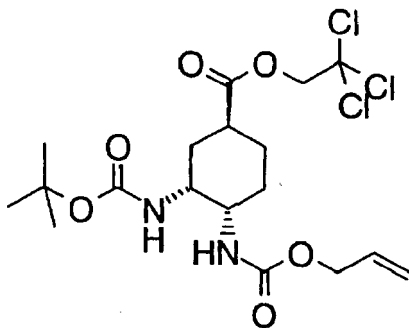
40 [Ejemplo de referencia 450] Ácido (1S, 3R, 4S)-4-[[aliloxi]-carbonyl]-amino]-3-[(terc-butoxicarbonyl)amino]-ciclohexanocarboxílico



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 142 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 449, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35–2,15 (6H, a), 1,45 (9H, s), 2,35–2,65 (1H, a), 3,65–3,75 (1H, m), 4,00–4,15 (1H, a), 4,48–4,63 (2H, m), 4,63–4,80 (1H, a), 5,03–5,33 (1H, a), 5,21 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 5,29 (1H, dd, $J = 17,1, 1,5$ Hz), 5,86–5,97 (1H, m).
EM (ESI) m/z : 343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

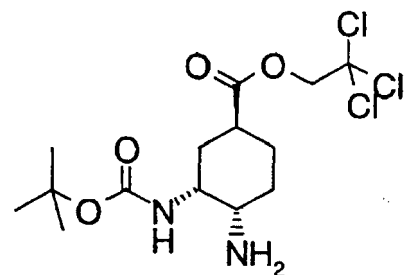
- 10 [Ejemplo de referencia 451] Éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido (1S, 3R, 4S)-4-[[aliloxi]carbonil]amino-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico



- 15 A una disolución del compuesto (5,93 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 450 en N,N-dimetilformamida (40 ml), se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (4,99 g), 1-hidroxibenzotriazol (2,81 g), 2,2,2-tricloroetanol (4,15 ml), y 4-dimetilaminopiridina (4,15 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y acetato de etilo y agua se añadieron al residuo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, seguido de lavado con ácido cítrico acuoso al 10 %, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 40:1), para dar de este modo el compuesto del título (8,88 g).

- 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 35–1,50 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,55–1,73 (1H, m), 1,77–2,22 (4H, m), 2,50–2,65 (1H, a), 3,66–3,75 (1H, m), 4,05–4,20 (1H, m), 4,50–4,60 (2H, m), 4,60–4,80 (1H, a), 4,71 (1H, d, $J = 11,8$ Hz), 4,77 (1H, d, $J = 11,8$ Hz), 5,18–5,34 (1H, a), 5,20 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 5,30 (1H, dd, $J = 17,4, 1,0$ Hz), 5,86–5,97 (1H, m).
EM (ESI) m/z : 473 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $3 \times \text{Cl}^{35}$], 475 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $2 \times \text{Cl}^{35}, \text{Cl}^{37}$], 477 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{Cl}^{35}, 2 \times \text{Cl}^{37}$].

- 30 [Ejemplo de referencia 452] Éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido (1S, 3R, 4S)-4-amino-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico



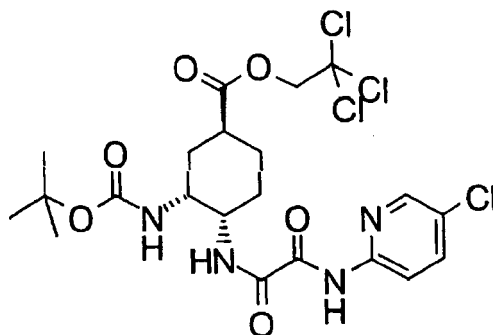
- 35 A una disolución del compuesto (8,83 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 451 en tetrahidrofurano (35 ml), se añadieron dietilamina (20 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (719 mg). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Ácido cítrico acuoso al 10 % (250 ml) se añadió a la mezcla de reacción para su acidificación, y se añadió dietil éter a la misma. La capa acuosa se lavó con dietil éter, y carbonato

de sodio se añadió a la misma para su basificación, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida para dar de este modo el compuesto del título (4,35 g).

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,20–1,50 (3H, m), 1,46 (9H, s), 1,58–1,69 (1H, m), 1,70–1,81 (2H, m), 1,98–2,07 (1H, m), 2,22–2,31 (1H, m), 2,55–2,66 (1H, m), 2,97–3,04 (1H, m), 3,79–3,93 (1H, a), 4,70 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,75–4,85 (1H, a), 4,78 (1H, d, $J = 12,0$ Hz).

EM (ESI) m/z : 389 $[(\text{M}+\text{H})^+, 3 \times \text{Cl}^{35}]$, 391 $[(\text{M}+\text{H})^+, 2 \times \text{Cl}^{35}, \text{Cl}^{37}]$, 393 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}, 2 \times \text{Cl}^{37}]$.

10 [Ejemplo de referencia 453] Éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido (1S, 3R, 4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetyl)amino]-ciclohexanocarboxílico

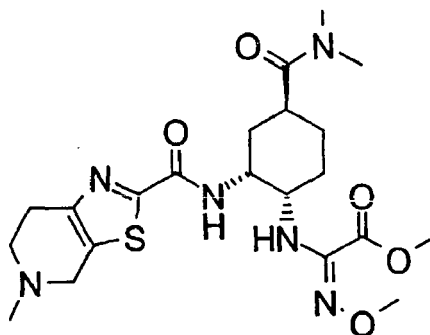


15 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 91, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 452 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 433, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,50–1,63 (1H, m), 1,65–1,79 (2H, m), 1,87–2,08 (2H, m), 2,10–2,22 (2H, m), 2,50–2,70 (1H, a), 3,94–4,02 (1H, m), 4,17–4,30 (1H, a), 4,73 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,78 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 7,70 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,90–8,07 (1H, a), 8,18 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 9,72 (1H, s a).

20 EM (ESI) m/z : 571 $[(\text{M}+\text{H})^+, 3 \times \text{Cl}^{35}]$, 573 $[(\text{M}+\text{H})^+, 2 \times \text{Cl}^{35}, \text{Cl}^{37}]$, 575 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}, 2 \times \text{Cl}^{37}]$.

[Ejemplo de referencia 454] Éster metílico del ácido 2-(((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)amino]-2-(metoxiimino)acético

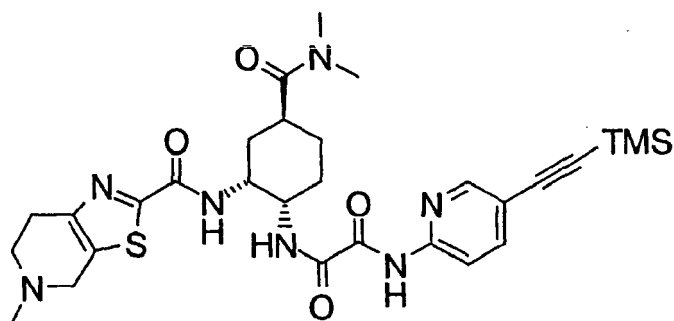


25 El compuesto (435 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 y éster metílico del ácido 2-(metoxiimino)-2-(metilsulfonyl)acético (el documento WO99/67209) (233 mg) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 ml). Trietilamina (332 μl) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadieron a lo anterior para repartir la mezcla. La capa de aceite se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 91:9), para dar de este modo el compuesto del título (111 mg).

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,42–2,10 (6H, m), 2,52 (3H, s), 2,70–3,10 (11H, m), 3,71 (2H, s a), 3,83 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,22–4,35 (1H, m), 4,55–4,65 (1H, m), 5,16 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,25–7,30 (1H, m).

EM (ESI) m/z : 481 $(\text{M}+\text{H})^+$.

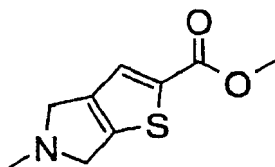
40 [Ejemplo de referencia 455] N^1 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)- N^2 -{5-[2-(trimetilsilil)etilil]piridin-2-il}etanodiamida



El compuesto (658 mg) que se obtiene en el ejemplo 204 se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), N,N-dimetilformamida (10 ml), y trietilamina (20 ml). Trifenilfosfina (87 mg), trimetilsililacetileno (471 μ l), y acetato de paladio (50 mg) se añadieron a lo anterior. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de argón a 80 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, seguido de lavado con cloruro de metileno de forma exhaustiva. Se añadió agua al filtrado para repartir la mezcla. La capa orgánica se decoloró con carbono activado (aproximadamente 3 g), seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 93:7), para dar de este modo el compuesto del título (360 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,25 (9H, s), 1,66–2,13 (6H, m), 2,52 (3H, s), 2,78–2,96 (8H, m), 3,05 (3H, s), 3,70 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,73 (1H, d, J = 15,4 Hz), 4,08–4,15 (1H, m), 4,66–4,69 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,74 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 610 (M+H) $^+$.

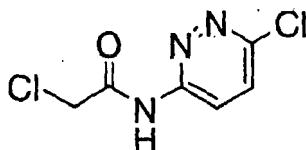
[Ejemplo de referencia 456] Éster metílico del ácido 5-metil-5,6-dihidro-4H-tieno-[2,3-c]-pirrol-2-carboxílico



Éster metílico del ácido 4,5-bis(clorometil)-2-tiofenocarboxílico (D. J. Zwanenburg y Hans Wynberg, J. Org. Chem., 34, 333–340, (1969)) (520 mg) se disolvió en acetonitrilo (600 ml). Metilamina (disolución de metanol al 40 %, 722 μ l) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 1:0 \rightarrow 19:1), para dar de este modo el compuesto del título (176 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,63 (3H, s), 3,82–3,83 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,97–3,99 (2H, m), 7,51 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 198 (M+H) $^+$.

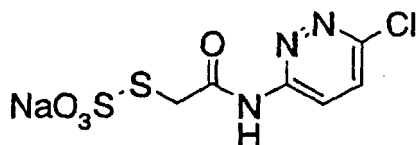
[Ejemplo de referencia 457] 2-cloro-N-(6-cloropiridazin-3-il)acetamida



3-amino-6-cloropiridazina (10,4 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (200 ml). Cloruro de cloroacetilo (7,48 ml) se añadió a lo anterior, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadieron al residuo. El sólido precipitado se recuperó por filtración, seguido de lavado con acetato de etilo y agua, para dar de este modo el compuesto del título (9,39 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,30 (2H, s), 7,56 (1H, d, J = 9,3 Hz), 8,51 (1H, d, J = 9,3 Hz), 9,68 (1H, s a).

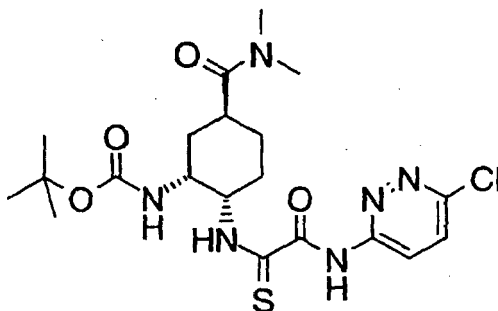
[Ejemplo de referencia 458] Sal de sodio del ácido s-[2-[(6-cloropiridazin-3-il)amino]-2-oxoetil]tiosulfúrico



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 353 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 457, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,64 (2H, s), 7,87 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 11,21 (1H, s a).

- 5 [Ejemplo de referencia 459] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-((2-((6-cloropiridazin-3-il)amino)-2-oxoetanol)amino)-5-((dimetilamino)carbonil)-ciclohexilcarbámico

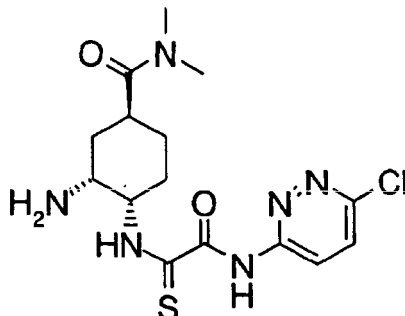


- 10 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 427 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 458 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 144, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35–1,58 (10H, m), 1,71–1,80 (1H, m), 1,86–1,94 (2H, m), 2,09 (1H, s a), 2,30 (1H, s a), 2,96 (3H, s), 3,08 (3H, s), 4,36 (2H, s a), 4,79 (1H, s a), 5,30 (1H, s a), 7,54 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,03 (1H, s a), 11,03 (1H, s).

- 15

[Ejemplo de referencia 460] Clorhidrato de (1S, 3R, 4S)-3-amino-4-((2-((6-cloropiridazin-3-il)amino)-2-oxoetanol)amino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida



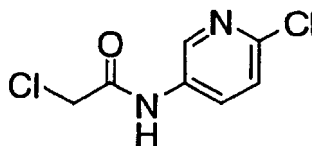
- 20 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 69 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 459, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,45–1,53 (1H, m), 1,73–1,85 (3H, m), 2,03–2,07 (1H, m), 2,15–2,24 (1H, m), 2,82 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,32–3,37 (1H, m), 4,06 (1H, s a), 4,39 (1H, s a), 8,01 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 8,43 (3H, s a), 11,11 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 11,37 (1H, s).
EM (FAB) m/z : 385 [(M+H) $^+$, Cl^{35}], 387 [(M+H) $^+$, Cl^{37}].

- 25

[Ejemplo de referencia 461] 2-cloro-N-(6-cloropiridin-3-il)acetamida

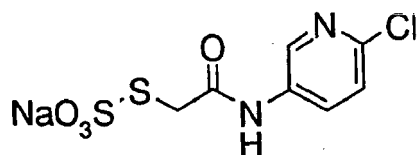
- 30



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 457 se realizó mediante el uso de 5-amino-2-cloropiridina, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

- 35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,22 (2H, s), 7,34 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,14 (1H, dd, $J = 8,5, 2,7$ Hz), 8,30 (1H, s a), 8,45 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

[Ejemplo de referencia 462] Sal de sodio del ácido s-((2-((6-cloropiridin-3-il)amino)-2-oxoetil)tiósulfúrico

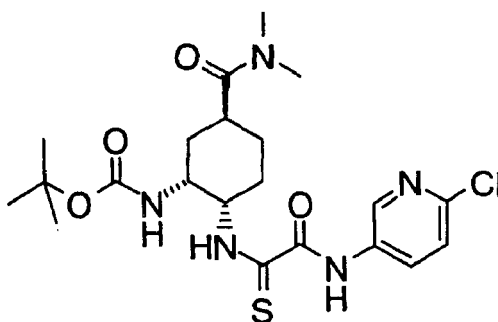


El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 353 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 461, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,77 (2H, s), 7,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,7 Hz), 10,51 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 463] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-((2-((6-cloropiridin-3-il)amino)-2-oxoetanotioil)amino)-5-((dimetilamino)carbonil)ciclohexilcarbámico

10



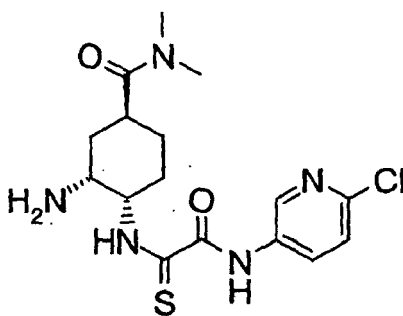
El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 427 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 462 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 144, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

15

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,46 (9H, s a), 1,60–2,23 (6H, m), 2,68 (1H, s a), 2,96 (3H, s), 3,08 (3H, s), 4,34–4,38 (2H, m), 4,78 (1H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,09 (1H, s a), 8,63 (1H, s), 9,91 (1H, s a), 10,24 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 506 [(M+Na) $^+$, Cl 35], 508 [(M+Na) $^+$, Cl 37].

20

[Ejemplo de referencia 464] Clorhidrato de (1S, 3R, 4S)-3-amino-4-((2-((6-cloropiridin-3-il)amino)-2-oxoetanotioil)amino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida



25

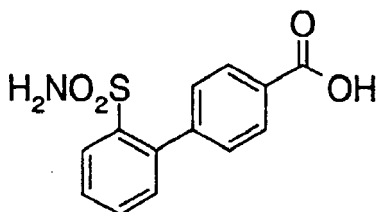
El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 69 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 463, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,46–1,49 (1H, m), 1,79–1,81 (3H, m), 1,99–2,03 (1H, m), 2,14–2,16 (1H, m), 2,82 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,25–3,28 (1H, m), 3,99 (1H, s a), 4,30–4,60 (1H, a), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,26 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 8,38 (3H, s a), 8,85 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,90 (1H, d, J = 6,8 Hz), 11,07 (1H, s).

30

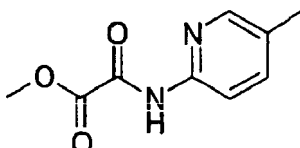
EM (FAB) m/z: 384 [(M+H) $^+$, Cl 35], 386 [(M+H) $^+$, Cl 37].

[Ejemplo de referencia 465] Ácido 2'-aminosulfonil-1,1'-bifenil-4-carboxílico



2-bromobenzenosulfonamida (800 mg) y ácido 4-carboxifenil-borónico (563 mg) se suspendieron en una mezcla de disolventes de tolueno (5 ml) y agua (5 ml). A la mezcla de reacción, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (392 mg) y carbonato de sodio anhidro (1,08 g) se añadieron de forma secuencial, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y dietil éter y agua se añadieron a la misma para repartir la mezcla. La capa orgánica se extrajo dos veces con agua. La totalidad de las capas acuosas resultantes se combinaron entre sí, y ácido clorhídrico 12 N acuoso se añadió a las mismas para su acidificación. La mezcla se concentró hasta aproximadamente 20 ml a presión reducida, y el polvo incoloro precipitado se recuperó por filtración, seguido de secado a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (539 mg).
EM (EI) m/z: 277 M⁺.

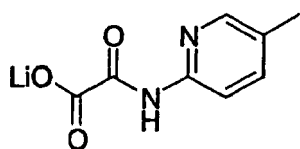
[Ejemplo de referencia 466] Éster metílico del ácido 2-[(5-metilpiridin-2-il)amino]-2-oxoacético



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 242 se realizó mediante el uso de 2-amino-5-metilpiridina y cloro-oxoacetato de metilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.
RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,33 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,57 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 195 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 467] Sal de litio del ácido 2-[(5-metilpiridin-2-il)amino]-2-oxoacético

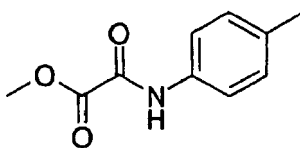


El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 266 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 466, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,25 (3H, s), 7,63 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,15 (1H, s), 10,00 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 181 (M-Li+2H)⁺.

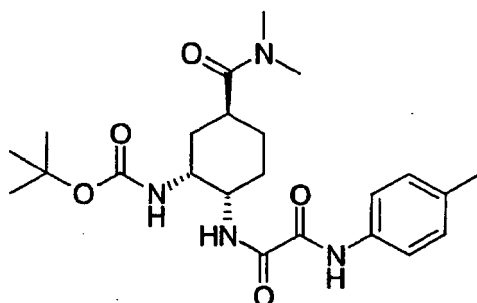
[Ejemplo de referencia 468] Éster metílico del ácido 2-oxo-2-(4-toluidino)acético



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 242 se realizó mediante el uso de p-toluidina y cloro-oxoacetato de metilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

EM (ESI) m/z: 194 (M+H)⁺.

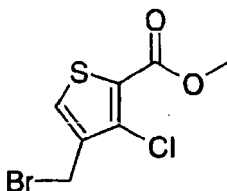
[Ejemplo de referencia 469] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[2-oxo-2-(4-toluidino)acetil]-amino]-ciclohexilcarbámico



De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 91, una sal de litio de un ácido carboxílico producida mediante la hidrólisis del éster que se describe en el ejemplo de referencia 468 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 144, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título. EM (ESI) m/z: 447 (M+H)⁺.

5

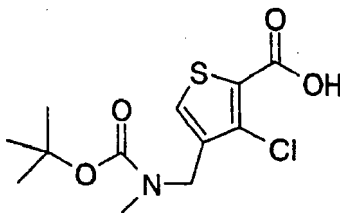
[Ejemplo de referencia 470] Éster metílico del ácido 4-bromometil-3-clorotiofeno-2-carboxílico



10 Éster metílico del ácido 3-cloro-4-metil-2-tiofenocarboxílico (3,81 g) se disolvió en tetracloruro de carbono (40 ml). A la disolución, N-bromosuccinimida (3,56 g) y α, α' -azobisisobutironitrilo (200 mg) se añadieron, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. El material insoluble se retiró a través de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:19 \rightarrow 1:9), para dar de este modo el compuesto del título (2,92 g) en forma de un aceite de color amarillo.

15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 3,91 (3H, s), 4,46 (2H, s), 7,59 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 269 (M+H)⁺.

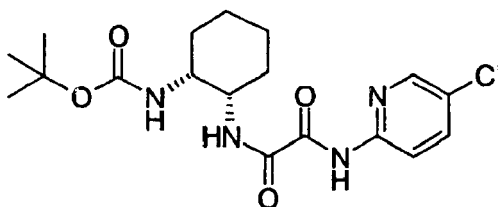
[Ejemplo de referencia 471] Ácido 4-[[terc-butoxicarbonil-(metil)amino]metil]-3-cloro-2-tiofenocarboxílico



20 A una disolución de metilamina (una disolución de tetrahidrofurano de 2 mol/l, 27 ml) en tetrahidrofurano (30 ml), una disolución del compuesto (2,92 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 470 en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió gota a gota durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente la mitad a presión reducida, y dicarbonato de di-terc-butilo (3,0 g) se añadió a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 75 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y acetato de etilo se añadió al residuo. La mezcla resultante se dejó en reposo durante una noche. Se añadió agua a la mezcla resultante para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 99:1 \rightarrow 19:1), para dar de este modo un aceite incoloro (4,0 g). A una disolución del aceite (4,0 g) en metanol (35 ml), se añadieron agua (5 ml) e hidróxido de sodio (1,2 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, agua helada se añadió al residuo, y la mezcla resultante se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se cristalizó en hexano, para dar de este modo el compuesto del título (2,67 g) como un polvo incoloro.

25 30 35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 1,48 (9H, s), 2,74 (3H, s a), 4,14 (2H, s a), 7,40 (0,5H, s a), 7,48 (0,5H, s a).

40 [Ejemplo de referencia 472] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S)-2-([5-cloropiridin-2-il]amino)-2-oxoacetil]amino)-ciclohexilcarbámico

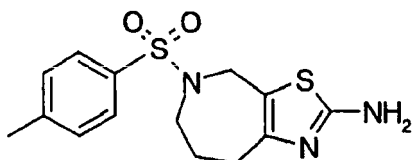


45 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 68, éster terc-butílico del ácido (1R, 2S)-2-aminociclohexilcarbámico (el documento WO01/74774) se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 1,35-1,90 (8H, m), 1,46 (9H, s), 3,97 (1H, s a), 4,00-4,12 (1H, m), 4,73-4,82 (1H, m), 7,69

(1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,90 (1H, s a), 8,17 (1H, dd, J = 8,8, 0,55 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 2,5, 0,55 Hz), 9,76 (1H, s a).
EM (ESI) m/z: 397 (M+H)⁺.

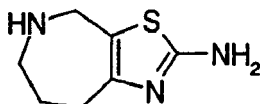
5 [Ejemplo de referencia 473] 5-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4H-tiazolo-[5,4-c]-azepin-2-ilamina



10 3-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-azepanona (6,54 g) (J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1995, Vol. 1, 2355) se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 ml). Tiourea (1,44 g) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a 60 °C durante una noche. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo, cloruro de metileno (100 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) se añadieron para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (100 ml). La totalidad de las capas orgánicas se combinaron, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Acetato de etilo (100 ml) se añadió al residuo, y el polvo de color amarillo claro precipitado se recuperó por filtración para dar de este modo 5-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4H-tiazolo-[5,4-c]-azepin-2-ilfolmamida (1,86 g) en una forma sin procesar. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:19), para dar de este modo una mezcla (4,01 g) del compuesto del título y 5-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4H-tiazolo-[5,4-c]-azepin-2-ilformamida. Esta mezcla y el producto en bruto anterior se combinaron. La mezcla resultante se suspendió en dioxano (50 ml), HCl 3 N (50 ml) se añadió a la misma, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Cloruro de metileno (250 ml) y carbonato de sodio acuoso saturado (200 ml) se añadieron a la misma para repartir la mezcla. La capa de aceite se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación. Diisopropil éter (100 ml) se añadió al residuo. El polvo de color amarillo claro precipitado se recuperó por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (4,47 g).

15
20
25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,75–1,87 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,53 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,37 (2H, s), 4,73 (2H, s a), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,5 Hz).
EM (ESI) m/z: 324 (M+H)⁺.

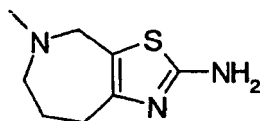
30 [Ejemplo de referencia 474] Sal del ácido 5,6,7,8-tetrahydro-4H-tiazolo-[5,4-c]-azepin-2-ilamin- bromhídrico



35 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 291 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 473, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,95 (2H, s a), 2,70–2,90 (2H, m), 3,38 (2H, s a), 4,56 (2H, s a), 9,07 (3H, s a).
EM (ESI) m/z: 170 (M+H)⁺.

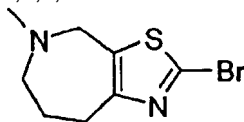
40 [Ejemplo de referencia 475] 5-metil-5,6,7,8-tetrahydro-4H-tiazolo-[5,4-c]-azepin-2-ilamina



45 El compuesto (2,73 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 474 se suspendió en metanol. A la suspensión, con enfriamiento con hielo, se añadieron trietilamina (2,30 ml), ácido acético (453 µl), formaldehído acuoso al 37 % (668 µl), y cianoborohidruro de sodio (544 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) se añadió a la misma, y la mezcla resultante se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 3:17). Al producto en bruto resultante, metanol (100 ml) y carbonato de sodio anhidro (20 g) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material insoluble se retiró a través de filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Cloruro de metileno (250 ml) y metanol (50 ml) se añadieron al residuo, y el material insoluble se retiró a través de filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El polvo de color amarillo pálido resultante se lavó con acetonitrilo (100 ml), para dar de este modo el compuesto del título (1,23 g).

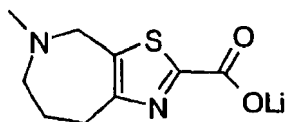
50
55 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,70–1,85 (2H, s), 2,38 (3H, s), 2,77 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,97 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,65 (2H, s), 4,68 (2H, s a).
EM (ESI) m/z: 184 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 476] 2-bromo-5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo-[5,4-c]-azepina



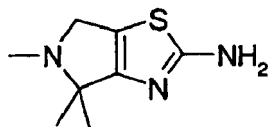
5 El compuesto (1,13 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 475 se suspendió en agua (10 ml). A la suspensión, una disolución acuosa de ácido bromhídrico al 48 % (7,0 ml) se añadió, seguido de agitación con enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción, una disolución acuosa (3,0 ml) que contiene nitrito de sodio (639 mg) se añadió con cuidado gota a gota. Después del goteo, esta suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Con enfriamiento con hielo, cloruro de metileno (100 ml) se añadió a la mezcla de reacción, y con agitación, la mezcla resultante se neutralizó con carbonato de sodio acuoso saturado. Después del reparto, la
 10 capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 3:47), para dar de este modo el compuesto del título (582 mg) como un aceite de color naranja pálido.
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,70–1,85 (2H, s), 2,38 (3H, s), 2,95–3,05 (4H, m), 3,79 (2H, s).
 EM (ESI) m/z: 247 (M+H)⁺.

15 [Ejemplo de referencia 477] Sal de litio del ácido 5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo-[5,4-c]-azepina-2-carboxílico



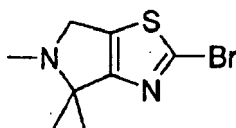
20 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 10 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 476, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.
 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,65 (2H, s a), 2,23 (3H, s), 2,80–2,97 (4H, m), 3,75 (2H, s).

25 [Ejemplo de referencia 478] 4,4,5-trimetil-5,6-dihidro-4H-pirrol-[3,4-d]-tiazol-2-ilamina



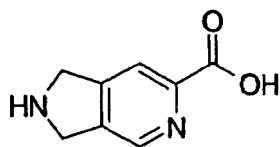
30 1,2,2-trimetilpirrolidin-3-ona (1,00 g) se disolvió en ciclohexano (5 ml). Pirrolidina (1,31 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (7,48 mg) se añadieron de forma secuencial a lo anterior, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días, y se permitió que se enfriara a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar de este modo un producto en bruto de 1,2,2-trimetil-3-(pirrolidina-1-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol (972 mg). Al producto disuelto en dimetilformamida (10 ml), clorhidrato de disulfuro de formamida (1,20 g) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla resultante se concentró a presión
 35 reducida. Metanol (50 ml) y carbonato de sodio anhidro (20 g) se añadieron al residuo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material insoluble se retiró a través de filtración, seguido de lavado con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:99 \rightarrow 1:9), para dar de este modo el compuesto del título (580 mg).
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, s), 2,48 (3H, s), 3,83 (2H, s), 4,83 (2H, s a).
 EM (ESI) m/z: 184 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 479] 2-bromo-4,4,5-trimetil-5,6-dihidro-4H-pirrol-[3,4-d]-tiazol



45 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 476 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 478, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, s), 2,49 (3H, s), 3,91 (2H, s).
 EM (ESI) m/z: 247 (M+H)⁺.

50 [Ejemplo de referencia 480] Ácido 2,3-dihidro-1H-pirrol-[3,4-c]-piridina-6-carboxílico



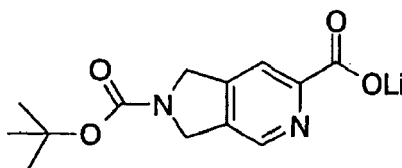
El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 291 se realizó mediante el uso de éster etílico del ácido 2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-pirrólo-[3,4-c]-piridina-6-carboxílico (Chem.Comm., 2001, 1102),

5

mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,60–4,75 (4H, m), 8,17 (1H, s), 8,78 (1H, s), 9,69 (2H, s a).
EM (ESI) m/z: 165 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 481] Sal de litio del ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirrólo-[3,4-c]-piridina-6-carboxílico

10



El compuesto (1,66 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 480 se disolvió en metanol (100 ml). Cloruro de tionilo (3,0 ml) se añadió a lo anterior, y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche, seguido de permitir que se enfriara a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y cloruro de metileno (100 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) se añadieron a lo anterior para repartir la mezcla. A la capa acuosa, cloruro de metileno (100 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,40 g) se añadieron. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después del reparto, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Hexano (50 ml) se añadió al residuo, y el polvo de color amarillo claro precipitado se recuperó por filtración para dar de este modo un producto en bruto de éster metílico del ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,3-dihidro-2H-pirrólo-[3,4-c]-piridina-6-carboxílico (602 mg). El producto en bruto (564 mg) se disolvió en metanol (10 ml), e hidróxido de litio acuoso 1 N (2,20 ml) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (591 mg) en forma de un sólido de color pardo claro.

15

20

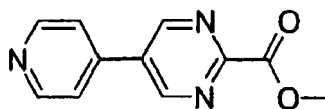
25

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,46 (9H, s a), 4,63 (2H, s a), 4,65 (2H, s a), 7,93 (0,5H, s a), 7,96 (0,5H, s a), 8,40 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 265 ($\text{M}-\text{Li}+2\text{H}$) $^+$.

30

[Ejemplo de referencia 482] Éster metílico del ácido 5-(piridin-4-il)pirimidina-2-carboxílico



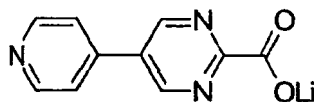
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 237, un compuesto se obtuvo a partir de ácido piridin-4-il-borónico y ácido 5-bromopirimidina-2-carboxílico, y el compuesto resultante se esterificó con metanol a través del uso de cloruro de tionilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

35

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,12 (3H, s), 7,57 (2H, d, J = 6,1 Hz), 8,83 (2H, d, J = 6,1 Hz), 9,18 (2H, s).
EM (ESI) m/z: 216 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

[Ejemplo de referencia 483] Sal de litio del ácido 5-(piridin-4-il)pirimidina-2-carboxílico



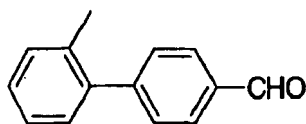
El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 322 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 482, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

45

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,85 (2H, d, J = 6,0 Hz), 8,69 (2H, d, J = 6,0 Hz), 9,12 (2H, s).
EM (ESI) m/z: 202 ($\text{M}-\text{Li}+2\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 484] 2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído

50

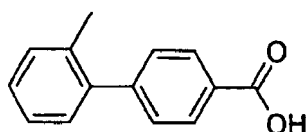


El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 237 se realizó mediante el uso de 2-bromotolueno y ácido 4-formilbenceno-borónico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,28 (3H, s), 7,20–7,33 (4H, m), 7,50 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,94 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 10,07 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 197 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 [Ejemplo de referencia 485] Ácido 2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

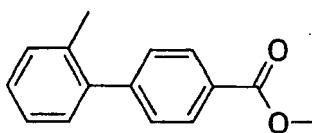


15 El compuesto (1,51 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 484 se suspendió en agua (100 ml). A la suspensión se añadieron de forma secuencial terc-butanol (10 ml), 2-metil-2-buteno (20 ml), clorito de sodio (3,67 g), y dihidrogenofosfato de sodio dihidratado (3,62 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción, diisopropil éter (200 ml) se añadió para repartir la mezcla. La capa orgánica se lavó con HCl 3 N (50 ml), seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se lavó con hexano, para dar de este modo el compuesto del título (1,43 g) como un polvo incoloro.

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,29 (3H, s), 7,20–7,35 (4H, m), 7,65 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,18 (2H, d, $J = 8,1$ Hz).

EM (ESI) m/z : 213 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 486] Éster metílico del ácido 2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico



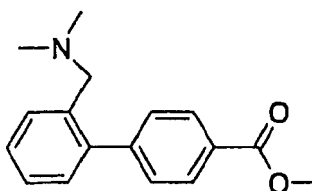
25 El compuesto (1,42 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 485 se suspendió en metanol. A la suspensión, cloruro de tionilo (1 ml) se añadió, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, seguido de permitir que se enfriara a temperatura ambiente. Hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y cloruro de metileno (100 ml) se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (1,51 g) en forma de un aceite incoloro.

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,26 (3H, s), 3,94 (3H, s), 7,20–7,35 (4H, m), 7,40 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,08 (2H, d, $J = 7,8$ Hz).

EM (ESI) m/z : 227 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35

[Ejemplo de referencia 487] Éster metílico del ácido 2'-[(dimetilamino)metil]-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico



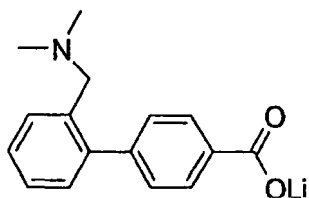
40 El compuesto (663 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 486 se disolvió en 1,2-dicloroetano (30 ml). A la disolución, N-bromosuccinimida (521 mg) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (48,1 mg) se añadieron, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de la compleción de la reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C, y dimetilamina (disolución acuosa al 40 %, 0,99 ml) se añadió a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Agua (100 ml) y cloruro de metileno (100 ml) se añadieron a esta mezcla para repartir la mezcla.

45 La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:25), para dar de este modo el compuesto del título (607 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,13 (6H, s), 3,31 (2H, s), 3,95 (3H, s), 7,23 (1H, dd, $J = 7,4, 1,5$ Hz), 7,31 (1H, dt, $J = 1,5, 7,4$ Hz), 7,37 (1H, dt, $J = 1,5, 7,4$ Hz), 7,46 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,52 (1H, dd, $J = 7,4, 1,5$ Hz), 8,07 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).

EM (ESI) m/z: 270 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 488] Sal de litio del ácido 2'-[(dimetilamino)metil]-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico



5

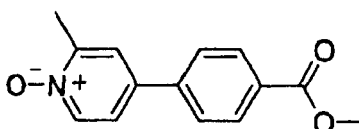
El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 322 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 487, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,06 (6H, s), 3,29 (2H, s), 7,20–7,38 (5H, m), 7,49 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,0).

10

EM (ESI) m/z: 256 (M-Li+2H)⁺.

[Ejemplo de referencia 489] 4-[4-(metoxicarbonil)fenil]-2-metil-1-piridina N-óxido



15

El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 239 se realizó mediante el uso de éster metílico del ácido 4-(2-metilpiridin-4-il)-benzoico (la solicitud de patente de Japón abierta a inspección pública (kokai) con n.º 2000-143623), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

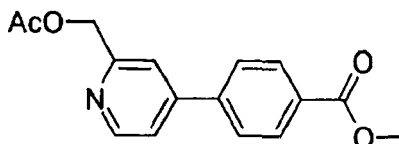
20

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,60 (3H, s), 3,96 (3H, s), 7,42 (1H, dd, J = 6,8, 2,7 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,14 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,33 (1H, d, J = 6,8 Hz).

EM (FAB) m/z: 244 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 490] Éster metílico del ácido 4-{2-[(acetiloxi)metil]piridin-4-il}benzoico

25



30

El compuesto (980 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 489 se disolvió en acético anhidro (25 ml), y la disolución se agitó a 130 °C durante 30 minutos. La mezcla resultante se enfrió a 90 °C, y metanol (50 ml) se añadió a la misma, seguido de agitación durante 1 hora. Cloruro de metileno (50 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml) se añadieron a la mezcla de reacción. Hidrogenocarbonato de sodio sólido se añadió a la misma hasta que la mezcla resultante se volvió básica, seguido de agitación durante 3 horas y reparto. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 × 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 40:1 → 10:1), y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice a media presión (hexano : acetato de etilo = 2:1 → 1:1), para dar de este modo el compuesto del título (749 mg) en forma de un sólido de color blanco.

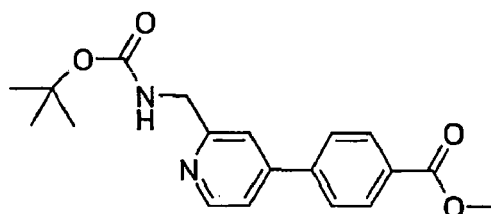
35

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,19 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,29 (2H, s), 7,47 (1H, dd, J = 5,1, 1,7 Hz), 7,57–7,60 (1H, m), 7,70 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,15 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,68 (1H, d, J = 5,1 Hz).

40

EM (ESI) m/z: 286 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 491] Éster metílico del ácido 4-(2-[[terc-butoxicarbonil]amino]metil]piridin-4-il)-benzoico



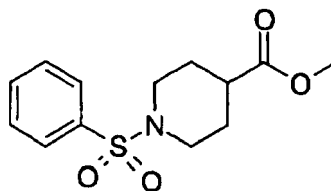
45

El compuesto (532 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 490 se disolvió en tetrahidrofurano (4,0 ml) y agua (1,0 ml) e hidróxido de litio (137 mg) se añadieron a la disolución a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 24 horas. El tetrahidrofurano se eliminó por destilación a presión reducida, y agua (4,0 ml) y ácido clorhídrico 1 N (5,65 ml) se añadieron a lo anterior. El sólido resultante se recuperó por filtración, seguido de lavado con agua y secado para dar de este modo un sólido de color blanco (400 mg). Una porción del sólido (272 mg) se suspendió en tetrahidrofurano (10 ml), y metanol (2,0 ml) y trimetilsilildiazometano (una disolución en hexanos 2,0 M, 890 μ l) se añadieron a lo anterior a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A una disolución de cloruro de metileno (10 ml) del sólido resultante se añadieron acetato de etilo (5,0 ml), clorhidrato de trimetilamina (12 mg), cloruro de metanosulfonilo (140 μ l), y trietilamina (252 μ l) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas, e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml) se añadieron a la misma para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2×15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El aceite de color rojo-violeta resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (5,0 ml). Azida de sodio (155 mg) se añadió a lo anterior a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. Agua (100 ml) y cloruro de metileno (30 ml) se añadieron a la mezcla resultante para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3×20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de la adición de dioxano (5,0 ml) a las mismas. La mezcla resultante se concentró hasta aproximadamente 5 ml con presión reducida. A la mezcla de color marrón resultante se añadieron tetrahidrofurano (5,0 ml), dicarbonato de di-terc-butilo (400 mg), y paladio al 10 % sobre carbono (100 mg). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : acetona = 20:1), para dar de este modo el compuesto del título (270 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 3,96 (3H, s), 4,52 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,94 (0,5H, s a), 5,59 (0,5H, s a), 7,42 (1H, dd, J = 5,1, 1,7 Hz), 7,51 (1H, s a), 7,69 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,15 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,61 (1H, d, J = 5,1 Hz).

EM (ESI) m/z: 343 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 492] Éster etílico del ácido 1-(fenilsulfonil)piperidina-4-carboxílico

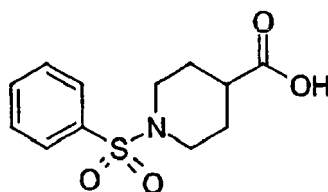


A éster etílico del ácido isonipecótico (1,08 ml) disuelto en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió trietilamina (1,40 ml), y cloruro de bencenosulfonilo (1,02 ml) se añadió a lo anterior a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadió hielo a la mezcla, seguido de agitación durante 10 minutos. Acetato de etilo y ácido clorhídrico 0,5 N se añadieron a lo anterior para dar de este modo dos capas. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4:1 \rightarrow 2:1), para dar de este modo el compuesto del título (1,66 g) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,76–1,87 (2H, m), 1,92–2,01 (2H, m), 2,20–2,29 (1H, m), 2,49 (2H, dt, J = 2,9, 11,4 Hz), 3,59–3,67 (2H, m), 4,10 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,51–7,63 (3H, m), 7,74–7,78 (2H, m).

EM (ESI) m/z: 298 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 493] Ácido 1-(fenilsulfonil)piperidina-4-carboxílico

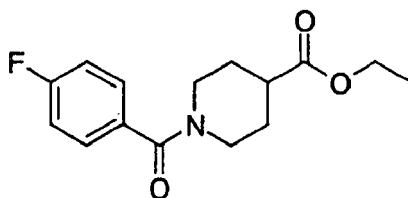


El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 274 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 492, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,74–1,90 (2H, m), 1,90–2,04 (2H, m), 2,23–2,33 (1H, m), 2,39–2,54 (2H, m), 3,58–3,72 (2H, m), 7,48–7,64 (3H, m), 7,67–7,80 (2H, m).

EM (ESI) m/z: 270 (M+H) $^+$.

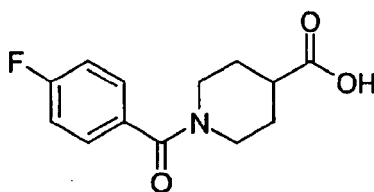
[Ejemplo de referencia 494] Éster etílico del ácido 1-(4-fluorobenzoil)piperidina-4-carboxílico



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 492 se realizó mediante el uso de éster etílico del ácido isonipecótico y cloruro de p-fluorobenzoilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,60–2,10 (4H, a), 2,54–2,62 (1H, m), 2,95–3,13 (2H, m), 3,55–3,90 (1H, a), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,30–4,70 (1H, a), 7,09 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,91 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz).
EM (ESI) m/z: 280 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

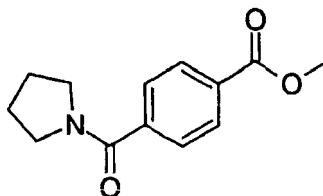
10 [Ejemplo de referencia 495] Ácido 1-(4-fluorobenzoyl)piperidina-4-carboxílico



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 274 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 494, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,60–2,20 (4H, a), 2,57–2,68 (1H, m), 2,98–3,20 (2H, m), 3,55–4,00 (1H, a), 4,25–4,65 (1H, a), 7,09 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,40 (2H, dd, J = 8,5, 5,4 Hz).
EM (ESI) m/z: 252 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

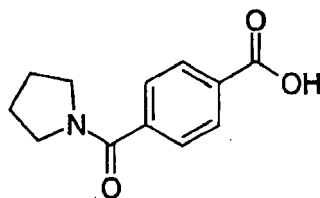
20 [Ejemplo de referencia 496] Éster metílico del ácido 4-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)-benzoico



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 492 se realizó mediante el uso de pirrolidina y monometil-cloruro del ácido tereftálico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,85–1,93 (2H, m), 1,94–2,01 (2H, m), 3,38 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,66 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,94 (3H, s), 7,57 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,07 (2H, d, J = 8,6 Hz).
EM (ESI) m/z: 234 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

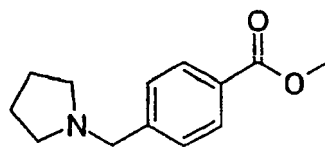
30 [Ejemplo de referencia 497] Ácido 4-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)-benzoico



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 274 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 496, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,85–2,03 (4H, m), 3,43 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,14 (2H, d, J = 8,6 Hz).
EM (ESI) m/z: 220 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40 [Ejemplo de referencia 498] Éster metílico del ácido 4-(pirrolidin-1-ilmetil)-benzoico

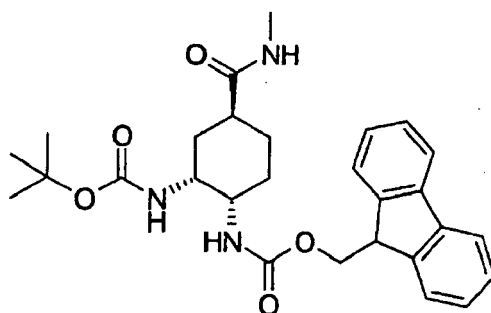


El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 212 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 496, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,75–1,84 (4H, m), 2,47–2,56 (4H, m), 3,37 (2H, s), 3,90 (3H, s), 7,41 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,98 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

EM (ESI) m/z : 220 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 [Ejemplo de referencia 499] Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(metilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico

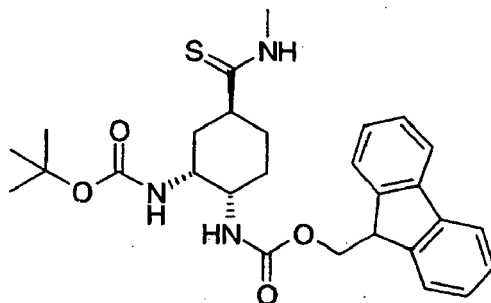


15 El compuesto (823 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 436 se disolvió en metanol (20 ml), catalizador de paladio sobre carbono al 10 % (117 mg) se añadió a lo anterior, y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. El catalizador se retiró a través de filtración a través de un filtro de vidrio. El filtrado se concentró a presión reducida. Al aceite viscoso incoloro resultante (622 mg) disuelto en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se añadieron hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml), agua (2 ml), y succinimidilcarbonato de fluoren-9-ilmetilo (867 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 13 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, seguido de la adición de agua a la misma para dar de este modo dos capas. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, la mezcla resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. Acetato de etilo se añadió al residuo, y la mezcla se lavó con una suspensión. Un polvo blanco se recuperó por filtración. Las aguas madre se concentraron también a presión reducida, y se lavaron con una suspensión con dietil éter. Un polvo blanco se recuperó por 25 filtración. El polvo respectivo se disolvió en acetato de etilo, seguido de mezclado. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, seguido de secado en bomba de vacío, para dar de este modo el compuesto del título (939 mg) en forma de un polvo de color blanco.

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s a), 1,60–1,74 (1H, m), 1,78–1,92 (2H, m), 1,92–2,07 (2H, m), 2,10–2,26 (1H, m), 2,81 (3H, d, $J = 4,9$ Hz), 3,62–3,77 (1H, a), 3,85–4,63 (5H, m), 5,30–5,67 (2H, a), 7,24–7,33 (2H, m), 7,39 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,58 (2H, d a, $J = 7,1$ Hz), 7,76 (2H, d, $J = 7,6$ Hz).

EM (ESI) m/z : 394 ($\text{M}-\text{COOtBu}$) $^+$.

35 [Ejemplo de referencia 500] Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(metilamino)-carbotoil]-ciclohexilcarbámico



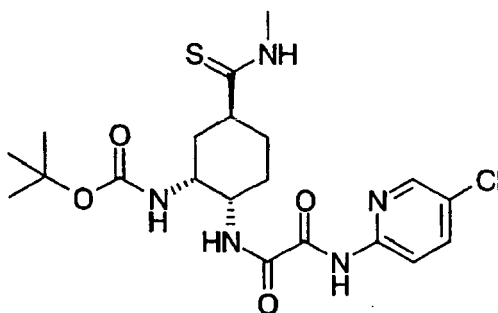
El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 443 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 499, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s a), 1,55–2,10 (6H, m), 2,45–2,72 (1H, a), 3,17 (3H, d, $J = 4,4$ Hz), 3,65–3,77 (1H, a), 3,78–3,88 (0,5H, m), 4,00–4,65 (4H, a), 4,75–5,25 (0,5H, a), 5,30–5,60 (0,5H, a), 6,85–7,00 (0,5H, a), 7,25–7,34

(2H, m), 7,39 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,42–7,53 (0,5H, a), 7,58 (2H, d a, J = 6,6 Hz), 7,75 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,80–7,90 (0,5H, a).

EM (ESI) m/z: 410 (M–COOtBu)⁺.

- 5 [Ejemplo de referencia 501] Éster terc–butílico del ácido (1R, 2S, 5S)–2–({2–[(5–cloropiridin–2–il)amino]–2–oxoacetil}amino)–5–[(metilamino)–carbotoil]–ciclohexilcarbámico

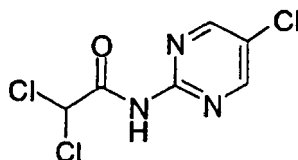


- 10 El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 444 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 500, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,50–1,70 (1H, m), 1,80–2,16 (5H, m), 2,60–2,75 (1H, a), 3,19 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,94–4,05 (1H, a), 4,10–4,28 (1H, a), 4,80–5,00 (0,8H, a), 5,75–5,90 (0,2H, a), 7,40–7,55 (1H, a), 7,68 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,96–8,07 (1H, a), 8,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,76 (1H, s).

- 15 EM (ESI) m/z: 414 (M–tBu+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 502] 2,2–dicloro–N–(5–cloropirimidin–2–il)acetamida



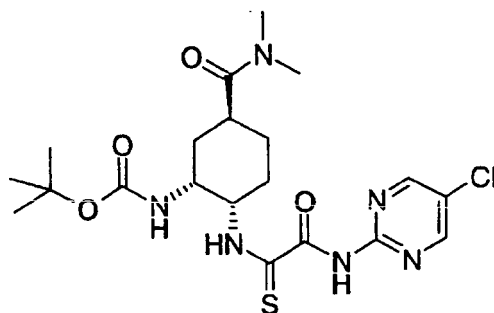
- 20 A 2–amino–5–cloropirimidina (1,30 g) disuelto en N,N–dimetilformamida (30 ml), cloruro de dicloroacetilo (1,44 ml) e hidrogenocarbonato de sodio (1,26 g) se añadieron, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Cloruro de metileno y agua se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, y la mezcla resultante se lavó con agua, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:1). El sólido blanco resultante se lavó con una suspensión con una mezcla de disolventes de hexano–dietil éter (4:1), seguido de filtración para su recuperación, para dar de este modo el compuesto del título (1,24 g) en forma de un sólido de color blanco.

- 30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 6,43 (1H, s a), 8,65 (2H, s), 9,07 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 240 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 503] Éster terc–butílico del ácido (1R, 2S,5S)–2–({2–[(5–cloropirimidin–2–il)amino]–2–oxoetanotioil}amino)–5–[(dimetilamino)–carbonil]–ciclohexilcarbámico

- 35

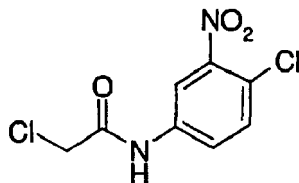


- 40 El compuesto (8,03 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 144, el compuesto (6,76 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 502, y azufre (947 mg) se añadieron en N,N–dimetilformamida (90 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 °C. Diisopropiletilamina (9,57 ml) se añadió a la misma, seguido de agitación a 120 °C durante 10 minutos. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Cloruro de metileno se añadió al residuo, y el

material insoluble se retiró a través de filtración a través de Celite. Se añadió agua al filtrado para repartir la mezcla, y la capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 19:1), dando de este modo un producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en cloruro de metileno, hexano se añadió a lo anterior, y el sólido resultante se recuperó por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (940 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. El filtrado se purificó también por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para dar de este modo el compuesto del título (940 mg) que contiene N,N-dimetilformamida en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN de ^1H (DMSO) δ : 1,28–2,22 (15H, m), 2,71 (1H, s a), 2,96 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,25–4,42 (2H, m), 8,62 (2H, s), 9,88 (1H, s a), 10,89 (1H, s).

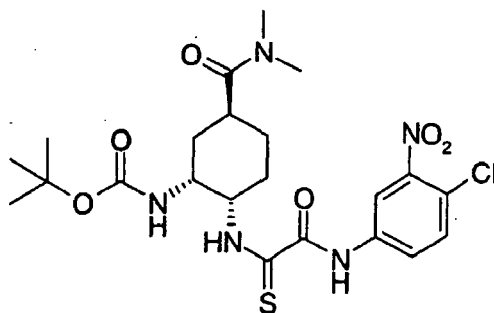
[Ejemplo de referencia 504] 2-cloro-N-(4-cloro-3-nitrofenil)acetamida



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 502 se realizó mediante el uso de 4-cloro-3-nitroanilina y cloruro de cloroacetilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,23 (2H, s), 7,59 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,39 (1H, s a).

[Ejemplo de referencia 505] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-[[2-(4-cloro-3-nitroanilino)-2-oxoetanoil]-amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]-ciclohexilcarbámico

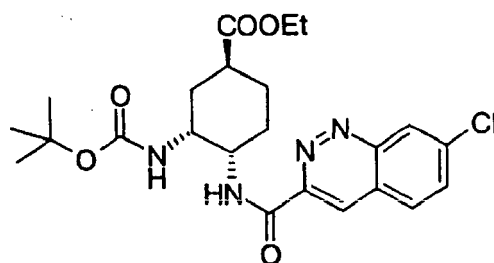


El compuesto (498 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 504 se disolvió en N,N-dimetilformamida (4 ml), y azufre (128 mg) y trietilamina (833 μl) se añadieron a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron el compuesto (571 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 y clorhidrato de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etilcarbodiimida (767 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Cloruro de metileno y agua se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con agua, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo), para dar de este modo el compuesto del título (688 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, m), 1,98–1,59 (1H, m), 1,72–1,81 (1H, m), 1,86–1,95 (2H, m), 2,04 (1H, s a), 2,23 (1H, s a), 2,69 (1H, s a), 2,96 (3H, s), 3,09 (3H, s), 4,34–4,39 (2H, m), 4,78 (1H, s a), 7,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,39 (1H, s a), 9,95 (1H, s a), 10,37 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 528 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 506] Éster etílico del ácido (1S, 3R, 4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[[7-clorocinnolin-3-il]-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico

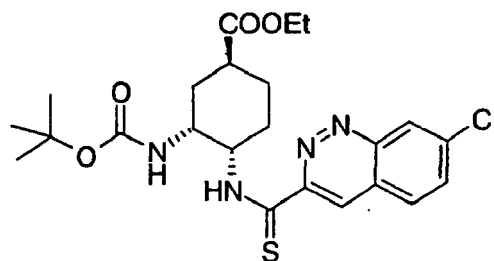


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 96 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 298, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,36 (9H, s), 1,53–2,16 (6H, m), 2,48 (1H, s a), 4,17 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 4,30–4,35 (2H, m), 4,86 (1H, s a), 7,78 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,59–8,60 (1H, m), 8,64 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,73 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 507] Éster etílico del ácido (1S, 3R, 4S)-3-[(terc-butoxicarbonyl)amino]-4-[[7-clorocinnolin-3-il]-carbotoiil]-amino]-ciclohexanocarboxílico

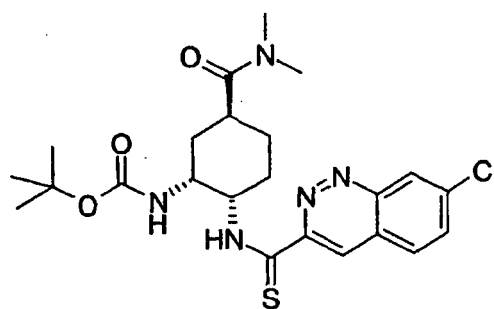


El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 443 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 506, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,37 (9H, s a), 1,59–2,26 (6H, m), 2,49 (1H, s a), 4,17 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 4,54 (1H, s a), 4,83–4,87 (2H, m), 7,76 (1H, dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,57 (1H, s), 9,20 (1H, s), 10,64 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 508] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-[[7-clorocinnolin-3-il]-carbotoiil]-amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico

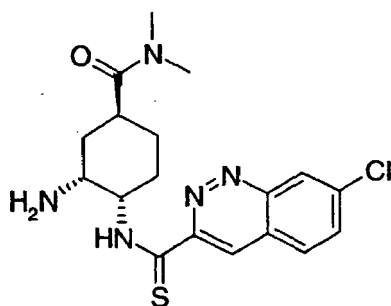


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 251, ácido carboxílico que se prepara por hidrólisis del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 507 se condensó con clorhidrato de dimetilamina, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,37 (9H, s a), 1,66 (1H, s a), 1,82–2,05 (4H, m), 2,29–2,32 (1H, m), 2,76 (1H, s a), 2,97 (3H, s), 3,09 (3H, s), 4,56–4,59 (1H, m), 4,90 (2H, s a), 7,75 (1H, dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,56 (1H, s), 9,19 (1H, s a), 10,60 (1H, d, $J = 7,8$ Hz).

EM (ESI) m/z : 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

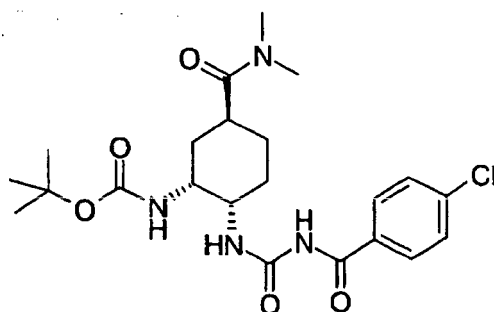
[Ejemplo de referencia 509] (1S, 3R, 4S)-3-amino-4-[[7-clorocinnolin-3-il]-carbotoiil]-amino]-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 325 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 508, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

5 EM (ESI) m/z: 392 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 510] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-(((4-clorobenzoil)amino)carbonil)amino)-5-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexilcarbámico



10

A una disolución de dicloroetano (20 ml) de p-clorobenzamida (311 mg), cloruro de oxalilo (435 µl) se añadió, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Una disolución de acetonitrilo (10 ml) del residuo se añadió gota a gota a una disolución del compuesto (571 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 disuelto en acetonitrilo (20 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió éter al residuo, y el sólido resultante se recuperó por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (678 mg) en forma de un sólido de color blanco.

15

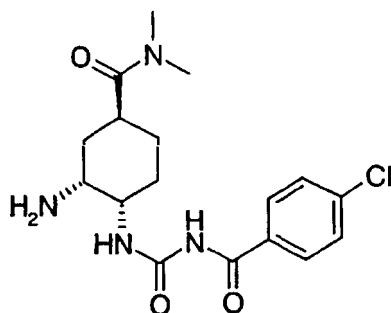
RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,42 (9H, s), 1,52–2,01 (6H, m), 2,68 (1H, s a), 2,95 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,95 (1H, s a), 9,29 (1H, s a), 4,89 (1H, s a), 7,41 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,88 (2H, s a), 8,92 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,78 (1H, s).

20

EM (ESI) m/z: 489 (M+Na)⁺.

[Ejemplo de referencia 511] (1S, 3R, 4S)-3-amino-4-(((4-clorobenzoil)amino)carbonil)amino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida

25



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 325 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 510, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

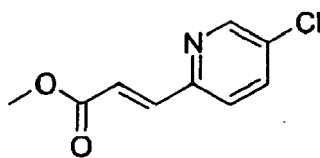
30

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,51 (2H, s a), 1,67–1,96 (6H, m), 2,90 (1H, s a), 2,95 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,44 (1H, s a), 3,93 (1H, s a), 7,47 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,85 (1H, s a), 8,93 (1H, d, J = 7,3 Hz).

EM (ESI) m/z: 367 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 512] Éster metílico del ácido (E)-3-(5-cloropiridin-2-il)-2-acrílico

35

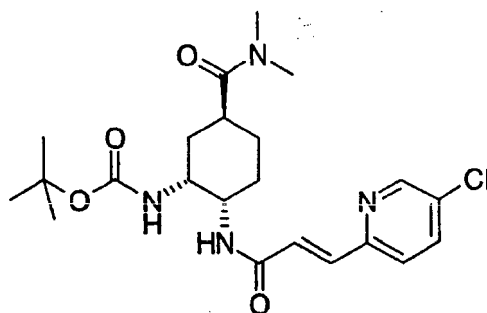


5 Hidruro de sodio (60 % de aceite, 580 mg) se suspendió en tetrahidrofurano (30 ml). A $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, éster metílico del ácido 2-(dimetoxifosforil)-acético (2,35 ml) disuelto en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió gota a gota a lo anterior, seguido de agitación a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. A la mezcla resultante, tetrahidrofurano (10 ml) y 5-cloropiridina-2-carboxialdehído (J. Med. Chem. 1970, Vol.13, 1124) (1,96 g) disuelto en tetrahidrofurano (15 ml) se añadieron, seguido de un calentamiento de forma gradual a temperatura ambiente durante 1 hora. Agua (100 ml) y dietil éter (50 ml) se añadieron a la misma para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo con dietil éter (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, y la mezcla resultante se lavó con salmuera saturada (50 ml), seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Hexano(30 ml) se añadió al sólido blanco resultante, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, y se filtró para su recuperación, para dar de este modo el compuesto del título (1,89 g) en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,82 (3H, s), 6,91 (1H, dd, J = 15,7, 0,9 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,64 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,68 (1H, ddd, J = 8,3, 2,4, 0,9 Hz), 8,59 (1H, d, J = 2,4 Hz).

15 EM (ESI) m/z: 197 (M+).

[Ejemplo de referencia 513] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-[[[E]-3-(5-cloropiridin-2-il)acriloil]-amino]-5-[[dimetilamino]-carbonil]-ciclohexilcarbámico

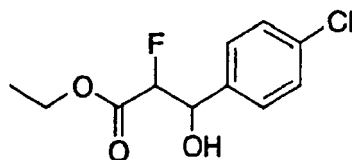


20 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 97, sal de litio del ácido carboxílico que se prepara por hidrólisis del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 512 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 144, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,65–1,88 (3H, m), 1,88–2,00 (2H, m), 2,05–2,22 (1H, m), 2,65 (1H, s a), 2,94 (3H, s), 3,05 (3H, s), 4,05 (1H, s a), 4,10–4,18 (1H, m), 4,78 (1H, s a), 6,71 (1H, s a), 6,89 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,54 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,4 Hz).

EM (ESI) m/z: 451 (M+H)⁺.

30 [Ejemplo de referencia 514] Éster etílico del ácido 3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropiónico

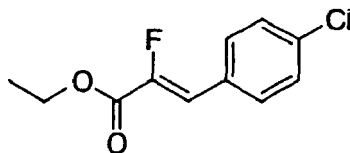


35 Polvo de zinc (1,96 g) se añadió a 4-clorobenzaldehído (141 mg) disuelto en benceno (20 ml), y una cantidad catalítica de yodo se añadió a la mezcla a la vez que se sometía a reflujo mediante calentamiento. Bromofluoroacetato de etilo (185 mg) en benceno (2,5 ml) se añadió gota a gota a lo anterior, seguido de agitación durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió mediante hielo, ácido clorhídrico 1 N (12,5 ml) se añadió a la misma, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Agua y acetato de etilo se añadieron a la misma para su reparto. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa delgada preparativa (hexano : acetato de etilo = 3:1), para dar de este modo el compuesto del título (mezcla de diastereómeros) (117 mg) en forma de un aceite incoloro.

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,16–1,24 (3H, m), 3,35 (1H, d a, J = 51,9 Hz), 4,15–4,25 (2H, m), 4,89–5,11 (2H, m), 7,31–7,33 (4H, m).

45 EM (EI) m/z: 246 (M+).

[Ejemplo de referencia 515] Éster etílico del ácido (Z)-3-(4-clorofenil)-2-fluoroacrílico

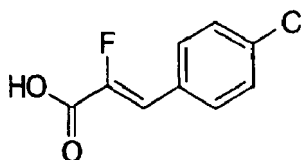


5 El compuesto (51 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 514 se disolvió en cloruro de metileno (1,0 ml). Piridina (100 μ l) se añadió a lo anterior, y la mezcla se enfrió a 0 °C. Cloruro de tionilo (20 μ l) se añadió a la mezcla resultante seguido de agitación a 0 °C durante 20 minutos. Ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo se añadieron a lo anterior para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (2 ml), y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (34 μ l) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Ácido clorhídrico 1 N y cloruro de metileno se añadieron a la mezcla resultante para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa delgada preparativa (hexano : acetato de etilo = 4:1), para dar de este modo el compuesto del título (22 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10
15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,35 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 34,9 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,3 Hz).

[Ejemplo de referencia 516] Ácido (Z)-3-(9-clorofenil)-2-fluoroacrílico.

20

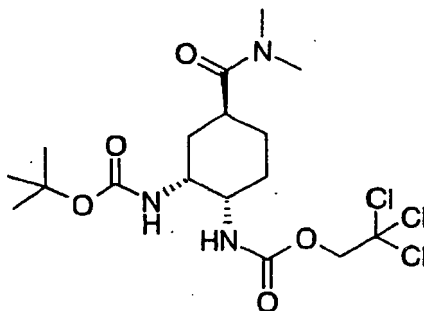


El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 274 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 515, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

25 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,06 (1H, d, J = 36,4 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,2 Hz).
EM (ESI-negativa) m/z: 198 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[Ejemplo de referencia 517] Éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico

30



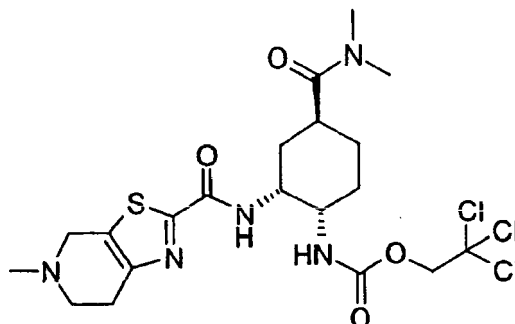
El compuesto (10,0 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 se disolvió en piridina (175 ml). A la disolución, cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (10,6 ml) se añadió gota a gota, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Cloruro de metileno y ácido clorhídrico 0,5 N se añadieron a lo anterior para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se lavó dos veces con ácido clorhídrico 0,5 N y, a continuación, se lavó una vez con salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno, y hexano se añadió a lo anterior. El sólido resultante se recuperó por filtración. El sólido se lavó con una suspensión con dietil éter, para dar de este modo el compuesto del título (13,6 g) en forma de un sólido de color blanco.

35
40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,62–1,97 (6H, m), 2,67 (1H, s a), 2,94 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,71–3,76 (1H, m), 4,16 (1H, s a), 4,64–4,86 (3H, m), 5,62 (1H, d, J = 7,3 Hz).
EM (ESI) m/z: 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 518] Éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido (1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-

45

metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexilcarbámico

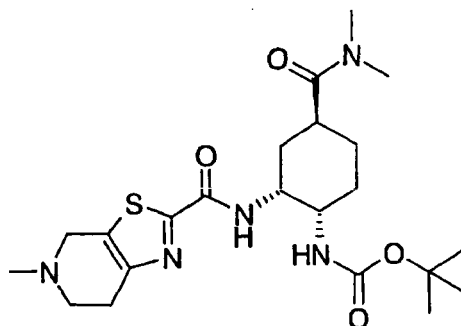


5 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 252, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 517 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,53–2,17 (6H, m), 2,52 (3H, s), 2,74–2,93 (8H, m), 3,03 (3H, s), 3,72 (2H, s a), 3,83–3,90 (1H, m), 4,62–4,79 (3H, m), 5,65 (1H, d a, J = 6,8 Hz), 7,36 (1H, d a, J = 8,5 Hz).
EM (ESI) m/z: 540 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 519] Éster terc-butílico del ácido (1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexilcarbámico

15

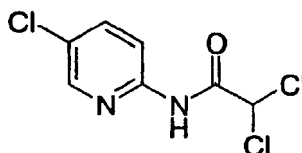


20 El compuesto (5,01 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 518 se disolvió en una mezcla de etanol (100 ml) y agua (5 ml). Zinc (6,06 g) y cloruro de amonio (2,48 g) se añadieron a la misma, seguido de agitación a 40 °C durante 4,5 horas. Zinc se retiró a través de filtración a través de Celite. Hidrogenocarbonato de sodio (7,78 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (6,08 g) se añadieron al filtrado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Cloruro de metileno y agua se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 7:3). El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC de recirculación preparativa (Japan Analytical Industry Co., LC908-C60, columna: JAIGEL 1H-40 y 2H-40, disolvente: cloroformo), para dar de este modo el compuesto del título (2,30 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 1,48–2,07 (6H, m), 2,52 (3H, s), 2,70–2,96 (8H, m), 3,00 (3H, s), 3,68–3,77 (3H, m), 4,57–4,60 (1H, m), 4,94 (1H, s a), 7,33 (1H, s a).
EM (ESI) m/z: 466 (M+H) $^+$.

30

[Ejemplo de referencia 520] 2,2-dicloro-N-(5-cloropiridin-2-il)acetamida



35

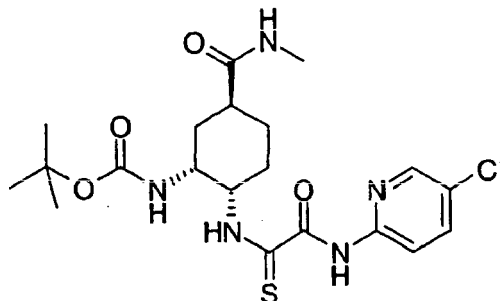
El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 457 se realizó mediante el uso de 2-amino-5-cloropiridina, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 6,06 (1H, s), 7,73 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 9,0, 0,5 Hz), 8,30 (1H, dd, J = 2,5, 0,5 Hz), 8,78 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 239 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 521] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-((2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanoil)amino)-5-[(metilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico

5



El compuesto (1,01 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 436 se disolvió en metanol (50 ml). A la disolución, catalizador de paladio sobre carbono al 10 % (0,35 g) se añadió, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se retiró a través de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (5,0 ml). A la mezcla se añadieron el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 520 (600 mg), diisopropiletilamina (5,0 ml), y azufre (80,3 mg), seguido de agitación a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con cloruro de metileno (200 ml). La capa orgánica se lavó de forma secuencial con ácido cítrico acuoso al 10 %, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera saturada. La mezcla resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 50:1 → 30:1), para dar de este modo el compuesto del título (812 mg) como un sólido vídrioso de color amarillo.

10

15

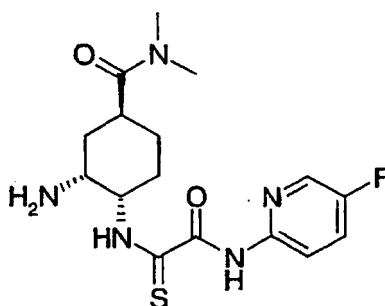
20

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,25–2,50 (7H, m), 1,46 (9H, s), 2,82 (3H, d, J = 4,9 Hz), 4,23–4,43 (2H, m), 4,80–5,10 (0,8H, a), 5,50–5,80 (1H, a), 5,80–6,05 (0,2H, a), 7,69 (1H, dd, J = 8,8, 22,4 Hz), 8,02 (1H, s), 8,10–8,23 (1H, m), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,50–9,85 (0,2H, a), 9,85–10,15 (0,8H, a), 10,56 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 470 (M+H)⁺.

25

[Ejemplo de referencia 522] Clorhidrato de (1S, 3R, 4S)-3-amino-4-((2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanoil)amino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida



30

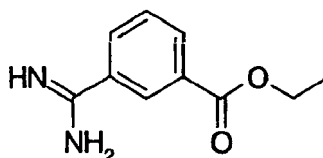
El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 69 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 427, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,42–1,55 (1H, m), 1,72–1,90 (3H, m), 2,00–2,09 (1H, m), 2,11–2,28 (1H, m), 2,82 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,27–3,40 (1H, m), 4,03 (1H, s a), 4,35–4,45 (1H, m), 7,89 (1H, dt, J = 2,9, 9,0 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 9,0, 4,2 Hz), 8,33 (3H, s a), 8,44 (1H, d, J = 2,9 Hz), 10,64 (1H, s), 10,97 (1H, d, J = 7,1 Hz).

35

EM (ESI) m/z: 368 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 523] Clorhidrato de éster etílico del ácido 3-amidinobenzoico



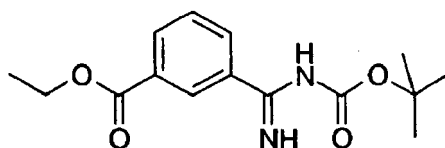
40

A ácido 3-cianobenzoico (5 g) en etanol (100 ml), con enfriamiento con hielo y agitación, gas HCl se inyectó hasta

su saturación. Etanol (400 ml) se añadió a la suspensión resultante para su disolución, seguido de un calentamiento a temperatura ambiente. La mezcla resultante se cerró herméticamente, se permitió que reposara durante 18 horas, y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (100 ml), y con enfriamiento con hielo y agitación, gas amoníaco se inyectó a lo anterior hasta su saturación. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, se selló y se permitió que reposara durante 18 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó con un material absorbente sintético HP-20 (agua → acetonitrilo : agua = 1:4). El producto en bruto resultante se disolvió en metanol/ diclorometano = 1/4, y el material insoluble se retiró a través de filtración. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:4), para dar de este modo el compuesto del título (5,53 g) como un polvo incoloro.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7 Hz), 7,78 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 8,27 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,38 (1H, d, J = 1,5 Hz), 9,41 (1H, s a), 9,61 (1H, s a).
EM (FAB) m/z: 193 (M+H) $^+$

[Ejemplo de referencia 524] Éster etílico del ácido 3-[[terc-butoxicarbonil]amino](imino)metil]benzoico

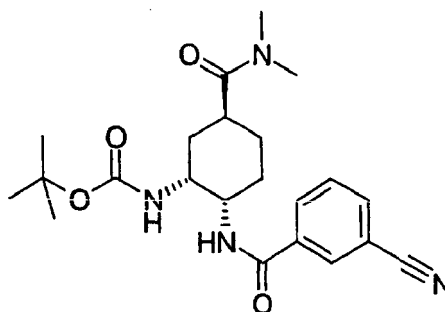


El compuesto (250 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 523 se disolvió en metanol (5,0 ml). A la disolución, diisopropiltilamina (952 μl) y di-terc-butoxicarbonato (480 mg) se añadieron, seguido de agitación durante 3 días. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice a media presión (cloruro de metileno : metanol = 25:1), para dar de este modo el compuesto del título (285 mg) en forma de un sólido espumado de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,56 (9H, s), 4,41 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,52 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,43 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 293 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 525] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-[(3-cianobenzoil)amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexilcarbámico

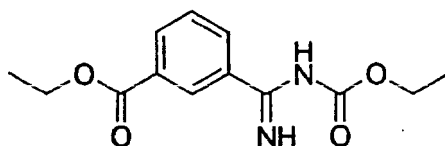


El compuesto (800 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 y cloruro de 3-cianobenzóilo (560 mg) se disolvieron en cloruro de metileno (30 ml). A la disolución, diisopropiltilamina (730 μl) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas. Agua y cloruro de amonio acuoso saturado se añadieron a la misma para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : acetona = 5:1 → 1:1), para dar de este modo el compuesto del título (1,15 g) en forma de un sólido espumoso de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,40–1,78 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,78–1,94 (2H, m), 2,08–2,40 (2H, m), 2,60–2,70 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,94–4,08 (1H, m), 4,16–4,34 (1H, m), 4,79–4,88 (1H, m), 7,55 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,06–8,16 (3H, m).

EM (ESI) m/z: 415 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 526] Éster etílico del ácido 3-[[etoxicarbonil]amino](imino)metil]benzoico

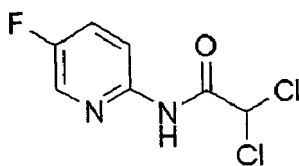


Al compuesto (250 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 523 se añadieron cloruro de metileno (10 ml), diisopropiletamina (952 μ l), y éster etílico del ácido clorofórmico (160 μ l). La mezcla resultante se agitó durante 8 horas. Hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de metileno se añadieron a la misma para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice a media presión (cloruro de metileno : metanol = 25:1), para dar de este modo el compuesto del título (270 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,23 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,84 (1H, s a), 7,51 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,10–8,25 (2H, m), 8,45 (1H, s), 9,63 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 265 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 527] 2,2-dicloro-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida

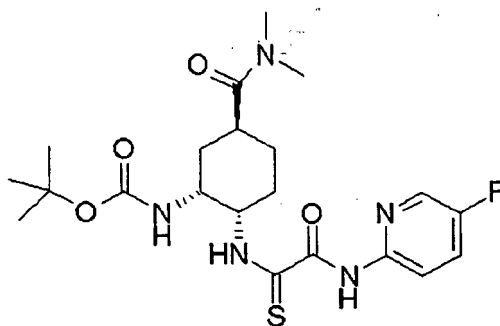


A 2-amino-5-fluoropiridina (250 mg) en acetato de etilo (10 ml), cloruro de dicloroacetilo (279 μ l) se añadió a temperatura ambiente, seguido de agitación a 60–70 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la misma para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (438 mg) como un producto en bruto.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 6,05 (1H, s), 7,45–7,55 (1H, m), 8,15–8,25 (2H, m), 8,72 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 223 (M+H) $^+$.

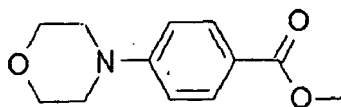
[Ejemplo de referencia 526] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanoil)amino]-ciclohexilcarbámico



N,N-dimetilformamida (1,0 ml) y diisopropiletamina (1,0 ml) se añadieron al compuesto (112 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 527, el compuesto (143 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 144, y azufre (17 mg). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 20 minutos. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió al residuo, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Esta mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 99:1), seguido de lavado con diisopropil éter, para dar de este modo el compuesto del título (121 mg).

Los datos de RMN estaban de acuerdo con los de del compuesto a partir del ejemplo de referencia 424.

[Ejemplo de referencia 529] Éster metílico del ácido 4-morfolinobenzoico

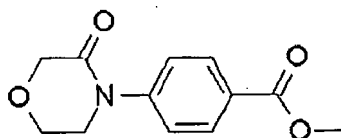


Con enfriamiento con hielo, cloruro de tionilo (436 μ l) se añadió gota a gota a metanol (10 ml). Ácido 4-morfolinobenzoico (207 mg) se añadió a lo anterior, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Cloruro de metileno y agua se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,28 (9H, t, J = 4,9 Hz), 3,84–3,87 (7H, m), 6,86 (2H, dt, J = 9,6, 2,5 Hz), 7,94 (2H, dt, J = 9,6, 2,4 Hz).

EM (EI) m/z: 222 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 530] Éster metílico del ácido 4-(3-oxomorfolin-4-il)-benzoico



5

Al compuesto (207 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 529 disuelto en cloruro de metileno (10 ml), cloruro de benciltriethylamonio (639 mg) y permanganato de potasio (222 mg) se añadieron, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Hidrogenosulfato de sodio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:2), para dar de este modo el compuesto del título (41 mg).

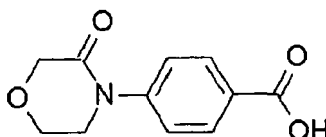
10

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 3,80–3,83 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,03–4,07 (2H, m), 4,36 (2H, s), 7,47 (2H, dt, J = 9,0, 2,2 Hz), 8,08 (2H, dt, J = 9,0, 2,2 Hz).

15

EM (EI) m/z: 236 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 531] Ácido 4-(3-oxomorfolin-4-il)-benzoico



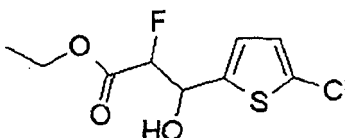
20

El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 274 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 530, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,78–3,82 (2H, m), 3,97–9,01 (2H, m), 4,23 (2H, s), 7,57 (2H, dt, J = 9,1, 2,2 Hz), 7,96 (2H, dt, J = 9,1, 2,2 Hz), 12,97 (1H, s a).

25

[Ejemplo de referencia 532] Éster etílico del ácido 3-(5-clorotien-2-il)-2-fluoro-3-hidroxi propiónico



30

A 5-clorotiofeno-2-carboxialdehído (1,07 ml) en benceno (200 ml), polvo de cinc (19,6 g) se añadió, y la mezcla se calentó a reflujo. Una cantidad catalítica de yodo se añadió a la misma, y bromofluoroacetato de etilo (3,70 g) en benceno (25 ml) se añadió gota a gota a la misma. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Una cantidad catalítica de yodo se añadió adicionalmente a la misma, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y con enfriamiento con hielo, ácido clorhídrico 1 N (125 ml) se añadió a la misma, seguido de agitación durante 1 hora. El material insoluble se filtró a través de Celite, seguido de lavado con acetato de etilo. El filtrado se repartió. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano → hexano : acetato de etilo = 4:1), para dar de este modo el compuesto del título (2,53 g).

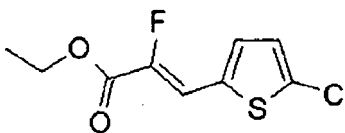
35

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,24–1,31 (3H, m), 3,09–3,21 (1H, m), 4,21–4,31 (2H, m), 4,97–5,12 (1H, m), 5,21–5,28 (1H, m), 6,79–6,86 (2H, m).

40

EM (EI) m/z: 252 (M+).

[Ejemplo de referencia 533] Éster etílico del ácido (Z)-3-(5-clorotien-2-il)-2-fluoroacrílico



45

Al compuesto (2,46 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 532 disuelto en cloruro de metileno (50 ml), con enfriamiento con hielo, piridina (4,70 ml) y cloruro de tionilo (849 µl) se añadieron. La mezcla se agitó a 0 °C durante

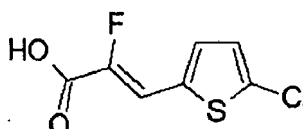
50

30 minutos, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Ácido clorhídrico 1 N se añadió a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (150 ml). 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,60 ml) se añadió a lo anterior, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 7:1), para dar de este modo el compuesto del título (1,05 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,37 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,34 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 6,90 (1H, dd, $J = 3,9, 2,0$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 33,7$ Hz), 7,08–7,10 (1H, m).

EM (FAB) m/z : 235 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 534] Ácido (Z)-3-(5-clorotien-2-il)-2-fluoroacrilico

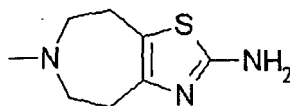


El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 274 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 533, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,22 (1H, dd, $J = 3,9, 2,0$ Hz), 7,35–7,40 (2H, m), 13,76 (1H, s a).

EM (ESI-neg.) m/z : 205 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[Ejemplo de referencia 535] 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo-[4,5-d]-azepin-2-ilamina

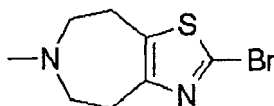


El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 475 se realizó mediante el uso de 5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo-[4,5-d]-azepin-2-ilamina (la solicitud de patente de Japón abierta a inspección pública (kokai) con n.º 2-45489), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,44 (3H, s), 2,66–2,69 (2H, m), 2,71 (4H, s), 2,80–2,83 (2H, m), 4,66 (2H, s).

EM (ESI) m/z : 184 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 536] 2-bromo-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo-[4,5-d]-azepina

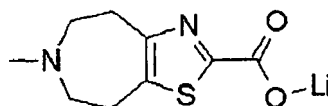


El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 476 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 535, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,45 (3H, s), 2,66–2,72 (4H, m), 2,85–2,88 (2H, m), 3,03–3,06 (2H, m).

EM (ESI) m/z : 247 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 537] Sal de litio del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo-[4,5-d]-azepina-2-carboxílico

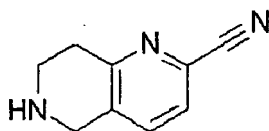


El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 10 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 536, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,33 (3H, s), 2,56–2,63 (4H, m), 2,77–2,93 (4H, m).

EM (ESI) m/z : 213 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

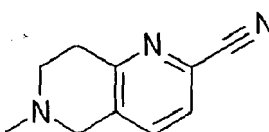
[Ejemplo de referencia 538] Clorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]-naftiridina-2-carbonitrilo



Éster terc-butílico del ácido 2-ciano-7,8-dihidro-5H-[1,6]-naftiridina-6-carboxílico (el documento WO00/09480) (3,74 g) se disolvió en cloruro de metileno (5,0 ml). Una disolución HCl 4 N-dioxano (14 ml) se añadió a lo anterior. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 65 minutos, y se agitó a 40 °C durante 40 minutos. Una disolución HCl 4 N-dioxano (8 ml) se añadió adicionalmente a la mezcla de reacción, seguido de agitación a 45 °C durante 75 minutos. Acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción, y el polvo precipitado se recuperó por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (3,20 g) como un polvo incoloro.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,14 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,50-3,70 (2H, m), 4,40 (2H, s), 7,93 (1H, s), 8,30 (1H, s), 9,49 (1H, s a).

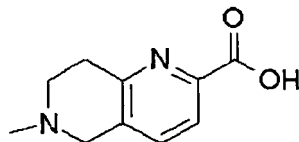
[Ejemplo de referencia 539] 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]-naftiridina-2-carbonitrilo.



El procedimiento que se describe en el ejemplo de referencia 9 se realizó mediante el uso del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 538, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 2,49 (3H, s), 2,81 (2H, c, J = 6,0 Hz), 3,10 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,71 (2H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,8 Hz).

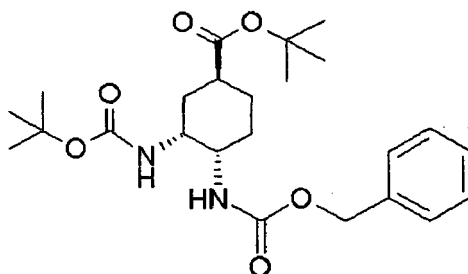
[Ejemplo de referencia 540] Clorhidrato del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]-naftiridina-2-carboxílico



Ácido clorhídrico concentrado (12 ml) se añadió al compuesto (2,46 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 539, y la mezcla se calentó a 100-110 °C durante 5,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de concentración a presión reducida. Se añadió agua a la misma, y la mezcla se basificó con hidróxido de sodio 1 N. La mezcla resultante se concentró hasta aproximadamente la mitad, y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Etanol se añadió al residuo, y la mezcla resultante se calentó a 40-50 °C. El material insoluble se retiró a través de filtración a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol, y HCl 1 N-etanol (18 ml) se añadió a lo anterior. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Acetato de etilo se añadió al residuo. El material insoluble se recuperó por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (2,33 g) como una forma no purificada.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,93 (3H, s), 3,16 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,37-3,80 (3H, m), 4,35-4,47 (1H, m), 4,59 (1H, d, J = 16,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,1 Hz).

[Ejemplo de referencia 541] Éster terc-butílico del ácido (1S, 3R, 4S)-4-[[[(benciloxi)-carbonil]-amino]-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico



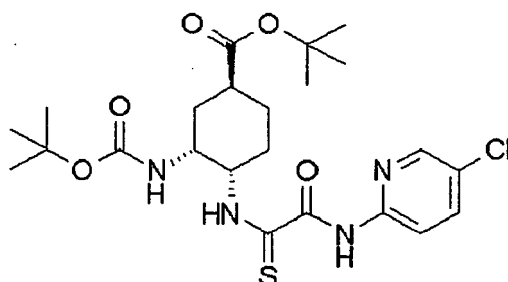
El compuesto (7,15 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 142 se disolvió en cloruro de metileno (100 ml). A la disolución se añadieron 2-metil-2-propanol (4,88 ml), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (4,89 g), y 4-dimetilaminopiridina (2,08 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (200 ml), y se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %,

bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera saturada. La mezcla resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : acetona = 30:1 → 20:1), para dar de este modo el compuesto del título (7,07 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,20–2,09 (6H, m), 1,43 (9H, s), 1,44 (9H, s), 2,26 (1H, s a), 3,62–3,72 (1H, m), 4,10 (1H, s a), 4,52–5,40 (4H, m), 7,27–7,38 (5H, m).

EM (FAB) m/z: 449 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 542] Éster terc-butilico del ácido (1S, 3R, 4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanoil)amino]-ciclohexanocarboxílico

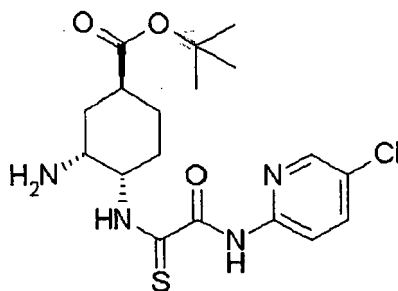


El compuesto que se obtiene (700 mg) en el ejemplo de referencia 541 se disolvió en metanol (7,0 ml)-tetrahidrofurano (7,0 ml). Catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (húmedo, 350 mg) se añadió a lo anterior, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se retiró a través de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml). Azufre (65 mg), el compuesto (374 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 520, y diisopropiletilamina (0,816 ml) se añadieron a lo anterior, y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Cloruro de metileno se añadió al residuo, y la mezcla se lavó de forma secuencial con ácido cítrico acuoso al 10 %, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera saturada. La mezcla resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 100: → 50:1), para dar de este modo el compuesto del título (373 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,49–1,70 (2H, m), 1,80–2,40 (5H, m), 4,26–4,39 (2H, m), 4,79 (1H, s a), 7,70 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 8,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,01 (1H, s a), 10,58 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 513 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 543] Clorhidrato de éster terc-butilico del ácido (1S, 3R, 4S)-3-amino-4-[(2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanoil)amino]-ciclohexanocarboxílico

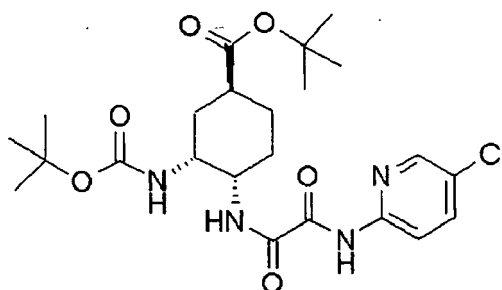


Al compuesto (530 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 542 disuelto en acetato de etilo (3,90 ml), una disolución de HCl 1 N-acetato de etilo (1,30 ml) se añadió. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se recuperó por filtración, seguido de secado a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (284 mg).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,42 (9H, s), 1,49–1,61 (1H, m), 1,71–1,88 (2H, m), 1,88–2,03 (1H, m), 2,04–2,26 (2H, m), 2,71–2,85 (1H, m), 3,84–4,12 (1H, m), 4,44 (1H, s a), 8,00–8,29 (5H, m), 8,44–8,51 (1H, m), 10,67 (1H, s), 10,91 (1H, d, J = 6,8 Hz).

EM (ESI) m/z: 413 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 544] Éster terc-butilico del ácido (1S, 3R, 4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino]-ciclohexanocarboxílico

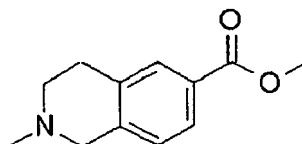


El compuesto (1,00 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 541 se disolvió en metanol (20 ml)–tetrahidrofurano (20 ml). Catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (húmedo, 500 mg) se añadió a lo anterior. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. El catalizador se retiró a través de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N–dimetilformamida (10 ml). A la mezcla resultante se añadieron de forma secuencial el compuesto (231 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, 1–hidroxibenzotriazol (139 mg), y clorhidrato de 1–(dimetilaminopropil)–3–etilcarbodiimida (288 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10 % se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa de aceite se lavó de forma secuencial con salmuera saturada, hidrogenocarbonato de sodio acuoso, y salmuera saturada. La capa de aceite se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (364 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,54–2,09 (6H, m), 2,20–2,38 (1H, m), 3,83–3,98 (1H, m), 4,08–4,29 (1H, m), 4,71 (1H, s a), 7,69 (1H, dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz), 8,00 (1H, s a), 8,18 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 9,72 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 441 (M-tBu) $^+$.

[Ejemplo de referencia 545] Éster metílico del ácido 2–metil–1,2,3,4–tetrahidro–6–isoquinolinacarboxílico



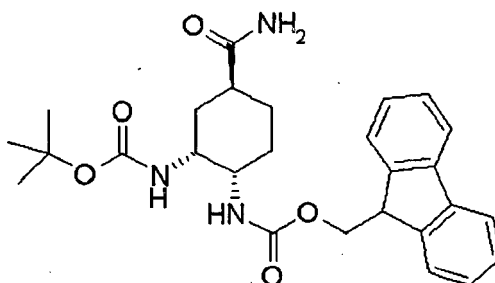
A éster 6–metílico del éster 2–(terc–butílico) del ácido 3,4–dihidro(1H)isoquinolina–2,6–dicarboxílico (el documento WO00/09480) (344 mg) disuelto en cloruro de metileno (6 ml), con enfriamiento con hielo, ácido trifluoroacético (3 ml) se añadió, seguido de agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, y se diluyó con cloroformo. La mezcla resultante se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, seguido de la extracción con cloroformo/ metanol (4/1). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 20:1 \rightarrow 1:1), para dar de este modo el éster metílico del ácido 1,2,3,4–tetrahidroisoquinolina–6–carboxílico (154 mg).

Este material se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), y formalina (90,6 μl) se añadió a lo anterior a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 10 minutos. Con enfriamiento con hielo, ácido acético (46 μl) y triacetoxiborohidruro de sodio (269 mg) se añadieron a lo anterior. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 105 minutos, y se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (162 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,47 (3H, s), 2,70 (2H, dd, $J = 6,0$ Hz), 2,96 (2H, dd, $J = 6,0$ Hz), 3,62 (2H, s), 3,90 (3H, s), 7,08 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,80 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 206 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 546] Éster fluoren–9–ilmetílico del ácido (1S,2R,4S)–4–(aminocarbonil)–2–[(terc–butoxicarbonil)amino]–ciclohexilcarbámico

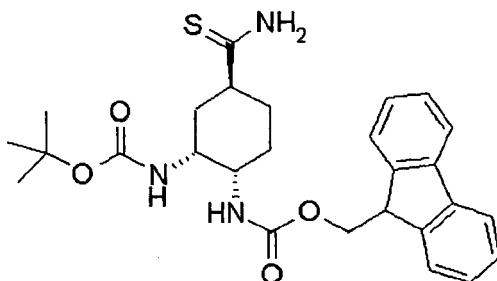


El compuesto (1,92 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 142 se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 ml) con enfriamiento con hielo. A la disolución se añadieron de forma secuencial cloruro de amonio (523 mg), 1-hidroxibenzotriazol (661 mg), clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,41 g), y diisopropiletilamina (1,70 ml). La temperatura de la mezcla resultante se devolvió a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10 % se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa de aceite se lavó de forma secuencial con salmuera saturada, hidrogenocarbonato de sodio acuoso, y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Hexano se añadió al residuo hasta su solidificación, dando de este modo el éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-5-(aminocarbonil)-2-[[[(benciloxi)-carbonil]-amino]-ciclohexilcarbámico (1,66 g) como un producto en bruto. Una mezcla del producto en bruto (1,65 g), catalizador de paladio sobre carbono al 10 % (400 mg), y metanol (150 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. El catalizador se retiró a través de filtración, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron éster 9-fluorenilmetílico del ácido succinimidilcarboxílico (2,13 g), 1,2-dimetoxietano (130 ml), e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (130 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Acetato de etilo, salmuera saturada, y agua se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (1,99 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,53–2,08 (6H, m), 2,30 (1H, s a), 3,71 (1H, s a), 4,07–4,15 (1H, m), 4,21 (1H, s a), 4,37 (2H, s a), 4,70–5,80 (4H, m); 7,26–7,33 (2H, m), 7,39 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,53–7,61 (2H, m), 7,76 (2H, d, J = 7,3 Hz).

EM (ESI) m/z: 502 (M+Na) $^+$.

[Ejemplo de referencia 547] Éster fluoren-9-ilmetílico del ácido (1S, 2R, 4S)-4-(aminocarbonil)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexilcarbámico

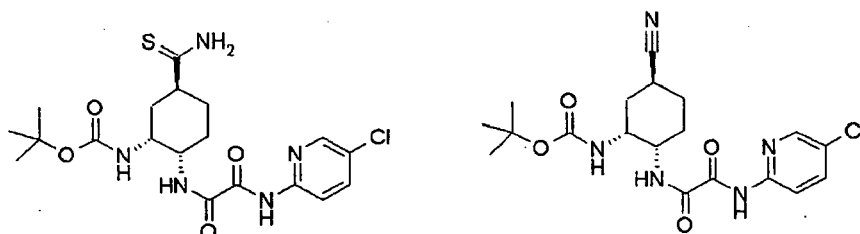


El compuesto (1,98 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 546 se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml). Reactivo de Lawesson (1,22 g) se añadió a lo anterior, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. A la mezcla de reacción se añadió adicionalmente reactivo de Lawesson (0,50 g), seguido de agitación durante una noche. Gel de Sílice se añadió a la mezcla de reacción, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 2:1). Se añadió dietil éter al aceite resultante, seguido de agitación. El polvo precipitado se recuperó por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (1,25 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s a), 1,57–2,10 (6H, m), 2,69 (1H, s a), 3,71 (1H, s a), 4,06–4,27 (2H, m), 4,36 (2H, s a), 4,89 (1H, s a), 5,46 (1H, s a), 7,11 (1H, s a), 7,26–7,34 (2H, m), 7,39 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,57 (3H, s a), 7,76 (2H, d, J = 7,1 Hz).

EM (ESI) m/z: 518 (M+Na) $^+$.

[Ejemplo de referencia 548] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-5-(aminocarbonil)-2-((2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino)-ciclohexilcarbámico, y éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-((2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino)-5-cianociclohexilcarbámico



El compuesto (4,64 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 547 se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml). Piperidina (2,78 ml) se añadió a lo anterior, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 3:47 \rightarrow 3:17), para dar de este modo el éster terc-butílico del ácido

(1R, 2S, 5S)-2-amino-5-(aminocarbotoil)-ciclohexilcarbámico (2,17 g) como un producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 ml). A esta disolución se añadieron de forma secuencial el compuesto (1,78 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, 1-hidroxibenzotriazol (1,07 g), y clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,28 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Cloruro de metileno y ácido cítrico acuoso al 10 % se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa de aceite se lavó de forma secuencial con salmuera saturada, disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 2:1), para dar de este modo el compuesto de ciano del título (427 mg) que tiene un grupo ciano en la posición 5, y el compuesto de aminocarbotoiolo del título (718 mg) que tiene un grupo aminocarbotoiolo en la posición 5.

Forma 5-ciano:

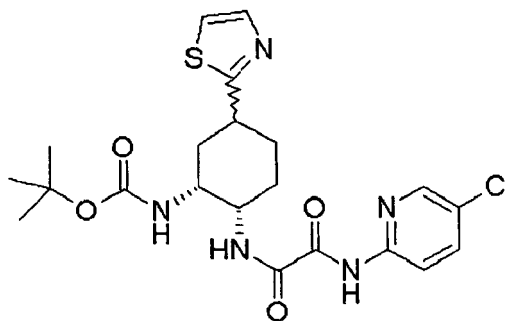
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,56–1,66 (1H, m), 1,74–1,87 (1H, m), 1,90–2,23 (4H, m), 2,72 (1H, s a), 4,02–4,23 (2H, m), 4,71 (1H, s a), 7,71 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,85 (1H, s a), 8,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,69 (1H, s a).

Forma 5-(aminocarbotoiolo):

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,74–2,17 (6H, m), 2,70 (1H, s), 3,94–4,04 (1H, m), 4,23 (1H, s a), 4,86 (1H, s a), 6,97 (1H, s a), 7,50 (1H, s a), 7,70 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,98 (1H, s a), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,72 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 456 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 549] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5RS)-2-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-5-(tiazol-2-il)-ciclohexilcarbámico

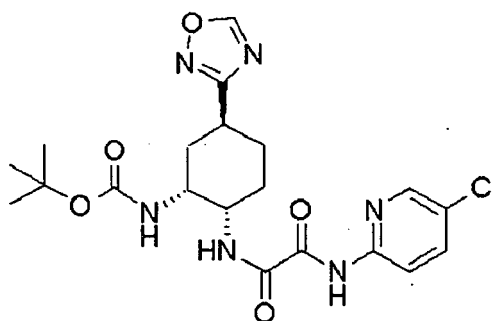


El compuesto (72 mg) con un grupo aminocarbotoiolo en la posición 5 que se obtiene en el ejemplo de referencia 548 y dimetil-acetal de bromoacetaldehído (20,4 μl) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 8 horas. Dimetil-acetal de bromoacetaldehído (80 μl) se añadió adicionalmente a la misma, seguido de agitación durante 13 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, dicarbonato de di-terc-butilo (34,5 mg) e hidrogenocarbonato de sodio anhidro (200 mg) se añadieron. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Trietilamina (97 μl) se añadió a la misma, seguido de agitación durante 2 horas. Acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10 % se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa orgánica se lavó de forma secuencial con salmuera saturada, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 2:1), para dar de este modo el compuesto del título (37,5 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40–1,51 (9H, m), 1,75–2,16 (5H, m), 2,19–2,39 (1H, m), 3,10–3,38 (1H, m), 3,91–4,08 (1H, m), 4,21–4,40 (1H, m), 4,80–4,94 (0,5H, m), 5,61–5,90 (0,5H, m), 7,24–7,26 (1H, m), 7,66–7,74 (2H, m), 7,80–7,90 (0,5H, m), 8,02–8,11 (0,5H, m), 8,16–8,22 (1H, m), 8,27–8,33 (1H, m), 9,66–9,80 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 480 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 550] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclohexilcarbámico

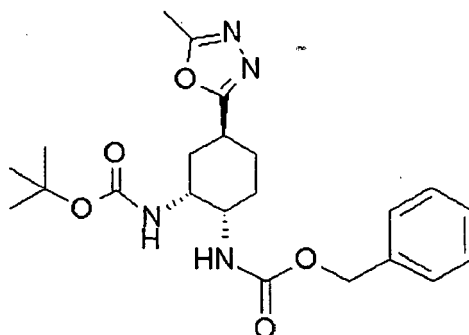


El compuesto (427 mg) con un grupo ciano en la posición 5 que se obtiene en el ejemplo de referencia 548 hidrogenocarbonato de sodio anhidro (84,9 mg) se suspendieron en etanol. A la suspensión, sulfato de hidroxilamina (82,9 mg) se añadió, seguido de un calentamiento a 60 °C y agitación durante 6 días. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:9), para dar de este modo el éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino}-ciclohexilcarbámico (183 mg) como un producto en bruto. Al producto en bruto, ortoformiato de metilo (5 ml) y complejo de trifluoruro de boro y dietil éter (1 gota) se añadieron a temperatura ambiente, seguido de un calentamiento a 55 °C y agitación durante 20 minutos. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:19), para dar de este modo el compuesto del título (57,6 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,53–1,70 (1H, m), 1,73–1,94 (1H, m), 1,95–2,30 (4H, m), 3,03 (1H, s a), 4,00–4,11 (1H, m), 4,27 (1H, s a), 4,87 (1H, s a), 7,70 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 8,04 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,66 (1H, s), 9,74 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 463 (M-H)⁻.

[Ejemplo de referencia 551] Éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexilcarbámico

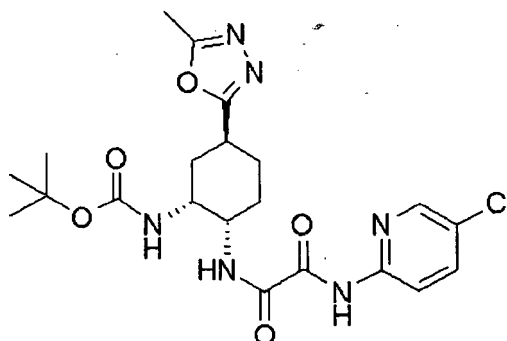


El compuesto (4,0 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 142 se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 ml). A la disolución se añadieron hidrazina monohidratada (765 mg), 1-hidroxibenzotriazol (1,38 g), y clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,93 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Cloruro de metileno y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas resultantes se combinaron, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se retiró a través de filtración, y gel de sílice (25 g) y metanol (15 ml) se añadieron al filtrado, seguido de agitación. El material insoluble se retiró a través de filtración. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(hidrazinocarbonil)-ciclohexilcarbámico (3,71 g) como un producto en bruto. Al producto en bruto, ortoacetato de metilo (10 ml) y complejo de trifluoruro de boro y dietil éter (2 gotas) se añadieron, seguido de un calentamiento a 70 °C y agitación durante una noche. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Cloruro de metileno y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas resultantes se combinaron, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:19), para dar de este modo el compuesto del título (1,10 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,68–2,27 (6H, m), 2,50 (3H, s), 2,95–3,09 (1H, m), 3,66–3,86 (1H, m), 4,08–4,24 (1H, m), 4,76 (1H, s a), 5,04–5,16 (2H, m), 5,27–5,36 (1H, m), 7,29–7,39 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 431 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 552] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-((2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexilcarbámico

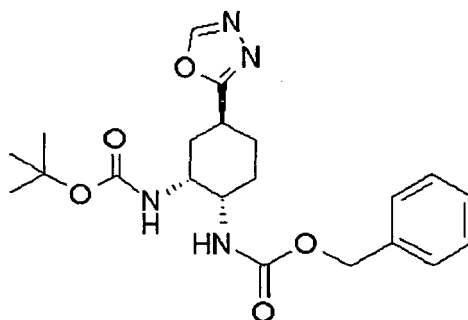


5 Una mezcla del compuesto (1,10 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 551, catalizador de paladio sobre carbono al 10 % (300 mg), y metanol (50 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. El catalizador se retiró a través de filtración, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml). A la disolución se añadieron de forma secuencial el compuesto (632 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, 1-hidroxibenzotriazol (381 mg), y clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (810 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10 % se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa de aceite se lavó de forma secuencial con salmuera saturada, disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (944 mg).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,58–1,88 (2H, m), 1,92–2,31 (4H, m), 2,52 (3H, s), 3,04 (1H, s a), 3,98–4,09 (1H, m), 4,27 (1H, s a), 4,83 (1H, s a), 7,71 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,02 (1H, s a), 8,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,72 (1H, s a).

15 EM (ESI) m/z: 479 (M+H) $^+$.

20 [Ejemplo de referencia 553] Éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexilcarbámico

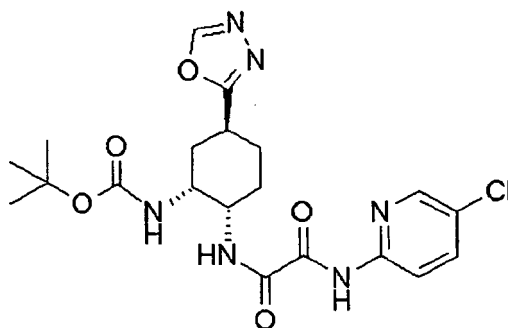


25 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 551, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 142 se condensó con hidrazina. Mediante el uso de ortoformiato de metilo, el compuesto condensado se sometió a una reacción de ciclación, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,71–2,30 (6H, m), 3,04–3,15 (1H, m), 3,80 (1H, s a), 4,17 (1H, s a), 4,75 (1H, s a), 5,05–5,15 (2H, m), 5,25 (1H, s), 7,30–7,38 (5H, m), 8,35 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 417 (M+H) $^+$.

35 [Ejemplo de referencia 554] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-((2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexilcarbámico

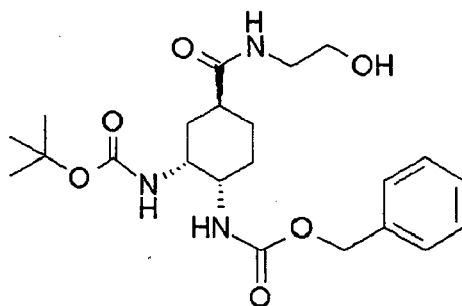


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 552, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 553 se desprotegió. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,59–1,92 (2H, m), 2,00–2,33 (4H, m), 3,02–3,22 (1H, m), 3,94–4,10 (1H, m), 4,27 (1H, s a), 4,83 (1H, s a), 7,71 (1H, dd, J = 8,9, 2,6 Hz), 8,00 (1H, s a), 8,19 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,37 (1H, s a), 9,72 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 465 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 555] Éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[[2-hidroxietil)amino]carbonil]-ciclohexilcarbámico

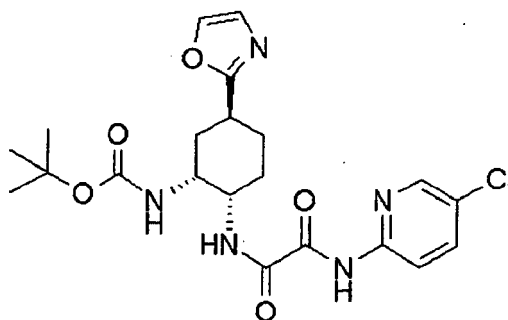


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 143, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 142 se condensó con 2-aminoetanol, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,50–2,07 (6H, m), 2,28–2,39 (1H, m), 3,26–3,49 (1H, m), 3,45–3,63 (1H, m), 3,65–3,84 (3H, m), 3,90–4,07 (1H, m), 5,02–5,28 (4H, m), 6,21–6,35 (1H, m), 7,28–7,39 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 436 (M+H) $^+$.

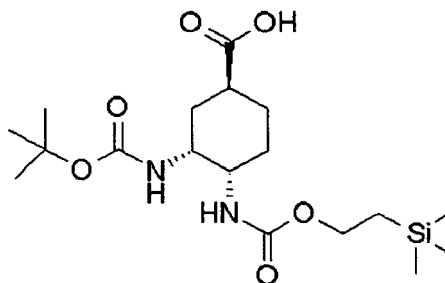
[Ejemplo de referencia 556] Éster terc-butilico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-[(2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino]-5-(1,3-oxazol-2-il)-ciclohexilcarbámico



Bajo una atmósfera de nitrógeno y siendo enfriado a $-60\text{ }^\circ\text{C}$, a cloruro de oxalilo (2,85 ml) en cloruro de metileno (50 ml), sulfóxido de dimetilo (3,47 ml) se añadió gota a gota, y el compuesto (3,55 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 555 disuelto en cloruro de metileno (20 ml) se añadió posteriormente gota a gota al mismo durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 45 minutos, y trietilamina (11,4 ml) se añadió gota a gota a la misma, seguido de agitación durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción a $-60\text{ }^\circ\text{C}$, y la temperatura de la mezcla resultante se devolvió a temperatura ambiente, seguido de la extracción con cloroformo y secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 50:1 \rightarrow 10:1), para dar de este modo un sólido de color amarillo (2,43 g). A trifetilfosfina (4,41 g) en cloruro de metileno (25 ml) se añadieron de forma secuencial

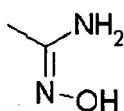
hexafluoroetano (3,32 g), trietilamina (4,69 ml), y el sólido de color amarillo (2,43 g) disuelto en cloruro de metileno (35 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la misma, seguido de agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La mezcla resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 50:1), para dar de este modo un material ciclado de oxazol como una mezcla que contiene óxido de trifenilfosfina. La mezcla se disolvió en metanol (30 ml), y catalizador de paladio sobre carbono al 10 % (2,08 g) se añadió a la misma. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 14 horas. Catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (1,02 g) se añadió adicionalmente a la misma, y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. El catalizador se retiró a través de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 50:1 → 1:1). El compuesto resultante y el compuesto (612 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 266 se disolvieron en N,N-dimetilformamida (15 ml). A la mezcla resultante, clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (872 mg) y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (461 mg) se añadieron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas, y cloroformo se añadió a la misma. La mezcla resultante se lavó de forma secuencial con agua e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol : cloroformo = 50:1), para dar de este modo el compuesto del título (390 mg).
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,54–2,30 (6H, m), 2,90–3,07 (1H, m), 3,97–4,08 (1H, m), 4,15–4,30 (1H, m), 4,91–5,10 (1H, m), 7,03 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,70 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,98–8,11 (1H, m), 8,25 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,75 (1H, s).
 EM (ESI) m/z: 464 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 557] Ácido (1S, 3R, 4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-([2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil)amino)-ciclohexanocarboxílico



Una mezcla del compuesto (4,20 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 141, catalizador de paladio sobre carbono al 10 % (1,0 g), y etanol (100 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. El catalizador se retiró a través de filtración, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo, dioxano (50 ml), agua (50 ml), y trietilamina (2,09 ml) se añadieron, y la mezcla se enfrió con hielo. A la mezcla resultante, 1-[2-(trimetilsilil)etoxicarboniloxi]pirrolidina-2,5-diona (2,85 g) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10 % se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa de aceite se lavó de forma secuencial mediante salmuera saturada, disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar de este modo un aceite de color amarillo claro (4,46 g). Al aceite disuelto en tetrahydrofurano (50 ml), agua (10 ml) e hidróxido de litio (479 mg) se añadieron. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10 % se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa de aceite se lavó con salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El polvo incoloro resultante se lavó con hexano, para dar de este modo el compuesto del título (3,51 g).
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,06 (9H, s), 0,97 (2H, t, J = 7,8 Hz), 1,46 (9H, s a), 1,52–2,22 (6H, m), 2,47 (1H, s a), 3,68 (1H, s), 3,97–4,24 (3H, m), 4,69 (0,5H, s a), 4,95 (0,5H, s a), 5,18 (0,5H, s a), 6,42 (0,5H, s a).
 EM (ESI) m/z: 401 (M-H)⁻.

[Ejemplo de referencia 558] N-hidroxiacetamida

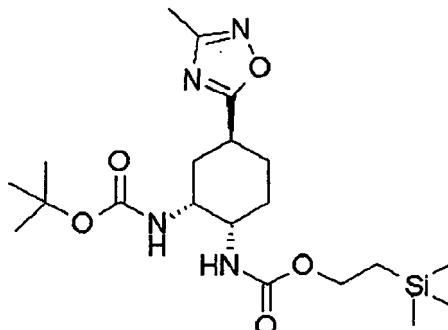


Hidroxiamina (50 % acuoso, 661 mg) se disolvió en acetonitrilo (10 ml), seguido de agitación a 60 °C durante una noche. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El polvo incoloro resultante se lavó con dietil éter, para dar de este modo el compuesto del título (673 mg).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,62 (3H, s), 5,33 (2H, s a), 8,66 (1H, s a).

[Ejemplo de referencia 559] Éster 2-(trimetilsilil)etílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-ciclohexilcarbámico

5



El compuesto (201 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 557 y el compuesto (37 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 558 se suspendieron en 1,2-dimetoxietano (5 ml). A la suspensión, clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (115 mg) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Un tamiz molecular (EM-4A, polvo, 1,0 g) se añadió posteriormente a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:1), para dar de este modo el compuesto del título (96,5 mg).

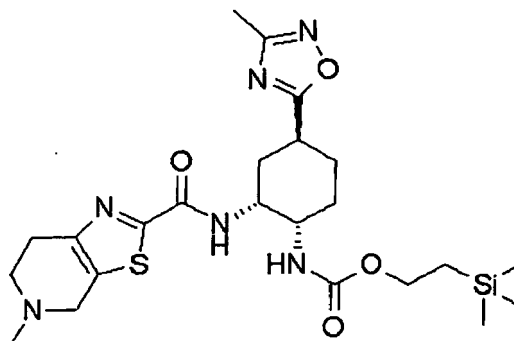
10

15

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,04 (9H, s), 0,98 (2H, t, J = 8,4 Hz), 1,46 (9H, s), 1,60–1,83 (2H, m), 1,87–2,28 (4H, m), 2,38 (3H, s), 3,04 (1H, s a), 3,76 (1H, s a), 4,07–4,22 (3H, m), 4,72 (1H, s a), 5,14 (1H, s a).
EM (ESI) m/z: 341 (M-Boc+2H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 560] Éster 2-(trimetilsilil)etílico del ácido (1S, 2R, 4S)-9-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-carbonil]-amino-ciclohexilcarbámico

20



El compuesto (96,5 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 559 se disolvió en etanol (10 ml). A la disolución, ácido p-toluenosulfónico (45,8 mg) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C, y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar de este modo un polvo incoloro. Al polvo, el compuesto (67 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 y N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadieron. 1-hidroxibenzotriazol (44,5 mg) y clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (84 mg) se añadieron a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Cloruro de metileno y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 3:47), para dar de este modo el compuesto del título (110 mg).

25

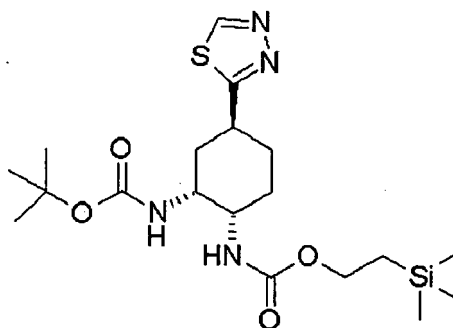
30

35

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,02 (9H, s), 0,97 (2H, dd, J = 9,9, 7,0 Hz), 1,57–1,72 (1H, m), 1,79–1,92 (1H, m), 2,06–2,37 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,84–2,89 (2H, m), 2,93–2,99 (2H, m), 3,12–3,23 (1H, m), 3,76 (2H, s a), 3,85–3,94 (1H, m), 4,14 (2H, dd, J = 9,9, 7,0 Hz), 4,60–4,69 (1H, m), 5,23 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,3 Hz).
EM (ESI) m/z: 521 (M+H) $^+$.

40

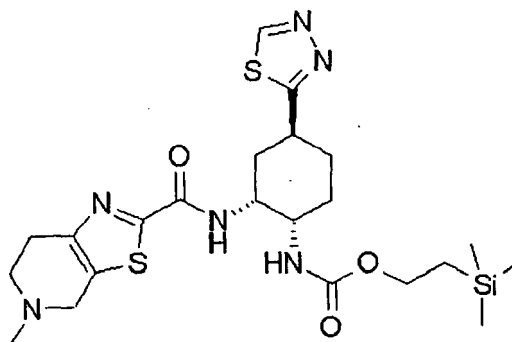
[Ejemplo de referencia 561] Éster 2-(trimetilsilil)etílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-ciclohexilcarbámico



5 El compuesto (1,0 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 557 se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml). A la disolución se añadieron de forma secuencial ácido fórmico hidrazida (149 mg), 1-hidroxibenzotriazol (335 mg), y clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (713 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10 % se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa de aceite se lavó de forma secuencial con salmuera saturada, disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar de este modo un polvo incoloro (1,12 g). Al polvo, tolueno (50 ml) y reactivo de Lawesson (2,0 g) se añadieron a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora, y se permitió que se enfriara a temperatura ambiente. Gel de Sílice se añadió a lo anterior, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:1 → 0:1), para dar de este modo el compuesto del título (511 mg).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,04 (9H, s), 0,99 (2H, t, J = 8,4 Hz), 1,46 (9H, s), 1,59–1,85 (2H, m), 1,91–2,02 (1H, m), 2,05–2,14 (1H, m), 2,18–2,27 (1H, m), 2,29–2,40 (1H, m), 3,31–3,44 (1H, m), 3,69–3,86 (1H, m), 4,09–4,23 (3H, m), 4,71–4,93 (1H, m), 5,07–5,34 (1H, m), 9,05 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 443 (M+H) $^+$.

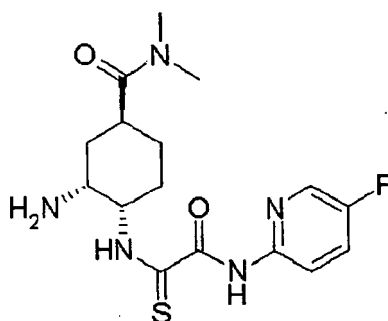
20 [Ejemplo de referencia 562] Éster 2-(trimetilsilil)etílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino-4-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-ciclohexilcarbámico



25 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 560, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 561 se trató con ácido p-toluenosulfónico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,03 (9H, s), 0,97 (2H, t, J = 8,5 Hz), 1,63–1,75 (1H, m), 1,81–1,93 (1H, m), 2,01–2,22 (2H, m), 2,25–2,37 (1H, m), 2,42–2,51 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,81–2,89 (2H, m), 2,92–2,99 (2H, m), 3,47–3,57 (1H, m), 3,73 (2H, s), 3,86–3,96 (1H, m), 4,14 (2H, t, J = 8,5 Hz), 4,61–4,69 (1H, m); 5,21–5,28 (1H, m), 7,41–7,53 (1H, m), 9,06 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 523 (M+H) $^+$.

35 [Ejemplo de referencia 563] Clorhidrato de (1S, 3R, 4S)-3-amino-4-({2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanoil)amino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida

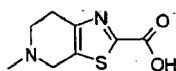


El compuesto (73,3 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 427 se suspendió en dioxano (350 ml)-metanol (200 ml). A la suspensión, una disolución HCl 4 N-dioxano (350 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó con enfriamiento con hielo durante 10 minutos, y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se sometió a destilación azeotrópica con dioxano y tetrahidrofurano, seguido de secado, para dar de este modo el compuesto del título (76,4 g).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,34–1,55 (1H, m), 1,64–1,84 (3H, m), 1,97–2,11 (1H, m), 2,11–2,30 (1H, m), 2,80 (3H, s a), 3,06 (3H, s a), 3,20–3,58 (1H, m), 3,91–4,07 (1H, m), 4,22–4,42 (1H, m), 7,74–7,91 (1H, m), 8,00–8,16 (1H, m), 8,25–8,60 (4H, m), 10,64 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 10,89–10,99 (1H, m).

EM (ESI) m/z : 367 (M+H) $^+$.

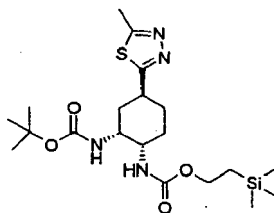
[Ejemplo de referencia 564] Clorhidrato del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxílico



Al compuesto (3,00 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, HCl 1 N en etanol (36 ml) se añadió, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El cristal precipitado se recuperó por filtración, seguido de lavado con etanol (9 ml). El material húmedo se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (2,76 g).

RMN de ^1H (D_2O) δ : 4,82–4,88 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 4,51–4,57 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 3,88–3,96 (1H, m), 3,60–3,70 (1H, m), 3,22–3,33 (2H, m), 3,15 (3H, s).

[Ejemplo de referencia 565] Éster 2-(trimetilsilil)etilico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-ciclohexilcarbámico

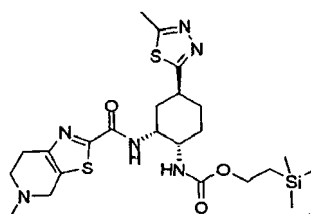


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 561, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 557 se condensó con acetohidrazida. El compuesto condensado se hizo reaccionar con reactivo de Lawesson, seguido de un calentamiento, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,04 (9H, s), 0,98 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 1,46 (9H, s), 1,61–1,75 (1H, m), 1,80–2,00 (3H, m), 2,11–2,20 (1H, m), 2,22–2,31 (1H, m), 2,75 (3H, s), 3,17–3,32 (1H, m), 3,61–3,88 (1H, m), 4,07–4,22 (3H, m), 4,82 (1H, s a), 5,24 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 457 (M+H) $^+$.

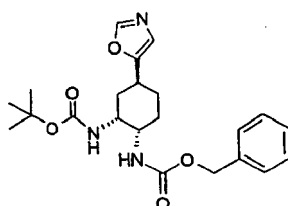
[Ejemplo de referencia 566] Éster 2-(trimetilsilil)etilico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino]-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-ciclohexilcarbámico



De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 560, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 565 se trató con ácido p-toluenosulfónico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 564, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,02 (9H, s), 0,97 (2H, t, J = 7,8 Hz), 1,59–1,73 (1H, m), 1,74–1,87 (1H, m), 1,97–2,08 (1H, m), 2,08–2,20 (1H, m), 2,20–2,31 (1H, m), 2,36–2,45 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,75 (3H, s), 2,84 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,95 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,35–3,49 (1H, m), 3,73 (2H, s a), 3,89 (1H, s a), 4,14 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,58–4,69 (1H, m), 5,29 (1H, s a), 7,47 (1H, d, J = 8,1 Hz).
EM (ESI) m/z: 537 (M+H) $^+$.

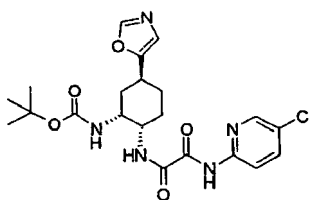
10 [Ejemplo de referencia 567] Éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(1,3-oxazol-5-il)-ciclohexilcarbámico



15 A una mezcla de quinolina (8,00 ml) y cloruro de p-toluenosulfonilo (4,84 g), N-metilformamida (0,99 ml) se añadió gota a gota a presión reducida a 75 °C. El gas resultante se enfrió con condensador de Liebig para su licuación y para su recuperación en un matraz redondo enfriado a -78 °C, mediante lo cual se obtuvo isocianuro de metilo (553 mg). A isocianuro de metilo (349 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), n-butil-litio (una disolución en hexanos 1,57 M, 6,95 ml) se añadió bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C, seguido de agitación durante 15 minutos. A la mezcla de reacción, el compuesto (1,02 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 141 disuelto en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota a -78 °C, seguido de agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C, y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, y ácido acético (0,62 ml) se añadió a la misma, seguido de agitación a 0 °C durante 45 minutos. La mezcla resultante se diluyó con dietil éter, y se lavó de forma secuencial con agua y salmuera saturada. La mezcla resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:49 \rightarrow 3:97), para dar de este modo el compuesto del título (663 mg).

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,50–2,20 (6H, m), 2,75–2,88 (1H, m), 3,69–3,81 (1H, m), 4,19–4,23 (1H, m), 4,65–4,84 (1H, m), 5,05–5,18 (2H, m), 6,78 (1H, s), 7,30–7,45 (6H, m), 7,77 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 416 (M+H) $^+$.

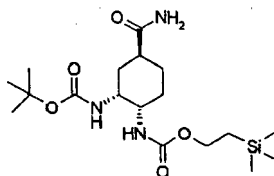
25 [Ejemplo de referencia 568] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-[(2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino]-5-(1,3-oxazol-5-il)-ciclohexilcarbámico



35 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 552, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 567 se desprotegió. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,53–1,68 (1H, m), 1,70–1,92 (2H, m), 1,94–2,24 (3H, m), 2,78–2,95 (1H, m), 3,94–4,05 (1H, m), 4,16–4,30 (1H, m), 4,88–5,04 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,69 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,78 (1H, s), 7,95–8,10 (1H, m), 8,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,74 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 464 (M+H) $^+$.

45 [Ejemplo de referencia 569] Éster 2-(trimetilsilil)-etílico del ácido (1S, 2R, 4S)-4-(aminocarbonil)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexilcarbámico

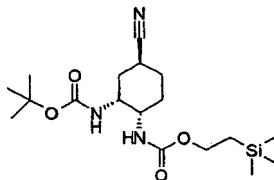


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 143, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 557 se condensó con cloruro de amonio, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,04 (9H, s), 0,97 (2H, t, $J = 8,3$ Hz), 1,45 (9H, s), 1,62–2,07 (6H, m), 2,33 (1H, s a), 3,69 (1H, s a), 4,00–4,21 (3H, m), 4,93 (1H, s a), 5,15 (1H, s a), 5,60 (1H, s a), 5,75 (1H, s a).

5 EM (ESI) m/z : 302 (M–Boc) $^+$.

[Ejemplo de referencia 570] Éster 2-(trimetilsilil)etílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-cianociclohexilcarbámico



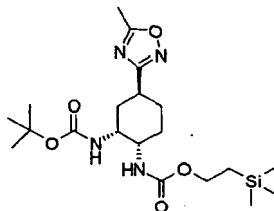
10 El compuesto (1,48 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 569 y trietilamina (1,04 ml) se disolvieron en cloruro de metileno (25 ml). Con enfriamiento con hielo, ácido trifluoroacético anhídrido (0,790 ml) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla resultante, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de metileno se añadieron para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Hexano se añadió al residuo hasta su solidificación, para dar de este modo el compuesto del título (1,18 g).

15 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0–01 (9H, s), 0,91 (2H, dd, $J = 9,0, 7,1$ Hz), 1,38 (9H, s), 1,48–1,64 (3H, m), 1,65–1,77 (1H, m), 1,81 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 3,03 (1H, s a), 3,62 (1H, s a), 3,78 (1H, s a), 4,02 (2H, dd, $J = 9,0, 7,1$ Hz), 6,54 (1H, s a), 6,74 (1H, s a).

20 EM (ESI) m/z : 406 (M+Na) $^+$, 328 (M–tBu) $^+$, 284 (M–Boc) $^+$.

[Ejemplo de referencia 571] Éster 2-(trimetilsilil)etílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclohexilcarbámico

25

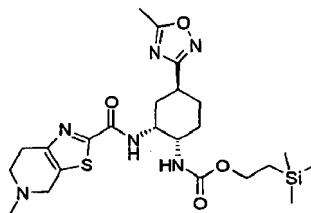


30 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 550, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 570 se hizo reaccionar con hidroxilamina. Mediante el uso de ortoacetato de trimetilo, el compuesto resultante se sometió a una reacción de ciclación, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,03 (9H, s), 0,98 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), 1,35–2,18 (6H, m), 1,45 (9H, s), 2,56 (3H, s), 2,81–2,96 (1H, m), 3,65–3,79 (1H, m), 4,05–4,23 (3H, m), 4,65–4,83 (1H, m), 5,10–5,30 (1H, m).

[Ejemplo de referencia 572] Éster 2-(trimetilsilil)etílico del ácido (1S, 2R, 4S)-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-[[[5S-metil-1-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexilcarbámico

35

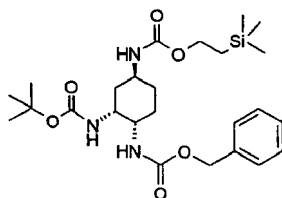


40 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 560, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 571 se trató con ácido p-toluenosulfónico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,02 (9H, s), 0,96 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), 1,52–1,66 (1H, m), 1,73–1,90 (1H, m), 2,00–2,29 (4H, m), 2,56 (3H, s), 2,58 (3H, s), 2,85–3,11 (5H, m), 3,73–3,93 (3H, m), 4,13 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), 4,59–4,68 (1H, m), 5,15–5,26 (1H, m), 7,34–7,45 (1H, m).

EM (ESI) m/z : 521 (M+H) $^+$.

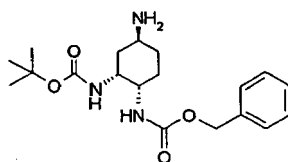
[Ejemplo de referencia 573] Éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-([2-(trimetilsilil)eto]xi)-carbonil]amino)-ciclohexilcarbámico



5 Al compuesto (3,14 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 142 en tolueno (60 ml) se añadieron trietilamina (1,67 ml) y difenilfosforil-azida (2,06 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y trimetilsililetanol (4,59 ml) se añadió a la misma. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y se disolvió en acetato de etilo. La disolución se lavó de forma secuencial con ácido cítrico acuoso al 10 %, disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 50:1). Hexano se añadió al sólido resultante, y la mezcla se sometió a filtración, para dar de este modo el compuesto del título (2,72 g).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,03 (9H, s), 0,91–1,01 (2H, m), 1,23–1,64 (3H, m), 1,44 (9H, s), 1,90–2,08 (3H, m), 3,51–3,75 (2H, m), 4,04–4,18 (3H, m), 4,49 (1H, s a), 4,78 (1H, s a), 5,03–5,14 (2H, m), 5,36 (1H, s a), 7,28–7,38 (5H, m). EM (ESI) m/z: 508 (M+H) $^+$.

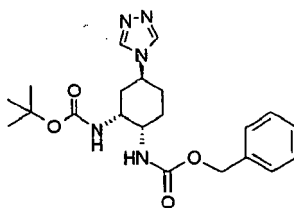
20 [Ejemplo de referencia 574] Éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-4-amino-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexilcarbámico



25 Tetrahidrofurano de tetrabutilamonio 1 N (6,0 ml) se añadió al compuesto (1,02 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 573 disuelto en tetrahidrofurano (6,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Acetato de etilo se añadió a lo anterior, y la mezcla resultante se lavó de forma secuencial con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua, y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol : amoniaco acuoso concentrado = 100:10:1), para dar de este modo el compuesto del título (660 mg).

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,19–1,63 (3H, m), 1,49 (9H, s), 1,80–2,06 (3H, m), 2,79–2,91 (1H, m), 3,63–3,72 (1H, m), 4,11 (1H, s a), 4,68 (1H, s a), 5,03–5,14 (2H, m), 5,27 (1H, s a), 7,28–7,38 (5H, m). EM (ESI) m/z: 363 (M+H) $^+$.

35 [Ejemplo de referencia 575] Éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)amino]-ciclohexilcarbámico

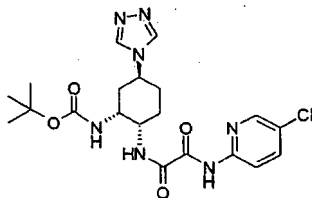


40 Al compuesto (182 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 574 en piridina (3,0 ml) se añadieron 1,2-diformilhidrazina (154 mg), trietilamina (0,464 ml), y clorotrimetilsilano (0,952 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de metileno se añadieron a la misma para su reparto. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 30:1 \rightarrow 10:1), para dar de este modo el compuesto del título (127 mg).

45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,54–1,91 (3H, m), 1,91–2,15 (2H, m), 2,21 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,37 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,82 (1H, s a), 4,24 (1H, s a), 4,36 (1H, s a), 5,05–5,16 (2H, m), 5,35 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,30–7,40 (5H, m), 8,26 (2H, s).

EM (ESI) m/z: 416 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 576] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-((2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-ciclohexilcarbámico

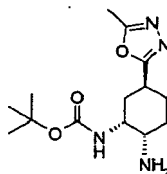


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 552, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 575 se desprotegió. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,60–1,98 (2H, m), 2,05–2,20 (2H, m), 2,25–2,35 (1H, m), 2,36–2,45 (1H, m), 4,03–4,13 (1H, m), 4,37 (1H, s a), 4,47 (1H, s a), 5,42 (1H, s a), 7,71 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,04 (1H, s a), 8,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,31–8,33 (3H, m), 9,71 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 464 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 577] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-amino-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexilcarbámico

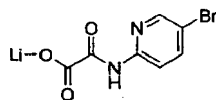


El compuesto (5,74 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 551 se disolvió en metanol (110 ml), seguido de la adición de catalizador de paladio sobre carbono al 10 % (1,22 g) a lo anterior y agitación bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 17 horas. El catalizador se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (3,95 g).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,65–2,45 (6H, m), 2,51 (3H, s), 3,03–3,60 (3H, m), 4,12–4,35 (1H, m), 5,45–5,76 (1H, m), 6,86–7,17 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 297 (M+H)⁺.

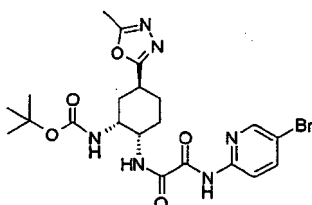
[Ejemplo de referencia 578] Sal de litio del ácido 2-[(5-bromopiridin-2-il)amino]-2-oxoacético



De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 266, a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 262, se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,03 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,18 (1H, s).

[Ejemplo de referencia 579] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-((2-[(5-bromopiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexilcarbámico

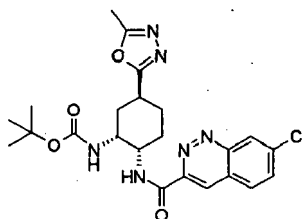


Al compuesto (900 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 577 en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadieron el compuesto (1,24 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 578, clorhidrato de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etilcarbodiimida (1,17 g), y 1-hidroxibenzotriazol (205 mg), seguido de agitación a 40 °C

durante 7 horas. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y agua para su reparto. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 19:1), para dar de este modo el compuesto del título (1,51 g).

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,56–2,31 (6H, m), 2,52 (3H, s), 3,01–3,12 (1H, m), 4,00–4,08 (1H, m), 4,26 (1H, s a), 4,92 (1H, s a), 7,84 (1H, dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 9,72 (1H, s).

10 [Ejemplo de referencia 580] Éster terc-butilico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-[(7-clorocinnolin-3-il)-carbonil]-amino]-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexilcarbámico

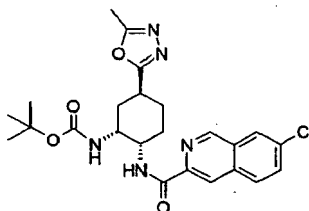


15 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 579, sal de litio del ácido carboxílico que se prepara por hidrólisis del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 297 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 577, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,37 (9H, s), 1,68–1,82 (1H, m), 1,82–1,99 (1H, m), 2,01–2,37 (4H, m), 2,53 (3H, s), 3,12 (1H, s a), 4,40 (2H, s a), 4,96 (1H, s a), 7,79 (1H, dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,61 (1H, s), 8,69 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,74 (1H, s).

20 EM (ESI) m/z : 487 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 581] Éster terc-butilico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-[[7-cloroisoquinolin-3-il)-carbonil]-amino]-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexilcarbámico

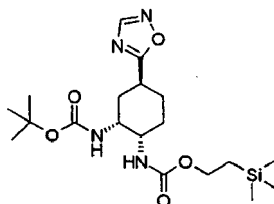


25 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 579, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 577 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 57, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,57–1,74 (1H, m), 1,79–2,49 (5H, m), 2,53 (3H, s), 3,00–3,16 (1H, m), 4,24–4,38 (2H, m), 5,00 (1H, s a), 7,71 (1H, dd, $J = 8,8, 1,7$ Hz), 7,90–7,97 (1H, m), 8,02 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 8,45–8,62 (2H, m), 9,05 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 486 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35 [Ejemplo de referencia 582] Éster 2-(trimetilsilil)etilico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(1,2,4-oxadiazol-5-il)-ciclohexilcarbámico



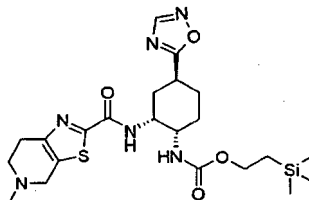
40 Una mezcla del compuesto (994 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 569 y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Hexano se añadió al residuo para dar un polvo incoloro. Al polvo se añadieron ácido acético acuoso al 70 % (10 ml) e hidroxilamina (disolución acuosa al 50 %, 197 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y al residuo se añadió acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para su reparto. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2:1), para dar de este modo el compuesto del título (759 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,04 (9H, s), 0,91–1,04 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,61–2,44 (6H, m), 2,98–3,49 (1H, m), 3,73 (1H, s a), 4,03–4,25 (2H, m), 4,85 (1H, s a), 5,30 (1H, s a), 6,70 (1H, s a), 8,34 (1H, s).

5 EM (ESI) m/z: 449 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 327 ($\text{M}-\text{Boc}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 583] Éster 2-(trimetilsilil)etilico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino]-4-(1,2,4-oxadiazol-5-il)-ciclohexilcarbámico



10

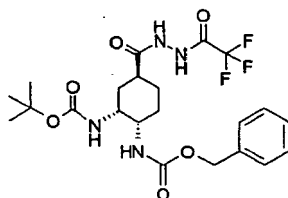
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 560, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 583 se trató con ácido p-toluenosulfónico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 564, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

15

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,02 (9H, s), 0,97 (2H, dd, J = 9,9, 7,0 Hz), 1,58–1,94 (2H, m), 2,07–2,20 (2H, m), 2,21–2,30 (1H, m), 2,35–2,44 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,85 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,95 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,20–3,32 (1H, m), 3,74 (2H, s), 3,90 (1H, s a), 4,14 (2H, dd, J = 9,9, 7,0 Hz), 4,62–4,69 (1H, m), 5,19 (1H, s a), 7,39 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,35 (1H, s).

20 EM (ESI) m/z: 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 584] Éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[[2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazino]carbonil]-ciclohexilcarbámico



25

Al compuesto (4,00 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 142 en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadieron hidrazina monohidratada (765 mg), 1-hidroxibenzotriazol (1,38 g), y clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,93 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se añadieron cloruro de metileno y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio para su reparto. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno, y las capas orgánicas obtenidas se combinaron, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se retiró por filtración, y al filtrado obtenido se añadieron gel de sílice (25 g) y metanol (15 ml), seguido de agitación y filtración para retirar material insoluble. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo un material en bruto oleoso incoloro de éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(hidrazinocarbonil)-ciclohexilcarbámico (3,71 g). Cloruro de metileno (10 ml) y trietilamina (115 μl) se añadieron al material oleoso incoloro resultante (306 mg). Ácido trifluoroacético anhidro (116 μl) se añadió a lo anterior con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Además, trietilamina (115 μl) y ácido trifluoroacético anhidro (116 μl) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de metileno y agua para su reparto. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno, y las capas orgánicas se combinaron, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:19), para dar de este modo el compuesto del título (283 mg).

30

35

40

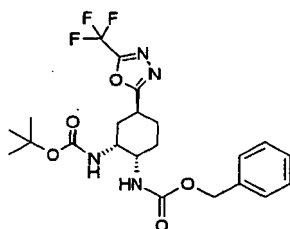
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,41 (9H, s), 1,52–2,06 (6H, m), 2,53 (1H, s a), 3,73 (1H, s a), 4,09 (1H, s a), 4,99–5,15 (3H, m), 5,34 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,27–7,36 (5H, m), 8,92–9,36 (1H, m).

45

EM (ESI) m/z: 525 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 403 ($\text{M}-\text{Boc}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 585] Éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-ciclohexilcarbámico

50

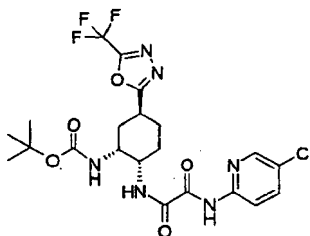


Trifenilfosfina (392 mg) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml). A la disolución resultante, hexafluoroetano (296 mg), trietilamina (416 μ l), y el compuesto (250 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 584 en cloruro de metileno (5 ml) se añadieron de forma secuencial con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y a la mezcla de reacción se añadieron cloruro de metileno y ácido cítrico acuoso al 10 % para su reparto. La capa orgánica se lavó de forma secuencial con salmuera saturada, disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:1), para dar de este modo el compuesto del título (204 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,51–1,62 (1H, m), 1,71–1,90 (1H, m), 1,92–2,16 (2H, m), 2,16–2,25 (1H, m), 2,28–2,38 (1H, m), 3,16 (1H, s a), 3,81 (1H, s a), 4,20 (1H, s a), 4,56–4,84 (1H, m), 5,04–5,16 (2H, m), 5,20–5,28 (1H, m), 7,29–7,39 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 429 (M-tBu) $^+$, 385 (M-Boc) $^+$.

[Ejemplo de referencia 586] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-ciclohexilcarbámico

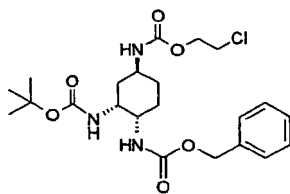


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 552, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 585 se desprotegió. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,55–1,66 (1H, m), 1,79–1,94 (1H, m), 1,98–2,19 (2H, m), 2,23–2,32 (1H, m), 2,32–2,41 (1H, m), 3,18 (1H, s a), 4,00–4,10 (1H, m), 4,29 (1H, s a), 4,86 (1H, s a), 7,71 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,98 (1H, s a), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,72 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 477 (M-tBu) $^+$, 433 (M-Boc) $^+$.

[Ejemplo de referencia 587] Éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-((2-cloroetoxi)-carbonil)-amino]-ciclohexilcarbámico

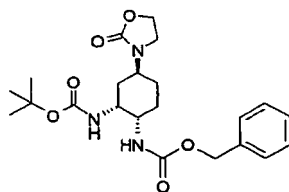


Al compuesto (872 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 574 en cloruro de metileno (30 ml), con enfriamiento con hielo se añadieron cloroformiato de cloroetilo (323 μ l) y trietilamina (499 μ l), seguido de agitación a 0 $^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción para su reparto. La capa orgánica se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3:2), para dar de este modo el compuesto del título (1,03 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,24–1,70 (12H, m), 1,99–2,03 (3H, m), 3,59–3,73 (4H, m), 4,06–4,13 (1H, m), 4,29 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,82 (1H, s a), 4,86 (1H, s a), 5,05–5,12 (2H, m), 5,41 (1H, s a), 7,28–7,36 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 492 (M+Na) $^+$.

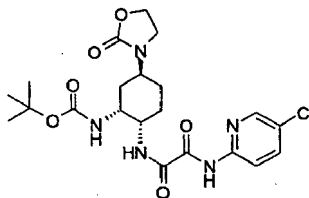
[Ejemplo de referencia 588] Éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-ciclohexilcarbámico



A una suspensión de hidruro de sodio al 60 % (87 mg) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml), el compuesto (926 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 587 en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Agua y acetato de etilo se añadieron a la mezcla de reacción para su reparto entre las mismas. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2:3), para dar de este modo el compuesto del título (680 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,45–2,08 (6H, m), 3,44–3,54 (2H, m), 3,64 (1H, s a), 3,77–3,87 (1H, m), 4,20 (1H, s a), 4,29–4,36 (2H, m), 4,84 (1H, s a), 5,05–5,13 (2H, m), 5,37 (1H, s a), 7,27–7,36 (5H, m).
EM (ESI) m/z: 434 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 589] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-((2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-ciclohexilcarbámico

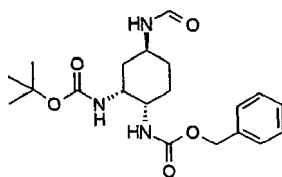


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 552, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 588 se desprotegió. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,58–1,65 (2H, m), 1,79–2,05 (4H, m), 3,47–3,55 (2H, m), 3,84–3,93 (2H, m), 4,29 (1H, s a), 4,33–4,39 (2H, m), 5,08 (1H, s a), 7,70 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 8,10 (1H, s a), 8,19 (1H, dd, J = 8,8, 0,7 Hz), 8,31 (1H, dd, J = 2,5, 0,7 Hz), 9,71 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 504 (M+Na) $^+$.

[Ejemplo de referencia 590] Éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(formilamino)-ciclohexilcarbámico

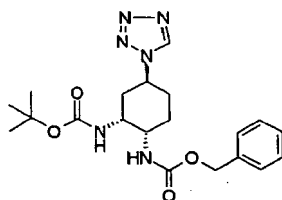


Al compuesto (200 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 574 en cloruro de metileno (5 ml) se añadieron ácido fórmico (31,1 μl), 1-hidroxibenzotriazol (108 mg), trietilamina (115 μl), y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (210 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 22 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al residuo. La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 49:1 \rightarrow 97:3), para dar de este modo el compuesto del título (100 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,27–1,50 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,94–2,07 (4H, m), 3,66–3,74 (1H, m), 3,97–4,07 (1H, m), 4,08–4,15 (1H, m), 4,80–4,88 (1H, m), 5,05 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,10 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,33–5,41 (1H, m), 5,43–5,50 (1H, m), 7,30–7,37 (5H, m), 8,12 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 392 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 591] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-[(benciloxicarbonil)amino]-5-(tetrazol-1-il)-ciclohexilcarbámico

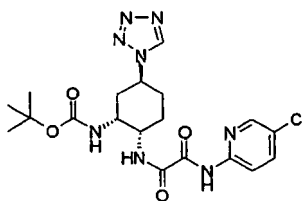


El compuesto (792 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 590 y piridina (1,63 ml) se disolvieron en cloruro de metileno (10 ml). Con enfriamiento con hielo, cloroformato de triclorometilo (268 μ l) se añadió a lo anterior, seguido de agitación a una temperatura constante durante 10 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente, y se agitó durante 15 minutos. Trimetilsililazida (295 μ l) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó durante 22 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al residuo. El material insoluble se recuperó por filtración, seguido de lavado con agua. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 199:1 \rightarrow 49:1), para dar de este modo el compuesto del título (60 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,55–1,59 (1H, m), 2,02–2,14 (2H, m), 2,21–2,32 (2H, m), 2,41–2,49 (1H, m), 3,84–3,92 (1H, m), 4,20–4,25 (1H, m), 4,65–4,76 (1H, m), 5,07–5,16 (3H, m), 5,21–5,28 (1H, m), 7,32–7,38 (5H, m), 8,68 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 417 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 592] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil]amino)-5-(tetrazol-1-il)-ciclohexilcarbámico

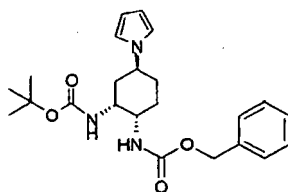


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 552, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 591 se desprotegió. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,73–1,92 (1H, m), 2,07–2,21 (2H, m), 2,28–2,41 (2H, m), 2,45–2,53 (1H, m), 4,10–4,19 (1H, m), 4,33–4,40 (1H, m), 4,71–4,89 (1H, m), 4,99–5,14 (1H, m), 7,71 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,96–8,04 (1H, m), 8,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,69 (1H, s), 9,71 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 465 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 593] Éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(1H-pirrol-1-il)-ciclohexilcarbámico

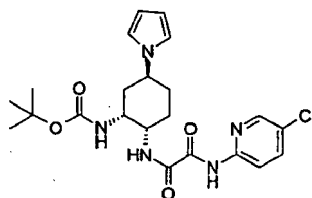


Ácido clorhídrico 1 N (550 μ l) se añadió a una mezcla del compuesto (200 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 574, 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (71,3 μ l), agua (10 ml), y 1,2-dicloroetano (10 ml), seguido de agitación a 80 $^{\circ}\text{C}$ durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de metileno se añadieron a la misma para su reparto. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4:1 \rightarrow 1:1), para dar de este modo el compuesto del título (84 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,71–2,20 (5H, m), 2,22–2,31 (1H, m), 3,78 (1H, s a), 3,99 (1H, s a), 4,22 (1H, s a), 4,73 (1H, s a), 5,04–5,16 (2H, m), 5,29 (1H, s a), 6,15 (2H, t, J = 2,2 Hz), 6,70 (2H, t, J = 2,2 Hz), 7,29–7,39 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 436 (M+Na) $^+$.

[Ejemplo de referencia 594] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil]amino)-5-(1H-pirrol-1-il)-ciclohexilcarbámico

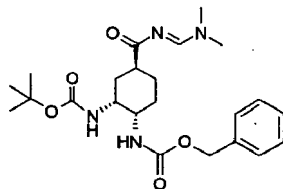


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 552, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 593 se desprotegió. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,80–2,33 (6H, m), 3,92–4,08 (2H, m), 4,31 (1H, s a), 4,89 (1H, s a), 6,17 (2H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,71 (2H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,69 (1H, dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 8,02 (1H, s a), 8,17 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 9,72 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 595] Éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[[{(dimetilamino)metilideno}amino]carbonil]-ciclohexilcarbámico

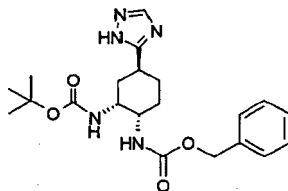


Al compuesto (1,50 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 142 en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se añadieron cloruro de amonio (409 mg), 1-hidroxibenzotriazol (516 mg), clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,03 g), y trietilamina (1,06 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10 % se añadieron al residuo para su reparto. La capa orgánica se lavó de forma secuencial con salmuera saturada, disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro y de evaporación del disolvente a presión reducida. El polvo resultante se suspendió en dimetilacetato de *N,N*-dimetilformamida (30 ml), seguido de agitación a 120 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el polvo incoloro precipitado se recogió por filtración, seguido de lavado con dietil éter, para dar de este modo el compuesto del título (957 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25–1,40 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,53–1,66 (1H, m), 1,73–2,08 (4H, m), 2,32–2,46 (1H, m), 3,07 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,63–3,75 (1H, m), 4,13 (1H, s a), 4,59–4,75 (1H, m), 5,07 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 5,12 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 5,30–5,45 (1H, m), 7,28–7,37 (5H, m), 8,40 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 596] Éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(1,2,4-triazol-5-il)-ciclohexilcarbámico

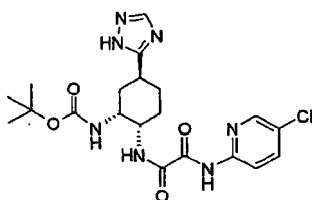


Al compuesto (400 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 595 en ácido acético (10 ml) se añadió hidrazina monohidratada (51,9 μl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo se añadieron al residuo para su reparto. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (370 mg).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,39 (9H, s), 1,48–1,62 (2H, m), 1,62–1,75 (2H, m), 1,88–2,06 (2H, m), 3,06 (1H, s a), 3,56 (1H, s a), 3,95 (1H, s a), 4,95–5,10 (2H, m), 6,62 (1H, s a), 7,00 (1H, s a), 7,27–7,38 (5H, m), 13,59 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 597] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-([2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil]amino)-5-(1,2,4-triazol-5-il)-ciclohexilcarbámico

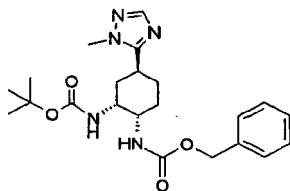


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 552, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 596 se desprotegió. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,39 (9H, s), 1,50–2,03 (5H, m), 2,05–2,17 (1H, m), 2,94–3,20 (1H, m), 3,85–3,99 (2H, m), 7,06 (1H, s a), 7,80 (0,5H, s a), 8,03 (1H, dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,39 (0,5H, s), 8,47 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,56–8,69 (1H, m), 10,27 (1H, s), 13,59–13,66 (1H, m).

EM (ESI) m/z : 464 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 598] Éster bencílico del ácido (1S, 2R, 4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-ciclohexilcarbámico

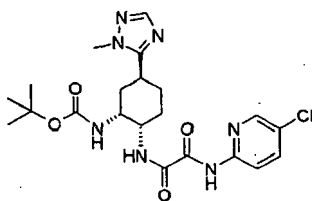


Metilhidrazina (56,9 μl) se añadió al compuesto (400 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 595 en ácido acético (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo se añadieron al residuo para su reparto. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:19), para dar de este modo el compuesto del título (224 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,53–1,80 (2H, m), 1,88–2,18 (4H, m), 2,77–2,89 (1H, m), 3,71–3,83 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,17 (1H, s a), 4,74 (1H, s a), 5,08 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 5,12 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 5,25–5,42 (1H, m), 7,29–7,39 (5H, m), 7,91 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 430 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de referencia 599] Éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5S)-2-((2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino)-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-ciclohexilcarbámico

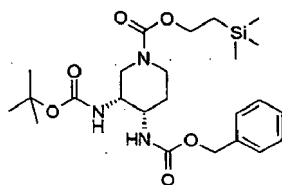


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 552, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 598 se desprotegió. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,50–1,65 (1H, m), 1,72–1,87 (1H, m), 1,95–2,22 (4H, m), 2,81–2,94 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,97–4,06 (1H, m), 4,25 (1H, s a), 4,91 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,70 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,93 (1H, s), 8,06 (1H, s a), 8,20 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 9,74 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 478 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

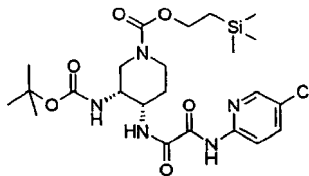
[Ejemplo de referencia 600] Éster 2-trimetilsilaniletílico del ácido (3R, 4S)-4-[(benciloxicarbonil)amino]-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]piperidina-1-carbámico



5 Hydrogenocarbonato de sodio acuoso al 9 % (150 ml) se añadió al compuesto (5,98 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 212 en dioxano (50 ml), y la mezcla se enfrió a 0 °C. 1-[(2-trimetilsilil)etoxicarboniloxi]piperidina-2,5-diona (4,83 g) en dioxano (20 ml) se añadió a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Acetato de etilo y agua se añadieron a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, ácido cítrico acuoso al 10 %, y cloruro de sodio acuoso saturado, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4:1 → 2:1), para dar de este modo el compuesto del título (6,75 g).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,00 (9H, s), 0,96 (2H, t, J = 8,3 Hz), 1,36–1,53 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,82–2,00 (1H, m), 2,85 (1H, t, J = 12,1 Hz), 3,01 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,66–3,81 (1H, m), 3,87–4,25 (5H, m), 4,63–4,81 (1H, m), 5,06 (2H, s a), 5,22–5,69 (1H, a), 7,23–7,40 (5H, m). ESI-EM m/z: 394 (M-Boc) $^+$.

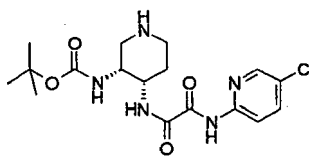
15 [Ejemplo de referencia 601] Éster 2-trimetilsilaniletílico del ácido (3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-piperidina-1-carbámico



20 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 552, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 600 se desprotegió. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,05 (9H, s), 0,84–0,92 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,51–1,70 (1H, m), 1,98 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,84–2,98 (1H, m), 3,07 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,94–4,29 (6H, m), 4,81–4,95 (1H, a), 7,70 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,09–8,34 (1H, a), 8,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,31 (1H, s), 9,69 (1H, s). EM (ESI) m/z: 442 (M-Boc) $^+$, 486 (M-tBu) $^+$.

30 [Ejemplo de referencia 602] Éster terc-butílico del ácido (3R, 4S)-[4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)piperidin-3-il]carbámico

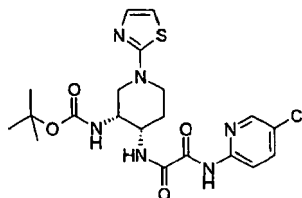


35 Al compuesto (6,92 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 601 en tetrahydrofurano (90 ml) se añadió 1,0 mmol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahydrofurano (40 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 días. Acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado se añadieron a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, y se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de sodio acuoso saturado, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 30:1 → 20:1 → 10:1), para dar de este modo un compuesto en bruto (7,96 g). Acetato de etilo se añadió al compuesto en bruto, y material insoluble se recuperó por filtración, para dar de este modo el compuesto del título (466 mg). Se añadió agua al filtrado, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y cloruro de metileno. El extracto se lavó con cloruro de sodio saturado, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar de este modo el compuesto del título (4,86 g) en una forma de mezcla que contiene aproximadamente un 30 % de fluoruro de tetrabutilamonio.

45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,55–1,72 (2H, m), 1,84–1,99 (1H, m), 2,71 (1H, t, J = 10,7 Hz), 2,85 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,03 (2H, t, J = 12,7 Hz), 3,85–3,98 (1H, m), 3,98–4,09 (1H, m), 5,40–5,71 (1H, m), 7,70 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,13 (1H, s a), 8,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,75 (1H, s). EM (ESI) m/z: 398 (M+H) $^+$.

50

[Ejemplo de referencia 603] Éster terc-butílico del ácido (3R, 4S)-[4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-1-(tiazol-2-il)piperidin-3-il]carbámico



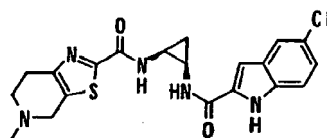
5 El producto en forma de mezcla (401 mg) del ejemplo de referencia 602 que contiene el compuesto y fluoruro de tetrabutilamonio se disolvió en tolueno (4 ml). A la disolución resultante se añadieron 2-bromotiazol (115 µl), terc-butóxido de sodio (91 mg), (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (65 mg), y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (28 mg), seguido de agitación bajo una atmósfera de argón a 80 °C durante 3
10 días. La mezcla de reacción se enfrió, acetato de etilo se añadió a la misma, material insoluble se retiró por filtración a través de Celite, y cloruro de sodio acuoso saturado se añadió al filtrado, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro y de evaporación del disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2:1 → 1:1), para dar de este modo el
15 compuesto del título (169 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,78–1,93 (1H, m), 2,07–2,18 (1H, m), 3,05–3,19 (1H, m), 3,27 (1H, dd, J = 13,2, 1,7 Hz), 3,98 (1H, d a, J = 12,9 Hz), 4,04–4,15 (2H, m), 4,18–4,29 (1H, a), 5,04–5,34 (1H, m), 6,65 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,21 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,23–8,33 (1H, a), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,73 (1H, s a).

20 EM (ESI) m/z: 481 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 1] (Referencia)

25 Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclopropil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



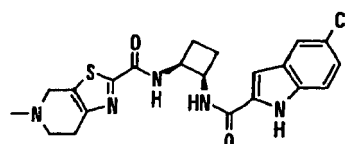
30 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (71 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (100 mg) se añadieron a una disolución con el compuesto (108 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 59 y el compuesto (124 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 disuelto en N,N-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 8 días. Después de concentración la mezcla de reacción a presión reducida usando una bomba de vacío, agua (50 ml), e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) se añadieron al residuo, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas resultantes se
35 combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10:1). Después de que se añadieran ácido clorhídrico 1 N, cloruro de metileno y metanol a la sustancia amorfa que se obtiene de este modo, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título (72 mg).

40 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,15–1,35 (2H, m), 2,88 (3H, s), 2,95–3,25 (4H, m), 3,35–3,75 (2H, m), 4,32–4,45 (1H, m), 4,68 (1H, a, J = 15,4 Hz), 7,08 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,70 (1H, s), 8,50 (1H, a, J = 11,0 Hz), 8,56 (1H, s a), 11,56 (1H, a, J = 19,3 Hz), 11,86 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 430 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 2] (Referencia)

45 Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclobutil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



50 El compuesto (136 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-

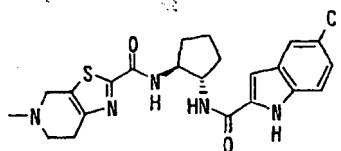
etilcarbodiimida (255 mg) y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (90 mg) se añadieron a una disolución con el compuesto (117 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 60 disuelto en N,N-dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente a continuación se eliminó por destilación a presión reducida usando una bomba de vacío, y el residuo se repartió entre cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno = 7:93). Después, acetato de etilo y HCl 1 N en etanol se añadieron al compuesto que se obtiene de este modo para su acidificación, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Acetato de etilo se añadió de nuevo, y el precipitado formado se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (56 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,00–2,35 (4H, m), 2,88 (3H, s), 3,10 (2H, s a), 3,20–3,75 (3H, m), 4,20–4,85 (3H, m), 7,09 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,71 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,85–11,20 (1H, a), 11,81 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 444 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 3] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2R*)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino)-ciclopentil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



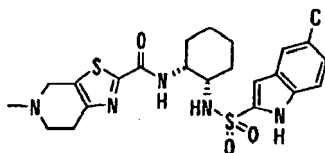
Ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico (80 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (98 mg), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (23 mg) y trietilamina (141 μl) se añadieron a una disolución con el compuesto (120 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 62 disuelto en N,N-dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 93:7). Después de que cloruro de metileno (5 ml) y HCl 1 N en etanol (282 μl) se añadieran al sólido de color amarillo pálido que se obtiene de este modo, acetato de etilo se añadió. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el precipitado formado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (109 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,64–1,74 (4H, m), 1,98–2,02 (2H, m), 2,89 (3H, s), 3,14 (2H, s a), 3,47–3,65 (2H, m), 4,29–4,63 (4H, m), 7,10 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,91 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,49 (1H, s a), 11,76 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 458 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 4] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[5-cloroindol-2-il]sulfonil]-amino)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5',4-c]-piridina-2-carboxamida:



El compuesto (400 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 67 se suspendió en cloruro de metileno (10 ml), trietilamina (0,514 ml) y cloruro de 5-cloro-1-fenilsulfonilindolo-2-sulfonilo (la solicitud de patente de Japón abierta a inspección pública (kokai) con n.º 2000-119253) (319 mg) se añadieron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de que se añadiera agua a la mezcla de reacción para repartir la mezcla, la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 100:3) para dar una sustancia espumosa de color amarillo pálido. Esta sustancia se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), y metanol (2 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1 N (1,5 ml) se añadieron. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y cloruro de metileno y ácido clorhídrico 1 N se añadieron al residuo para repartir la mezcla. Después de que la capa orgánica resultante se secase sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 100:3). Ácido clorhídrico 1 N (1 ml) se añadió al producto resultante, y la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (108 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,20–1,78 (8H, m), 2,94 (3H, s), 3,13 (2H, s a), 3,22–3,40 (1H, m), 3,44–3,70 (3H, m), 3,83–3,95 (1H, m), 4,20–4,70 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,18–7,30 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,69 (1H, s a), 8,09 (1H, s a), 11,92 (1H, s).

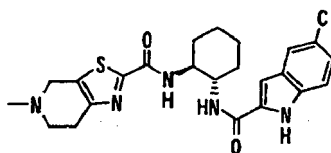
EM (FAB) m/z: 508 (M+H) $^+$.

5

[Ejemplo 5] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2R*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

10



Ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico (109 mg), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (9 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (321 mg) y trietilamina (0,232 ml) se añadieron a una disolución con el compuesto (300 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 65 disuelto en N,N-dimetilformamida (20 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida usando una bomba de vacío, y cloruro de metileno y agua se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 25:1) para dar una sustancia espumosa incolora. Esta sustancia se suspendió en ácido clorhídrico 1 N (1 ml), y la suspensión se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (203 mg).

15

20

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,25–1,40 (2H, m), 1,46–1,81 (4H, m), 1,88–1,98 (2H, m), 2,89 (3H, s), 3,00–3,76 (5H, m), 3,86–3,97 (1H, m), 4,00–4,10 (1H, m), 4,25–4,72 (1H, m), 7,03 (1H, s), 7,12 (1H, dd, J = 8,5, 1,2 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,64 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,70 (1H, s).

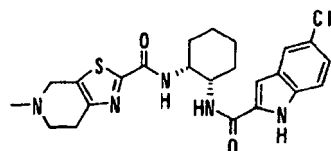
25

EM (FAB) m/z: 472 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 6] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

30



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 67 y ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico de una forma similar a la del ejemplo 5.

35

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,35–1,70 (6H, m), 1,80–2,06 (2H, m), 2,89 (3H, s), 3,00–3,27 (2H, m), 3,35–3,51 (1H, m), 3,57–3,82 (1H, m), 4,15–4,30 (2H, m), 4,32–4,48 (1H, m), 4,60–4,74 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,14 (1H, s a), 8,36–8,48 (1H, m), 11,51 (1H, s a), 11,86 (1H, s).

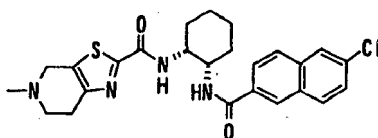
40

EM (FAB) m/z: 472 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 7] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[[6-cloro-2-naftoil]amino]-ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

45



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 5, se produjo el compuesto del título. El compuesto (275 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 67, ácido 6-cloronaftaleno-2-carboxílico (Eur. J. Chem. Chim. Ther., 1984, Vol. 19, págs. 205–214) (148 mg), trietilamina (0,298 ml), y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (11 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (20 ml). A la disolución resultante, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (412 mg) se añadió y se permitió que la mezcla reaccionara, para dar de este modo el compuesto

50

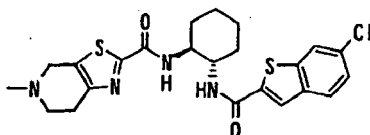
del título (186 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40–1,56 (2H, m), 1,57–1,77 (4H, m), 1,90–2,10 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,13 (2H, s a), 3,28–3,74 (2H, m), 4,26 (2H, s a), 4,30–4,74 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,03–8,11 (2H, m), 8,25–8,58 (3H, m), 11,52 (1H, s a).

5 EM (FAB) m/z: 483 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 8] (Referencia)

10 Clorhidrato de N-((1R*, 2R*)-2-[[[6-cloro-1-benzotiofen-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

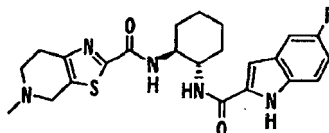


15 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 5, se produjo el compuesto del título. El compuesto (255 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 65, ácido 6-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (la solicitud de patente de Japón abierta a inspección pública (kokai) con n.º 2000-119253) (141 mg), trietilamina (0,276 ml), y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (10 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (20 ml). A la disolución resultante, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (382 mg) se añadió y se permitió que la mezcla reaccionara, para dar de este modo el compuesto del título (239 mg).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,20–1,98 (8H, m), 2,88 (3H, s), 3,00–3,72 (4H, m), 3,84–4,09 (2H, m), 4,20–4,75 (2H, m), 7,41 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,99 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,54–8,67 (2H, m), 11,53 (1H, s a).
EM (FAB) m/z: 489 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 9] (Referencia)

25 Clorhidrato de N-((1R*, 2R*)-2-[[[5-fluoroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

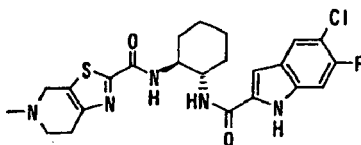


30 El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 65 y ácido 5-fluoroindolo-2-carboxílico de una forma similar a la del ejemplo 5.

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,20–1,38 (2H, m), 1,40–1,57 (1H, m), 1,54–1,68 (1H, m), 1,71 (2H, d, J = 7,3 Hz), 1,88 (2H, d, J = 12,0 Hz), 2,86 (3H, s), 2,95–3,24 (2H, m), 3,40 (1H, s a), 3,63 (1H, s a), 3,90 (1H, s a), 3,97–4,10 (1H, m), 4,20–4,44 (1H, m), 4,53–4,70 (1H, m), 6,98 (1H, dd, J = 9,2, 2,3 Hz), 7,01 (1H, s), 7,31–7,39 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 11,21 (1/2H, s a), 11,42 (1/2H, s a), 11,60 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 456 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 10] (Referencia)

40 Clorhidrato de N-((1R*, 2R*)-2-[[[5-cloro-6-fluoroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida

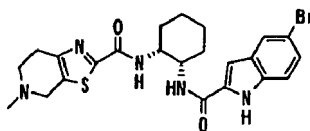


45 El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 65 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 23 de una forma similar a la del ejemplo 5.

50 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,20–1,40 (2H, m), 1,40–1,80 (4H, m), 1,80–2,00 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,01 (2H, s a), 3,30–3,80 (2H, m), 3,81–3,97 (2H, m), 4,20–4,80 (2H, m), 7,06 (1H, s), 7,28 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,59 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,77 (1H, s).
EM (FAB) m/z: 490 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 11] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[5-bromoindol-2-il]-carbonil]-amino)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



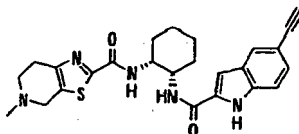
5 El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 67 y ácido 5-bromoindol-2-carboxílico de una forma similar a la del ejemplo 5.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,43 (2H, s a), 1,61 (4H, s a), 1,80-2,10 (2H, m), 2,88 (3H, s), 3,00-3,26 (2H, m), 3,40 (1H, s a), 3,65 (1H, s a), 4,22 (1H, s a), 4,26 (1H, s a), 4,41 (1H, s a), 4,67 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,14 (1H, s), 7,28 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,84 (1H, s), 8,13 (1H, s a), 8,33-8,52 (1H, m), 11,51 (1H, s a), 11,86 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 515 (M⁺).

[Ejemplo 12] (Referencia)

15 Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[5-etinilindol-2-il]-carbonil]-amino)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



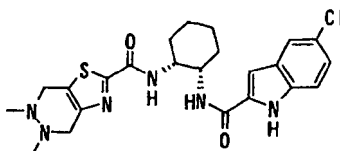
20 Trietilamina (6 ml), N,N-dimetilformamida (5 ml), trimetilsililacetileno (0,250 ml) y acetato de paladio (20 mg) se añadieron a una disolución de tetrahydrofurano (2 ml) del compuesto (300 mg) que se obtiene en el ejemplo 11 y trifetilfosfina (70 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar a 90 °C durante 2 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y cloruro de metileno (20 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml) se añadieron para repartir la mezcla. La capa acuosa resultante se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 ml), las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar un residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice (cloruro de metileno : acetona : metanol = 10:10:1) para dar unos sólidos incoloros. Este producto se disolvió en metanol (6 ml), carbonato de potasio (120 mg) se añadió al mismo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Cloruro de metileno (20 ml) y agua (20 ml) se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa acuosa resultante se extrajo con cloruro de metileno (2 x 15 ml), las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice (cloruro de metileno : acetona : metanol = 10:10:1) y se disolvió en agua-metanol-cloruro de metileno. La disolución resultante se concentró a continuación para dar el compuesto del título (72 mg).

35 RMN de ^1H (CDCl₃) δ : 1,50-2,25 (8H, m), 2,53 (3H, s), 2,85 (2H, s a), 2,93 (2H, s a), 3,01 (1H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,77 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,21 (1H, s a), 4,45 (1H, s a), 6,91 (1H, s), 7,25-7,42 (2H, m), 7,61 (1H, s a), 7,80-7,97 (2H, m), 9,72 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 462 (M+H)⁺.

40 [Ejemplo 13] (Referencia)

45 Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino)-ciclohexil)-5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[4,5-d]-piridazina-2-carboxamida:



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 71 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 51 de una forma similar a la del ejemplo 2.

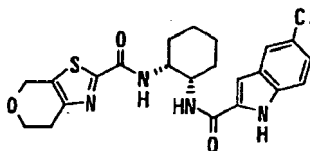
50 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,35-1,50 (2H, m), 1,50-1,75 (4H, m), 1,80-2,10 (2H, m), 2,70 (3H, s a), 2,79 (3H, s a), 4,10-4,70 (6H, m), 7,10-7,27 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,47 (1H, d, J = 7,6 Hz), 11,85 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 487 (M+H)⁺.

[Ejemplo 14] (Referencia)

N-((1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-6,7-dihidro-4H-pirano-[4,3-d]-tiazol-2-carboxamida:

5



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 71 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 26 de una forma similar a la del ejemplo 2.

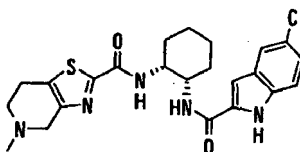
10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,36–1,72 (6H, m), 1,90–2,10 (2H, m), 2,80–2,87 (2H, m), 3,93 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,20–4,32 (2H, m), 4,81 (2H, s), 7,12 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,78 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 459 (M+H) $^+$.

15 [Ejemplo 15] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[4,5-c]-piridina-2-carboxamida:

20



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 71 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 29 de una forma similar a la del ejemplo 2.

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,32–1,74 (6H, m), 1,82–2,10 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,12–3,50 (3H, m), 3,69 (1H, s a), 4,13–4,39 (3H, m), 4,51 (1H, s a), 7,10–7,19 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,68 (1H, s), 8,10 (1H, s a), 8,40 (1H, s a), 11,41 (1H, s a), 11,87 (1H, s).

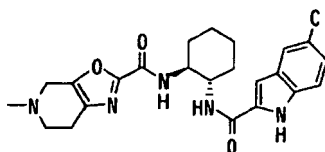
EM (FAB) m/z: 472 (M+H) $^+$.

30 [Ejemplo 16] (Referencia)

30

Clorhidrato de N-((1R*, 2R*)-2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-oxazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

35



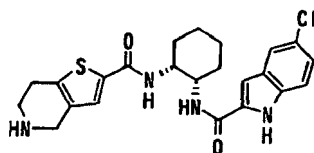
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 69 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 21 de una forma similar a la del ejemplo 2.

40 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,23–1,39 (2H, m), 1,40–1,81 (4H, m), 1,82–1,98 (2H, m), 2,60–3,00 (5H, m), 3,20–3,70 (2H, m), 3,87–3,96 (1H, m), 3,98–4,10 (1H, m), 4,12–4,70 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,61 (1H, s a), 11,72 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 456 (M+H) $^+$.

45 [Ejemplo 17] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno-[3,2-c]-piridina-2-carboxamida:



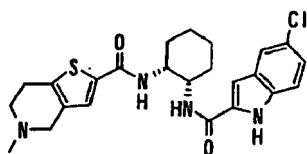
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, se produjo el compuesto del título. El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 71 se condensó con ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno-[3,2-c]-piridin-2-carboxílico (el documento WO94/21599), seguido de tratamiento con ácido clorhídrico para su desprotección, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,42 (2H, s a), 1,56–1,76 (4H, m), 1,98–2,11 (2H, m), 3,04 (2H, s a), 3,32–3,45 (2H, m), 4,15 (3H, s a), 4,26 (1H, s a), 7,14 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,23 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,18–8,30 (2H, m), 9,42 (2H, s a), 11,92 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 457 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 18] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno-[3,2-c]-piridina-2-carboxamida:



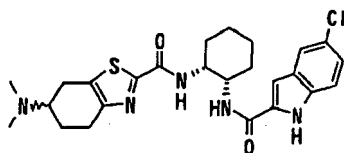
El compuesto (171 mg) que se obtiene en el ejemplo 17 se suspendió en cloruro de metileno (10 ml), y trietilamina (0,104 ml) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de que se añadiera ácido acético (0,059 ml) a la mezcla de reacción, una disolución al 35 % de formalina (0,070 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (118 mg) se añadieron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml) se añadiera a la mezcla de reacción, se añadió agua para repartir la mezcla. Después de que la capa orgánica resultante se secase sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente a continuación se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 50:3) para dar una sustancia espumosa incolora. Esta sustancia se suspendió en ácido clorhídrico 1 N, y la suspensión se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (85 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40 (2H, s a), 1,50–1,71 (4H, m), 1,97–2,05 (2H, m), 2,87 (3H, s), 2,98–3,20 (1H, m), 3,30–3,38 (2H, m), 3,54–3,70 (1H, m), 4,05–4,42 (4H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,17–8,27 (2H, m), 10,83 (1H, s a), 11,92 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 471 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 19] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino)-ciclohexil)-6-(dimetilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-carboxamida:



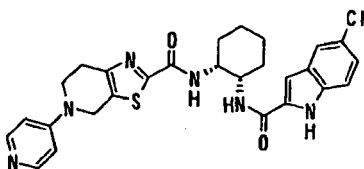
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 71 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 31 de una forma similar a la del ejemplo 2.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,44 (2H, s a), 1,52–1,68 (4H, m), 1,87–2,08 (3H, m), 2,30–2,40 (1H, m), 2,65–2,75 (1H, m), 2,77 (6H, s), 2,95–3,17 (2H, m), 3,30–3,70 (2H, m), 4,15–4,30 (2H, m), 7,10–7,20 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,1 Hz), 10,95 (1H, s a), 11,83 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 500 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 20] (Referencia)

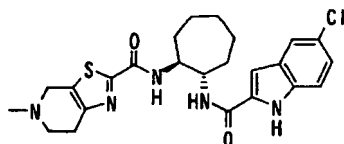
Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino)-ciclohexil)-5-(piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



Después de que n-butil-litio (una disolución en hexanos 1,60 N, 0,704 ml) se añadiera gota a gota a una disolución del compuesto (204 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 24 en tetrahidrofurano (3 ml) a -78°C , la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a -78°C de nuevo, ésta se calentó a temperatura ambiente en 20 minutos a la vez que se inyectaba dióxido de carbono, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto (400 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 71, 1-hidroxi-benzotriazol monohidratado (254 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (360 mg) y diisopropilamina (0,491 ml) se añadieron a una disolución del residuo resultante en N,N-dimetilformamida (6 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 días, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y cloruro de metileno (30 ml), hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y agua (100 ml) se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa acuosa resultante se extrajo con cloruro de metileno (4 x 15 ml), las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 20:1 \rightarrow 10:1). El producto purificado se disolvió en ácido clorhídrico 1 N-metanol-cloruro de metileno. La disolución resultante se concentró a continuación para dar el compuesto del título (245 mg).
 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,42 (2H, s a), 1,60 (4H, s a), 1,84–1,94 (1H, m), 1,94–2,08 (1H, m), 2,97 (2H, s a), 3,97–4,13 (2H, m), 4,19 (1H, s a), 4,27 (1H, s a), 5,03 (2H, s), 7,13 (1H, s a), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,32 (2H, s a), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,15 (1H, a, J = 7,3 Hz), 8,31 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,90 (1H, s), 14,03 (1H, s a).
 EM (ESI) m/z: 535 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 21] (Referencia)

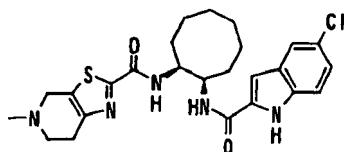
Clorhidrato de N-((1R*, 2R*)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino)-cicloheptil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 74 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 de una forma similar a la del ejemplo 2.
 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,51–1,55 (4H, m), 1,75–1,80 (6H, m), 2,88 (3H, s), 3,12 (1H, s a), 3,35–3,63 (4H, m), 4,10–4,13 (1H, m), 4,29–4,61 (2H, m), 7,06 (1H, s), 7,14 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,77 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,21–11,35 (1H, m), 11,71 (1H, s).
 EM (ESI) m/z: 486 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 22] (Referencia)

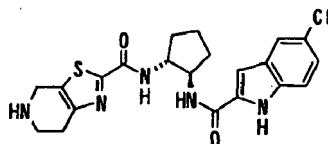
Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino)-ciclooctil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 78 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 de una forma similar a la del ejemplo 2.
 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,61–2,06 (12H, m), 2,90 (3H, s), 3,08–3,17 (2H, m), 3,43–3,45 (1H, m), 3,67 (1H, s a), 4,43 (3H, s a), 4,67 (1H, s a), 7,16–7,18 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, s), 8,24 (1H, s a), 8,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,43, 11,63 (1H, cada uno s a), 11,80 (1H, s).
 EM (ESI) m/z: 500 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 23] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2R*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclopentil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



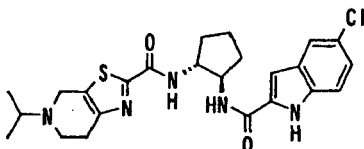
5 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, un producto que se obtiene a través de la reacción entre el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 63 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 34 se trató con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,60–1,82 (4H, m), 1,91–2,15 (2H, m), 3,08 (2H, s), 3,37–3,49 (2H, m), 4,28–4,56 (4H, m), 7,13 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,88 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,05 (2H, s a), 11,82 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 444 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 24] (Referencia)

15 Clorhidrato de N-((1R*, 2R*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclopentil)-5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



20 El compuesto (30 mg) que se obtiene en el ejemplo 23 se suspendió en cloruro de metileno (20 ml), y trietilamina (260 μl) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Ácido acético (179 μl) y acetona (920 μl) se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Triacetoxiborohidruro de sodio (796 mg) se añadió a la mezcla de reacción para agitar los mismos a temperatura ambiente durante 5 horas. Hidróxido de sodio acuoso 1 N (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 100:3) para dar una sustancia espumosa incolora. Este producto se disolvió en cloruro de metileno, y HCl 1 N en etanol (1 ml) se añadió. La disolución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (205 mg).

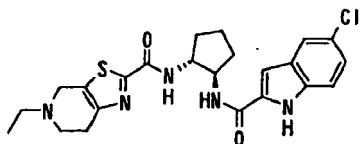
25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,27–1,39 (6H, m), 1,58–1,80 (4H, m), 1,95–2,10 (2H, m), 3,00–3,12 (1H, m), 3,25–3,45 (2H, m), 3,59–3,77 (2H, m), 4,25–4,39 (1H, m), 4,40–4,55 (2H, m), 4,57–4,65 (1H, m), 7,10 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,39 (1H, s a), 11,76 (0,5H, s), 11,80 (0,5H, s).

30 EM (FAB) m/z: 486 (M+H) $^+$.

35

[Ejemplo 25] (Referencia)

40 Clorhidrato de N-((1R*, 2R*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclopentil)-5-etil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



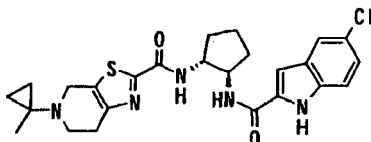
45 El compuesto (500 mg) que se obtiene en el ejemplo 23 se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), y trietilamina (576 μl) y yoduro de etilo (329 μl) se añadieron, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo para recoger la materia insoluble por filtración. Este producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 100:3) para dar una sustancia espumosa de color marrón pálido. Esta sustancia se suspendió en ácido clorhídrico 1 N (2 ml), y la suspensión se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (180 mg).

50 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,60–1,80 (4H, m), 1,96–2,10 (2H, m), 3,20–3,39 (5H, m), 3,70–3,80 (1H, m), 4,26–4,58 (3H, m), 4,68–4,79 (1H, m), 7,11 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,38 (1H, s a), 11,70–11,80 (1H, m). EM (FAB) m/z: 472 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 26] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2R*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclopentil)-5-(1-metilciclopropil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

5



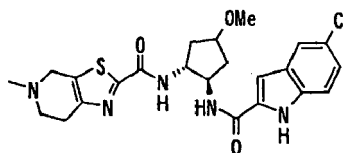
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 63 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 39 de una forma similar a la del ejemplo 2.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,81 (2H, s a), 1,20–1,55 (5H, a), 1,55–1,80 (4H, m), 1,95–2,12 (2H, m), 3,05–3,40 (2H, a), 3,60–3,80 (2H, a), 4,25–4,80 (4H, m), 7,10 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,85–8,95 (1H, m), 10,60–10,90 (1H, a), 11,73 (1H, s a).
EM (FAB) m/z: 498 (M+H) $^+$.

15 [Ejemplo 27] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2R*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-4-metoxi-ciclopentil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida (Estereoisómero A y Estereoisómero B):

20



Una mezcla de los compuestos del título; es decir, el Estereoisómero A y el Estereoisómero B, se sintetizó mediante condensación del compuesto (mezcla de estereoisómeros de posición 4) (268 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 82 con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 de una forma similar a la del ejemplo 2. Los isómeros se aislaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice y, a continuación, se convirtieron en clorhidratos para dar los compuestos del título [Estereoisómero A (75 mg) y Estereoisómero B (70 mg)].

25

Estereoisómero A:

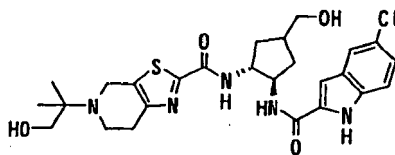
30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,70–2,15 (4H, m), 2,90 (3H, s), 3,00–3,90 (8H, m), 4,10–4,80 (4H, m), 7,08 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,88 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,96 (1H, s a), 11,75 (1H, s a).
EM (FAB) m/z: 488 (M+H) $^+$.

Estereoisómero B:

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,60–2,10 (4H, m), 2,89 (3H, s), 3,00–3,70 (7H, m), 3,70–3,90 (1H, m), 4,20–4,80 (4H, m), 7,05–7,20 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,26 (1H, s a), 11,74 (1H, s a).
EM (FAB) m/z: 488 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 28] (Referencia)

40 Clorhidrato de N-[(1R*, 2R*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-4-(hidroximetil)-ciclopentil]-5-(1,1-dimetil-2-hidroxietil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[4,9-c]-piridina-2-carboxamida (Estereoisómero A):



45 1) Los estereoisómeros A y B de N-((1R*, 2R*)-4-[[[benciloxi]metil]-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]amino]-ciclopentil]-5-(2-[[[terc-butil-(difenil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil]-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida se obtuvieron a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 85 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 42 de una forma similar a la del ejemplo 2.

Estereoisómero A:

50 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,05 (9H, s), 1,168, 1,171 (6H, cada uno s), 1,53–1,61 (1H, m), 1,76–1,88 (1H, m), 2,30–2,37 (2H, m), 2,78–2,79 (2H, m), 2,87–2,90 (1H, m), 2,96–3,00 (1H, m), 3,37–3,47 (2H, m), 3,58 (2H, s), 3,96 (1H, c, J = 13,1 Hz), 4,41–4,45 (1H, m), 4,51–4,57 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,23–7,43 (12H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,37 (1H, s a).

Estereoisómero B:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,05 (9H, s), 1,17 (6H, s), 1,43–1,47 (1H, m), 1,85–1,88 (1H, m), 2,09–2,14 (1H, m), 2,58–2,63 (1H, m), 2,78–2,79 (2H, m), 2,86–2,90 (1H, m), 2,96–3,00 (1H, m), 3,38–3,46 (2H, m), 3,59 (2H, s), 3,95 (1H, c, J = 13,3 Hz), 4,15–4,20 (1H, m), 4,45–4,56 (3H, m), 6,74 (4H, d, J = 2,0 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,27–7,43 (12H, m), 7,57 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,48 (1H, s a).

2) El Estereoisómero A anterior (288 mg) se suspendió en cloruro de metileno (20 ml), y sulfuro de dimetilo (1,15 ml) y cloruro de aluminio anhidro (350 mg) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Hidróxido de sodio acuoso 1 N (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 9:1) para dar 5-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1,1-dimetiletil)-N-[(1R*, 2R*)-2-[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-4-(hidroximetil)-ciclopentil]-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida (Estereoisómero A) (184 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,04 (9H, s), 1,15 (6H, s), 1,54–1,62 (1H, m), 1,73–1,81 (1H, m), 1,99–2,25 (2H, m), 2,34–2,38 (2H, m), 2,67–2,85 (3H, m), 2,92–2,97 (1H, m), 3,48–3,62 (4H, m), 3,93 (1H, c, J = 15,6 Hz), 4,20–4,28 (1H, m), 4,47–4,56 (1H, m), 6,89 (1H, s), 7,11–7,18 (1H, m), 7,24–7,27 (1H, m), 7,32–7,43 (6H, m), 7,54 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,63 (4H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,90–7,92 (2H, m), 10,13 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 784 (M+H) $^+$.

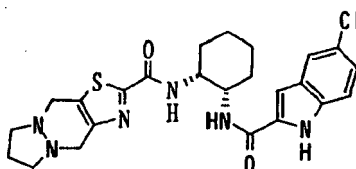
3) El estereoisómero A (180 mg) que se obtiene en la etapa 2) que se describe anteriormente se disolvió en una disolución de tetrahydrofurano 1 N (2 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio, y la disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Cloruro de metileno, hidróxido de sodio acuoso 1 N y cloruro de sodio se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 19:1). El polvo que se obtiene de este modo se disolvió en metanol, y HCl 1 N en etanol (229 μl) se añadió y, a continuación, acetato de etilo se añadió. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (63 mg).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,33–1,50 (8H, m), 1,70–1,91 (2H, m), 2,07–2,14 (1H, m), 2,23–2,24 (1H, m), 3,04–3,10 (1H, m), 3,27–3,44 (4H, m), 3,57–3,70 (2H, m), 3,92–3,95 (1H, m), 4,29–4,72 (4H, m), 5,81 (1H, s a), 7,11 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,53–8,56 (1H, m), 8,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,36 (1H, s a), 11,75, 11,77 (1H, cada uno s).

EM (ESI) m/z: 546 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 29] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-4,7,8,10-tetrahydro-6H-pirazolo-[1,2-a]-tiazolo-[4,5-d]-piridazina-2-carboxamida:



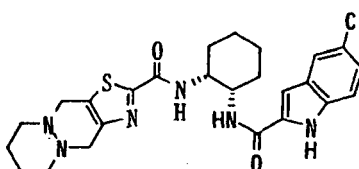
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 71 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 44 de una forma similar a la del ejemplo 2.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,35–1,50 (2H, m), 1,61 (4H, s a), 1,80–2,00 (2H, m), 2,27 (2H, s a), 2,80–4,80 (10H, m), 7,14 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,09 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,44 (1H, s a), 11,81 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 499 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 30] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-4,6,7,8,9,11-hexahidropiridazino-[1,2-a]-tiazolo-[4,5-d]-piridazina-2-carboxamida:

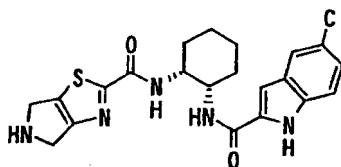


El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 46 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 71 de una forma similar a la del ejemplo 2.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,35–1,55 (2H, m), 1,55–2,10 (10H, m), 2,80–4,80 (10H, m), 7,10–7,25 (2H, m), 7,42 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 8,12 (1H, s a), 8,41 (1H, s a), 11,83 (1H, s a).
EM (FAB) m/z : 513 (M+H) $^+$.

5 [Ejemplo 31] (Referencia)

Clorhidrato de 5-cloro-N-((1R*, 2S*)-2-[(5,6-dihidro-4H-pirrol-3,4-d)-tiazol-2-ilcarbonil]amino)-ciclohexil]indolo-2-carboxamida:

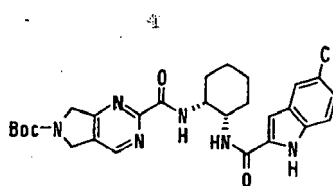


10 El compuesto (171 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 33 se disolvió en dietil éter (5 ml) bajo una atmósfera de argón, y la disolución se enfrió a -78 °C y, a continuación, *n*-butil-litio (una disolución en hexanos 1,60 N, 385 μl) se añadió gota a gota. Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 10 minutos a -78 °C, y dióxido de carbono se inyectara en la mezcla de reacción durante 20 minutos, ésta se calentó a temperatura ambiente. Después de que la mezcla de reacción se concentrara a presión reducida, el residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). A la disolución, se añadieron el compuesto (184 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 71, 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (76 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (215 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró, y cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadieron al residuo para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente a continuación se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 3:97). Después de que HCl en etanol (5 ml) se añadiera al producto que se obtiene de este modo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y la mezcla de reacción se concentró. Acetato de etilo se añadió al residuo para su solidificación. El polvo resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (31 mg).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,35–1,52 (2H, m), 1,55–1,80 (4H, m), 1,82–2,05 (2H, m), 4,22 (1H, s a), 4,28 (1H, s a), 4,38 (2H, s), 4,56 (2H, s), 7,14–7,20 (2H, m), 7,42 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 10,10–10,50 (2H, a), 11,83 (1H, s a).
EM (FAB) m/z : 444 (M+H) $^+$.

30 [Ejemplo 32] (Referencia)

2-(((1R*, 2S*)-2-(((5-cloroindol-2-il)-carbonil)-amino)-ciclohexil)amino]carbonil)-5,7-dihidro-6H-pirrol-3,4-d-pirimidina-6-carboxilato de *tert*-butilo:

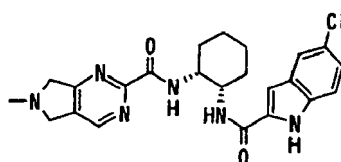


El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 50 se hidrolizó con hidróxido de litio. Posteriormente, de una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, el producto resultante se hizo reaccionar con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 71, para dar de este modo el compuesto del título.

40 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,54 (9H, s), 1,55–2,30 (8H, m), 4,23 (1H, s a), 4,53 (1H, s a), 4,74–4,83 (4H, m), 6,99 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,11 (1H, s a), 8,48–8,53 (1H, a), 8,70–8,76 (1H, a), 9,60–9,70 (1H, a).
EM (ESI) m/z : 539 (M+H) $^+$.

45 [Ejemplo 33] (Referencia)

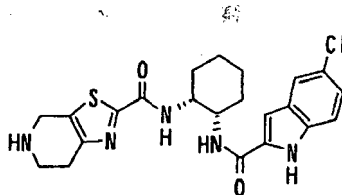
Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-(((5-cloroindol-2-il)-carbonil)-amino)-ciclohexil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,9-d-pirimidina-2-carboxamida:



Ácido trifluoroacético (1 ml) se añadió a una disolución del compuesto (34,0 mg) que se obtiene en el ejemplo 32 disuelto en cloruro de metileno (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (1 ml) y, a continuación, trietilamina (17,6 µl), ácido acético (7,21 µl), formalina al 35 % (8,13 µl) y triacetoxiborohidruro de sodio (20,1 mg) se añadieron a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Cloruro de metileno (10 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadieron a la mezcla de reacción para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 7:93). Una disolución de HCl 1 N en etanol y acetato de etilo se añadieron al producto que se obtiene de este modo para su solidificación, y los sólidos resultantes se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (8,00 mg). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40–1,55 (2H, m), 1,55–1,75 (4H, m), 1,80–2,05 (2H, m), 2,98 (3H, s a), 4,28 (2H, s a), 4,65 (4H, s a), 7,14–7,20 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,65 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,93 (1H, s), 11,73 (1H, s a), 11,82 (1H, s a) EM (FAB) m/z: 453 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 34] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

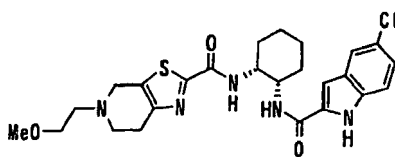


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, un producto que se obtiene a través de la reacción entre el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 71 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 34 se trató con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,39–1,52 (2H, m), 1,62 (4H, s a), 1,86–2,09 (2H, m), 3,03 (2H, s a), 3,40–3,47 (2H, m), 4,17–4,32 (2H, m), 4,44 (2H, s), 7,15 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (1H, s), 8,10–8,15 (1H, m), 8,40–8,47 (1H, m), 9,69 (2H, s a), 11,85 (1H, s). EM (FAB) m/z: 458 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 35] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

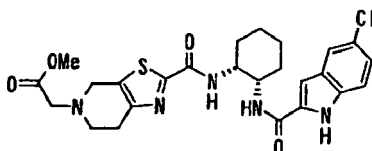


El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 34 y bromuro de 2-metoxietilo de una forma similar a la del ejemplo 25.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,44 (2H, s a), 1,62 (4H, s a), 1,85–2,10 (2H, m), 2,76–3,21 (6H, m), 3,28 (3H, s), 3,64 (2H, s a), 4,00–4,52 (4H, m), 7,14 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,08–8,20 (1H, m), 8,36–8,48 (1H, m), 11,84 (1H, s). EM (FAB) m/z: 516 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 36] (Referencia)

Clorhidrato de 2-[2-[[[(1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil]amino]carbonil]-6,7-dihidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-5-(4H)-il]acetato de metilo:



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 34 y bromoacetato de metilo

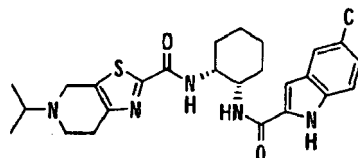
de una forma similar a la del ejemplo 25.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,52–1,98 (7H, m), 2,17 (1H, s a), 2,87–3,10 (4H, m), 3,49 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,99 (1H, d, J = 15,4 Hz), 4,22 (1H, s a), 4,45 (1H, s a), 6,66 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,58–7,63 (2H, m), 7,87 (1H, s a), 9,88 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 530 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 37] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*,25*)-2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



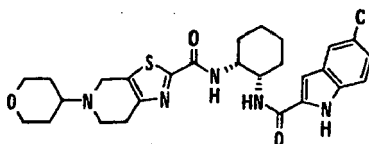
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 34 y acetona de una forma similar a la del ejemplo 24.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,18–1,73 (8H, m), 1,81–2,10 (2H, m), 2,97–3,16 (1H, m), 3,20–3,41 (2H, m), 3,52–3,80 (2H, m), 4,19–4,31 (2H, m), 4,34–4,77 (2H, m), 7,17 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,15 (1H, s a), 8,28–8,51 (1H, m), 11,31 (1H, s a), 11,86 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 500 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 38] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*,2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



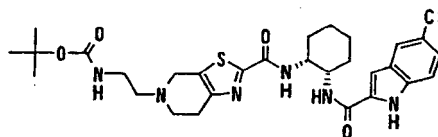
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 34 y tetrahydro-4H-piran-4-ona de una forma similar a la del ejemplo 24.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,30–3,56 (19H, m), 3,70–4,01 (3H, m), 4,17–4,30 (2H, m), 4,32–4,80 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,14 (1H, s a), 8,39 (1H, s a), 11,84 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 542 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 39] (Referencia)

2-[2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil]amino]carbonil]-6,7-dihidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-5-(4H)-il]etilcarbamato de terc-butilo:



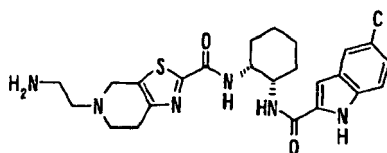
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 34 y N-(terc-butoxicarbonil)aminoacetaldehído (J. Org. Chem., 1988, vol. 53, pág. 3457) de una forma similar a la del ejemplo 24.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,54–1,98 (7H, m), 2,10–2,20 (1H, m), 2,74 (2H, s a), 2,92 (4H, s a), 3,34 (2H, s a), 3,84 (2H, s a), 4,21 (1H, s a), 4,45 (1H, s a), 6,86 (1H, s), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,57–7,63 (2H, m), 7,81 (1H, s a), 9,66 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 601 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 40] (Referencia)

Clorhidrato de 5-(2-aminoetil)-N-((1R*,2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



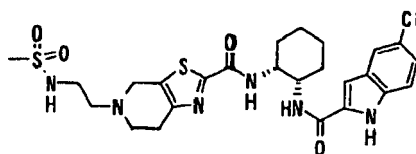
El compuesto (450 mg) que se obtiene en el ejemplo 39 se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), y HCl en etanol (30 ml) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 minuto. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, acetato de etilo se añadió al residuo, y los sólidos precipitados se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (367 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,38–1,50 (2H, m), 1,61 (4H, s a), 1,85–2,08 (2H, m), 3,00–4,62 (12H, m), 7,14 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,12 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,15–8,68 (4H, m), 11,85 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 501 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 41] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-{2-[[metilsulfonyl]amino]etil}-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



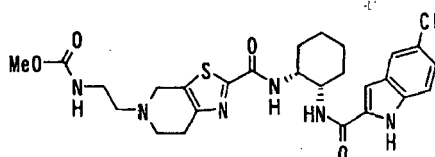
El compuesto (110 mg) que se obtiene en el ejemplo 40 se disolvió en piridina (3 ml), cloruro de metanosulfonylo (30 μ l) se añadió, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo, una mezcla 85:15 de cloruro de metileno y metanol, y agua se añadieron para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 100:3) para dar una sustancia espumosa de color amarillo pálido. Este producto se suspendió en ácido clorhídrico 1 N (0,3 ml), y la suspensión se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (63 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,38–1,50 (2H, m), 1,55–1,70 (4H, m), 1,86–2,05 (2H, m), 2,97 (3H, s), 3,02–3,25 (2H, m), 3,30–3,60 (5H, m), 3,78 (1H, s a), 4,18–4,30 (2H, m), 4,45–4,86 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, s a), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,09 (1H, s a), 8,43 (1H, s a), 11,18 (1H, s a), 11,82 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 579 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 42] (Referencia)

Clorhidrato de 2-[2-[[[(1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil]amino]carbonil]-6,7-dihidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-5-(4H)-il]etilcarbamato de metilo:



El compuesto (144 mg) que se obtiene en el ejemplo 40 se disolvió en piridina (3 ml), trietilamina (138 μ l) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Una disolución que se prepara mediante la adición de trifosgeno (49 mg) a tetrahidrofurano (1 ml) que contiene metanol (20 μ l) se añadió gota a gota a esta disolución a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en una mezcla 9:1 de cloruro de metileno y metanol. Se añadió agua a la disolución para repartir la mezcla. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 100:3) para dar una sustancia espumosa incolora. Este producto se suspendió en ácido clorhídrico 1 N (0,2 ml), y la suspensión se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (60 mg).

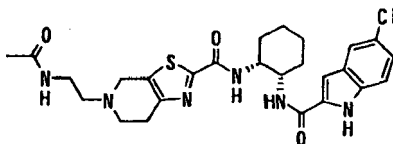
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,38–1,50 (2H, m), 1,61 (4H, s a), 1,85–2,04 (2H, m), 2,80–3,49 (8H, m), 3,52 (3H, s), 3,62–4,91 (4H, m), 7,14 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,37 (1H, s a), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,40 (1H, s a), 11,05 (1H, s a), 11,82 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 559 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 43] (Referencia)

Clorhidrato de 5-[2-(acetilamino)etil]-N-((1R*, 2S*)-2-[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

5



El compuesto (90 mg) que se obtiene en el ejemplo 40 se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml), trietilamina (65 μ l) y anhídrido acético (22 μ l) se añadieron, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y cloruro de metileno e hidróxido de sodio acuoso 0,3 N se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 100:3) para dar una sustancia espumosa incolora. Este producto se suspendió en ácido clorhídrico 1 N (0,3 ml), y la suspensión se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (73 mg).

10

15

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,39–1,52 (2H, m), 1,54–1,70 (4H, m), 1,83 (3H, s), 1,84–2,06 (2H, m), 3,02–3,87 (8H, m), 4,16–4,32 (2H, m), 4,40–4,52 (1H, m), 4,78–4,88 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,70 (1H, s), 8,07–8,17 (1H, m), 8,22–8,30 (1H, m), 8,38–8,52 (1H, m), 11,14 (1H, s a), 11,83 (1H, s).

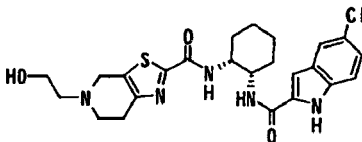
EM (FAB) m/z: 543 (M+H) $^+$.

20

[Ejemplo 44] (Referencia)

N-((1R*, 2S*)-2-[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-(2-hidroxi)etil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

25



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 34 y 2-bromoetanol de una forma similar a la del ejemplo 25.

30

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,37–1,69 (6H, m), 1,86–2,03 (2H, m), 2,54–2,61 (2H, m), 2,75–2,86 (4H, m), 3,52–3,59 (2H, m), 3,75 (2H, s), 4,47 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,12 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, s), 8,05–6,13 (1H, m), 8,28–8,35 (1H, m), 11,78 (1H, s).

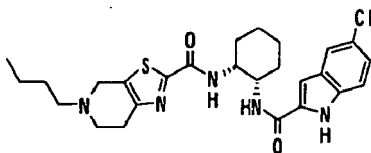
EM (FAB) m/z: 502 (M+H) $^+$.

35

[Ejemplo 45] (Referencia)

Clorhidrato de 5-butil-N-((1R*, 2S*)-2-[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

40



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 34 y 1-bromobutano de una forma similar a la del ejemplo 25.

45

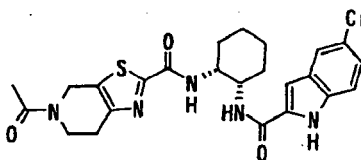
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,20–1,70 (10H, m), 1,87–2,05 (2H, m), 2,55–3,40 (8H, m), 4,16–4,30 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,05–8,14 (1H, m), 8,35 (1H, s a), 11,81 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 514 (M+H) $^+$.

50

[Ejemplo 46] (Referencia)

5-acetil-N-((1R*, 2S*)-2-[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



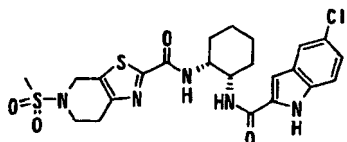
El compuesto (100 mg) que se obtiene en el ejemplo 34 se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml), trietilamina (84 μ l) y anhídrido acético (29 μ l) se añadieron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y cloruro de metileno y ácido clorhídrico 1 N se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 100:3) para dar el compuesto del título (86 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,52–1,85 (5H, m), 1,91 (2H, s a), 2,10–2,28 (4H, m), 2,77–3,00 (2H, m), 3,70–4,00 (2H, m), 4,19–4,38 (1H, m), 4,45 (1H, s a), 4,68–4,99 (2H, m), 6,85 (1H, s), 7,17–7,22 (1H, m), 7,30–7,39 (1H, m), 7,50–7,84 (3H, m), 9,72–10,05 (1H, m).

EM (FAB) m/z: 500 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 47] (Referencia)

N-((1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-(metilsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



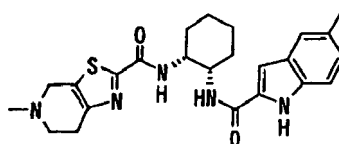
El compuesto (100 mg) que se obtiene en el ejemplo 34 se disolvió en piridina (3 ml), trietilamina (168 μ l) y cloruro de metanosulfonylo (48 μ l) se añadieron, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y cloruro de metileno y ácido clorhídrico 1 N se añadieron al residuo para separar una capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 100:1) para dar el compuesto del título (79 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,50–1,82 (5H, m), 1,90 (2H, s a), 2,13 (1H, s a), 2,89 (3H, s), 2,91–2,98 (2H, m), 3,60–3,70 (2H, m), 4,30 (1H, s a), 4,44 (1H, s a), 4,58 (2H, s), 6,87 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (3H, s a), 9,91 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 536 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 48] (Referencia)

Clorhidrato de 5-metil-N-((1R*,25*)-2-[[[5-metilindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



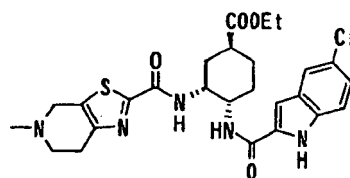
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 67 y ácido 5-metilindolo-2-carboxílico de una forma similar a la del ejemplo 5.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,35–1,50 (2H, m), 1,50–1,80 (4H, m), 1,85–2,07 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,88 (3H, s), 3,12 (2H, s a), 3,53 (2H, s a), 4,15–4,30 (2H, m), 4,30–4,80 (2H, a), 7,00 (1H, dd, J = 8,4, 1,5 Hz), 7,05 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,38 (1H, s); 8,00 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,43 (1H, s a), 11,45 (1H, s a), 11,49 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 452 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 49] (Referencia)

(1R*,35*, 4R*)-4-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-3-[[[5-metil-9,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxilato de etilo:



El compuesto (1,40 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 91 se suspendió en etanol (8 ml), y HCl en etanol (10 ml) se añadió a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 12 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar clorhidrato de (1R*, 3S*, 4R*)-3-amino-4-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxilato de etilo (1,25 g).

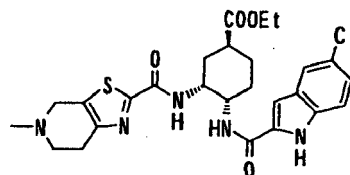
El compuesto del título se obtuvo a partir del producto que se describe anteriormente y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 de una forma similar a la del ejemplo 2.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52–1,80 (2H, m), 2,03–2,37 (4H, m), 2,53 (3H, s), 2,57–2,71 (1H, m), 3,73 y 3,78 (cada uno 1H, cada uno d, $J = 14,4$ Hz), 4,08–4,17 (1H, m), 4,18 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 4,55–4,65 (1H, m), 6,85 (1H, s a), 7,21 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 8,8$ Hz) 7,48 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 9,30 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 544 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 50] (Referencia)

(1S, 3R, 4S)-9-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-3-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxilato de etilo:

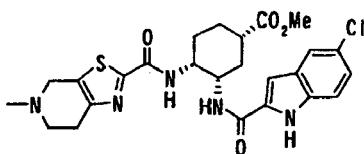


El compuesto (4,2 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 97 se suspendió en etanol (25 ml), y HCl en etanol (55 ml) se añadió a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 11 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar unos sólidos incoloros (4,15 g).

Este producto (4,15 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (40 ml), y el compuesto (2,86 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (1,72 g) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,15 g) se añadieron a esta disolución a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 39 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 100:1) para dar el compuesto del título (1,71 g). $[\alpha]_D -94^\circ$ ($C = 1,0$, cloroformo).

[Ejemplo 51] (Referencia)

(1R*, 3R*, 4S*)-3-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-4-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxilato de metilo:



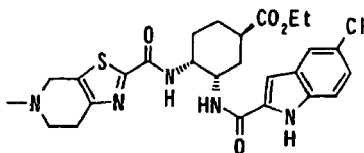
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 49, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 107 se trató con HCl en etanol y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,55–1,80 (3H, m), 1,80–2,20 (3H, m), 2,60–2,75 (1H, m) 2,92 (3H, s), 3,15–3,30 (1H, m) 3,30–3,50 (4H, m), 3,57 (3H, s), 3,55–3,70 (1H, m), 4,20–4,30 (1H, m), 4,30–4,40 (1H, m), 7,02 (1H, s), 7,17 (1H, dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,71 (1H, s) 8,20–8,35 (1H, m), 8,35–8,45 (1H, m), 11,82 (1H, a).

EM (FAB) m/z : 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 52] (Referencia)

(1R*, 3S*, 4R*)-3-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-4-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazololo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonilamino]-ciclohexanocarboxilato de etilo:

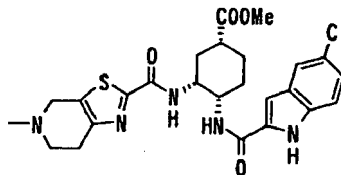


5 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 49, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 98 se trató con HCl en etanol y, a continuación, se condensó con ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico, para dar de este modo el compuesto del título.

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,82–2,30 (6H, m), 2,49 (3H, s), 2,62–2,73 (1H, m), 3,74–3,85 (2H, m), 3,85–3,93 (2H, m), 3,71 (2H, s), 4,12–4,29 (3H, m), 4,49–4,59 (1H, m), 6,89 (1H, s a), 7,21 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, s a), 7,41 (1H, s a), 7,62 (1H, s a), 9,37 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 544 (M+H) $^+$.

15 [Ejemplo 53] (Referencia)

15 Clorhidrato de (1R*, 3R*, 4S*)-4-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-3-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxilato de metilo:

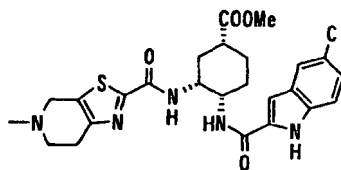


20 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 49, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 106 se trató con HCl 4-N-dioxano y, a continuación, se condensó con ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico, para dar de este modo el compuesto del título.

25 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,65–1,80 (3H, m), 1,80–2,10 (2H, m), 2,15–2,25 (1H, m), 2,55–2,70 (1H, m), 2,89 (3H, s), 3,05–3,20 (1H, m), 3,30–3,50 (4H, m), 3,55–3,65 (1H, m), 3,62 (3H, s), 4,20–4,30 (1H, m), 4,35–4,45 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 1,2 Hz), 7,23 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,73 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,15–11,38 (1H, a), 11,85 (1H, s).
EM (FAB) m/z: 530 (M+H) $^+$.

30 [Ejemplo 54] (Referencia)

(1R, 3R, 4S)-9-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-3-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxilato de metilo:

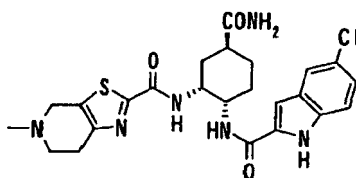


35 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 49, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 112 se trató con HCl 4-N-dioxano y, a continuación, se condensó con ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico, para dar de este modo el compuesto del título.

40 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,67–1,76 (3H, m), 1,88–1,91 (1H, m), 2,01 (1H, s a), 2,13–2,22 (1H, m), 2,52–2,67 (4H, m), 2,86 (2H, s a), 3,04 (2H, s a), 3,33–3,41 (1H, m), 3,61 (3H, s), 4,22–4,36 (3H, m), 7,17–7,22 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,72 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,80 (1H, s).
EM (FAB) m/z: 530 (M+H) $^+$.

45 [Ejemplo 55] (Referencia)

N-((1R*, 2S*, 5S*)-5-(aminocarbonil)-2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



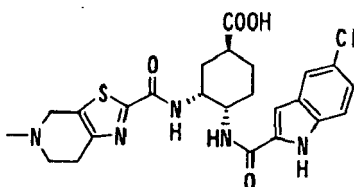
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 49, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 113 se trató con HCl 4 N-dioxano y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,78–2,40 (7H, m), 2,53 (3H, s), 2,80–2,89 (1H, m), 2,91–3,00 (1H, m), 3,68–3,76 (2H, m), 4,08–4,19 (1H, m), 4,54–4,65 (1H, m), 6,80 (1H, s a), 7,21 (1H, dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,38–7,43 (1H, m), 7,49–7,55 (1H, m) 7,63 (1H, s a), 9,14 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 515 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 56] (Referencia)

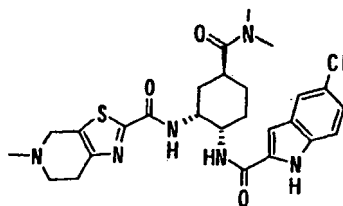
Ácido (1R*, 3S*, 4R*)-4-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-3-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico:



El compuesto (916 mg) que se obtiene en el ejemplo 49 se suspendió en una mezcla de etanol (10 ml) y tetrahidrofurano (8 ml), e hidróxido de sodio acuoso 1 N (3,3 ml) se añadió a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 12 horas a la misma temperatura. Después de la adición de HCl 1 N en etanol (3,3 ml), el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se lavó con agua y dietil éter para dar el compuesto del título (712 mg).

[Ejemplo 57] (Referencia)

Clorhidrato de N-{(1R*,2S*, 5S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



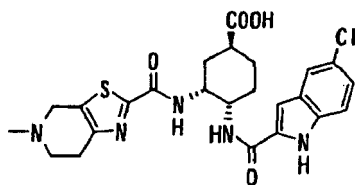
Trietilamina (0,25 ml), clorhidrato de dimetilamina (133 mg), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (53 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (75 mg) se añadieron a una suspensión de cloroformo (10 ml) del compuesto (168 mg) que se obtiene en el ejemplo 56, y la mezcla se agitó durante 72 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 93:7). Los sólidos incoloros que se obtienen de este modo (135 mg) se suspendieron en etanol (5 ml) y, a continuación, HCl 1 N en etanol (0,5 ml) se añadió. La mezcla se agitó durante 2 horas, y el disolvente se eliminó por destilación para dar el compuesto del título (112 mg).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,42–2,07 (6H, m), 2,73–3,70 (10H, m), 2,88 (3H, s), 2,97 (3H, s), 4,03–4,20 (1H, m), 4,51–4,67 (1H, m), 7,04 (1H, s a), 7,16 (1H, a, $J = 8,8$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,68 (1H, s a), 8,32–8,47 (2H, m), 10,76 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 543 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 58] (Referencia)

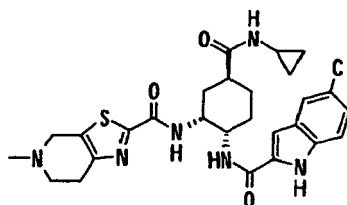
Ácido (1S, 3R, 4S)-4-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-3-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico:



5 El compuesto (1,6 g) que se obtiene en el ejemplo 50 se suspendió en una mezcla de etanol (20 ml) y tetrahidrofurano (15 ml), e hidróxido de sodio acuoso 1 N (5,9 ml) se añadió a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 12 horas a la misma temperatura. Después de la adición de ácido clorhídrico 1 N (5,9 ml), el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se lavó con agua y dietil éter para dar el compuesto del título (1,19 g). p. f. 234–236 °C.
 $[\alpha]_D^{-57}$ (C = 1,0, metanol).

10 [Ejemplo 59] (Referencia)

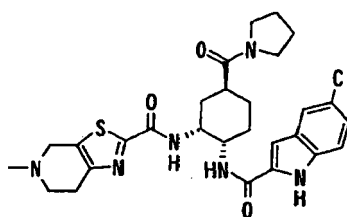
Clorhidrato de N-[(1R, 2S, 5S)-2-[[[(5-cloroindol-2-il)-carbonyl]-amino]-5-[(ciclopropilamino)-carbonyl]-ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



15 El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 58 y ciclopropilamina de una forma similar a la del ejemplo 57.
 20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,32–0,40 (2H, m), 0,53–0,63 (2H, m), 1,50–2,10 (6H, m), 2,25–2,40 (1H, m), 2,45–2,70 (2H, m), 2,91 (3H, s), 3,05–3,80 (3H, m), 4,05–4,17 (1H, m), 4,30–4,55 (2H, m), 4,55–4,80 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,86 (1H, a, J = 3,4 Hz), 8,06 (1H, s a), 8,40 (1H, a, J = 7,6 Hz), 11,20–11,60 (1H, a) 11,79 (1H, s).
 EM (FAB) m/z: 555 (M+H) $^+$.

25 [Ejemplo 60] (Referencia)

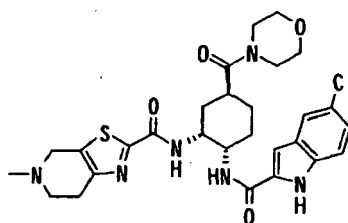
Clorhidrato de N-[(1R, 2S, 5S)-2-[[[(5-cloroindol-2-il)-carbonyl]-amino]-5-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)-ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



30 El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 58 y pirrolidina de una forma similar a la del ejemplo 57.
 35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,45–2,10 (10H, m), 2,75–2,90 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,10–3,70 (H, m), 4,05–4,20 (1H, m), 4,25–4,80 (3H, m), 7,05 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 (1H, s), 8,32 (1H, a, J = 7,6 Hz), 8,38 (1H, a, J = 7,1 Hz), 11,22 (1H, s a), 11,78 (1H, s).
 EM (FAB) m/z: 569 (M+H) $^+$.

40 [Ejemplo 61] (Referencia)

Clorhidrato de N-[(1R*, 2S*, 5S*)-2-[[[(5-cloroindol-2-il)-carbonyl]-amino]-5-(4-morfolinilcarbonyl)-ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



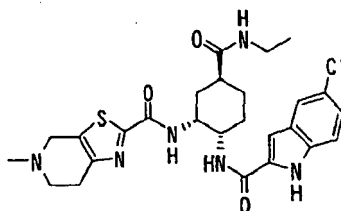
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 56 y morfolina de una forma similar a la del ejemplo 57.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40–2,05 (6H, m), 2,75–3,70 (18H, m), 4,02–4,17 (1H, m), 4,55–4,69 (1H, m), 7,05 (1H, s a), 7,17 (1H, a, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, s a), 8,35 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,40 (1H, d, J = 7,6 Hz), 10,79 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 585 (M+H) $^+$.

10 [Ejemplo 62] (Referencia)

Clorhidrato de N-{(1R, 2S, 5S)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino}-5-[(etilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



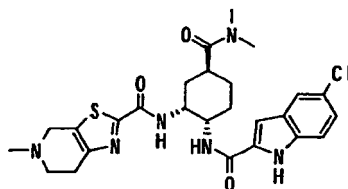
15 El compuesto (150 mg) que se obtiene en el ejemplo 58 se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml) y, a continuación, clorhidrato de N-etilamina (119 mg), 1-hidroxi-benzotriazol monohidratado (79 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (112 mg) y trietilamina (326 μl) se añadieron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió al residuo, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 47:3). El sólido que se obtiene de este modo se disolvió en cloruro de metileno y, a continuación, HCl 1 N en etanol (171 μl) se añadió. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y metanol y dietil éter se añadieron al residuo para recoger el precipitado formado por filtración para dar el compuesto del título (74 mg).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,99 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,57–2,02 (6H, m), 2,33–2,38 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,01–3,08 (2H, m), 3,17–3,20 (2H, s), 3,45–3,70 (2H, m), 4,10–4,17 (1H, m), 4,40–4,69 (3H, m), 7,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,78–7,81 (1H, m), 8,08–8,12 (1H, m), 8,40 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,23 (1H, s a), 11,79 (1H, s a).

30 EM (FAB) m/z: 543 (M+H) $^+$.

35 [Ejemplo 63] (Referencia)

Clorhidrato de N-{(1R, 2S, 5S)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino}-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



40 El compuesto (900 mg) que se obtiene en el ejemplo 58 se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml) y, a continuación, clorhidrato de dimetilamina (304 mg), 1-hidroxi-benzotriazol monohidratado (262 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (369 mg) y diisopropiletilamina (1,83 ml) se añadieron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió al residuo, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación

45

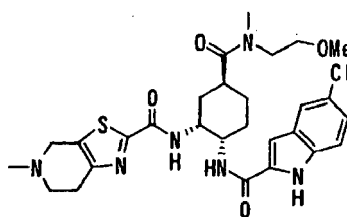
a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 47:3). Los sólidos blancos que se obtienen de este modo se disolvieron en cloruro de metileno y, a continuación, HCl 1 N en etanol (1,49 ml) se añadió. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y metanol y dietil éter se añadieron al residuo para recoger el precipitado formado por filtración para dar el compuesto del título (777 mg).

$[\alpha]_D = -53,9^\circ$ (18 °C, c = 0,505, metanol).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,45–1,60 (1H, m), 1,70–1,85 (3H, m), 1,90–2,05 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,95–3,10 (1H, m), 2,97 (3H, s), 3,10–3,75 (4H, m), 4,05–4,15 (1H, m), 4,35–4,75 (3H, m), 7,05 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,67 (1H, s), 8,30–8,45 (2H, m), 11,63 (1H, a), 11,78 (1H, s) EM (FAB) m/z: 543 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 64] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-((5-cloroindol-2-il)-carbonil)-amino)-5-((2-metoxietil)-(metil)amino)carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



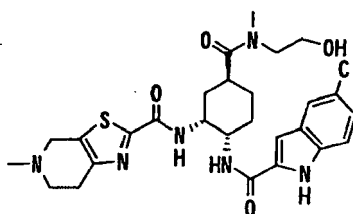
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 58 de una forma similar a la del ejemplo 57.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,50–1,99 (6H, m), 2,80, 3,01 (3H, cada uno s), 2,91 (3H, s), 3,03 (1H, s a), 3,16 (2H, s), 3,23 (3H, s), 3,35–3,67 (6H, m), 4,09–4,16 (1H, m), 4,43–4,67 (3H, m), 7,04–7,06 (1H, m), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s a), 8,29–8,41 (2H, m), 11,59 (1H, s a), 11,80 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 587 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 65] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-((5-cloroindol-2-il)-carbonil)-amino)-5-((2-hidroxietil)-(metil)amino)carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



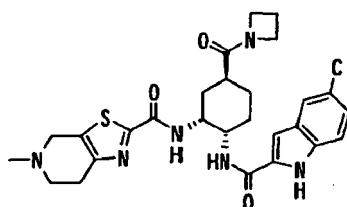
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 58 de una forma similar a la del ejemplo 57.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,50–1,55 (1H, m), 1,74–1,84 (3H, m), 1,94–1,97 (2H, m), 2,67, 3,02 (3H, cada uno s), 2,91 (3H, s), 3,10–3,68 (9H, m), 4,11–4,13 (1H, m), 4,43–4,66 (4H, m), 7,05 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 8,7, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,68 (1H, s), 8,34–8,40 (2H, m), 11,47 (1H, s a), 11,79 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 573 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 66] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-5-(1-azetidilcarbonil)-2-((5-cloroindol-2-il)-carbonil)-amino)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



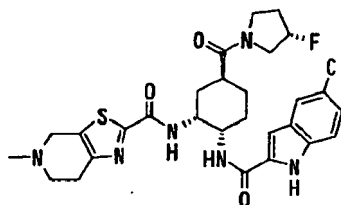
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 58 y clorhidrato de azetidina de una forma similar a la del ejemplo 57.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,47–1,55 (1H, m), 1,65–1,82 (3H, m), 1,88–2,01 (2H, m), 2,16 (2H, quint., J = 7,6 Hz), 3,17–3,67 (5H, m), 3,82 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,02–4,14 (3H, m), 4,43–4,67 (3H, m), 7,06 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,7, 1,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 (1H, s a), 8,31 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,6 Hz), 11,41 (1H, s a), 11,80 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 555 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 67] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino)-5-[[3(S)-3-fluoropirrolidinil]carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



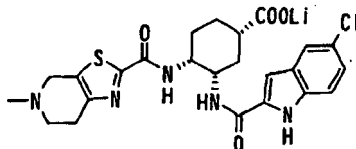
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 58 y (S)-3-fluoropirrolidina (Synlett., 1995, pág. 55) de una forma similar a la del ejemplo 57.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,23–3,77 (22H, m), 4,11–4,16 (1H, m), 4,58–4,51 (1H, m), 5,23–5,42 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,68 (1H, s), 8,39–8,37 (2H, m), 11,78 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 587 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 68] (Referencia)

(1R*, 3R*, 4S*)-3-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino)-9-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,9-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxilato de litio:

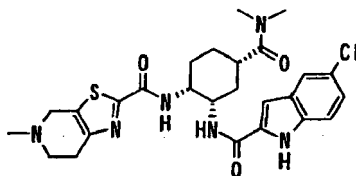


El compuesto (1,20 g) que se obtiene en el ejemplo 51 se disolvió en tetrahidrofurano (32 ml), e hidróxido de litio (60,8 mg) y agua (4 ml) se añadieron sucesivamente con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar el compuesto del título (1,12 g).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,55–1,70 (2H, m), 1,70–2,05 (4H, m), 2,10–2,20 (1H, m), 2,25–2,40 (4H, m), 2,50–2,80 (4H, m), 3,45–3,65 (3H, m), 4,10–4,30 (2H, m), 7,00–7,20 (2H, m), 7,50–7,65 (2H, m).

[Ejemplo 69] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R*, 2S*, 4S*)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



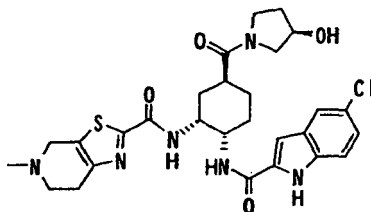
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 68 y clorhidrato de dimetilamina de una forma similar a la del ejemplo 57.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40–1,60 (2H, m), 1,65–1,80 (2H, m), 1,95–2,10 (2H, m), 2,84 (3H, s), 2,90–3,05 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,15–3,75 (4H, m), 4,25–4,75 (4H, m), 7,02 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,05 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,63 (1H, d, J = 7,7 Hz), 11,20 (1H, a), 11,79 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 543 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 70] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-[[[3R]-3-hidroxipirrolidinil]carbonil]-ciclohexil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



1) El compuesto (1,18 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 58 se disolvió en metanol (12 ml), ácido clorhídrico 1 N (240 μ l) e hidróxido de paladio (221 mg) se añadieron, e hidrógeno se introdujo para llevar a cabo la reducción catalítica con presión normal a temperatura ambiente durante 4,5 horas. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró hasta su solidificación a presión reducida para dar clorhidrato de (3R)-3-[[[terc-butil(difenil)silil]oxi]pirrolidina en bruto (984 mg). El producto que se obtiene de este modo (249 mg), el producto (295 mg) que se obtiene en el ejemplo 58, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (126 mg) y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (87 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 ml). Diisopropiletilamina (450 μ l) se añadió gota a gota a la disolución con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 3:97) para dar N-((1R, 2S, 5S)-5-[[[3R]-3-[[[terc-butil(difenil)silil]oxi]pirrolidinil]-carbonil]-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida (248 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,06 (9H, s), 1,50-1,60 (1H, m), 1,75-2,10 (5H, m), 2,20-2,50 (2H, m), 2,54 (3H, d, J = 2,8 Hz), 2,60-3,00 (5H, m), 3,30-3,80 (6H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 4,40-4,70 (2H, m), 6,85 (1H, s), 7,15-7,25 (1H, m), 7,30-7,50 (8H, m), 7,60-7,70 (5H, m), 7,90-8,00 (1H, m), 9,38 (1H, s) EM (FAB) m/z: 823 (M+H) $^+$.

2) El producto anterior (240 mg) se disolvió en piridina (10 ml), y fluoruro de hidrógeno-piridina (3,0 ml) se añadió gota a gota con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a 0 $^\circ\text{C}$ durante 4,5 horas. Acetato de etilo (80 ml) se añadió a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo para su dilución. La mezcla de reacción diluida se vertió en hielo. Después de que se añadiera hidrogenocarbonato de sodio a esta disolución para hacer la mezcla alcalina, se llevó a cabo un reparto de líquidos. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:19 \rightarrow 1:9). El producto purificado en bruto resultante se disolvió en cloruro de metileno y metanol y, a continuación, HCl 1 N en etanol (225 μ l) se añadió para secar el mismo una vez. Metanol y dietil éter se añadieron al residuo para su solidificación para dar el compuesto del título (114 mg).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,50-1,60 (1H, m), 1,70-2,10 (6H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,10-3,80 (8H, m), 4,10-5,10 (6H, m), 7,05 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 1,7 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, s), 8,30-8,45 (2H, m), 11,10-11,40 (1H, m), 11,78 (1H, s). EM (FAB) m/z: 585 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 71] (Referencia)

N-((1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5,5-dimetoxi-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida o N-((1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-4,4-dimetoxi-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 118 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 de una forma similar a la del ejemplo 2.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,11-2,15 (1H, m), 2,21-2,25 (1H, m), 2,41-2,43 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,70-2,75 (1H, m), 2,81-2,88 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,49 (1H, s), 3,58 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,71 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,87-3,93 (1H, m), 4,26-4,29 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,62 (1H, s), 9,21 (1H, s).

[Ejemplo 72] (Referencia)

N-((1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-oxociclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida o N-((1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-4-oxociclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

El compuesto (100 mg) que se obtiene en el ejemplo 71 se disolvió en cloroformo (2 ml), y ácido trifluoroacético (0,5 ml) y agua (0,5 ml) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 19:1). Los sólidos blancos que se obtienen de este modo se disolvieron en metanol (4 ml) y, a continuación, HCl 1 N en etanol (0,38 ml) se añadió. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar el compuesto del título (35 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,83–1,90 (1H, m), 2,08–2,10 (1H, m), 2,28–2,32 (1H, m), 2,50–2,59 (1H, m), 2,87 (3H, s), 2,96 (1H, t, J = 13,0 Hz), 3,06–3,10 (2H, m), 3,33–3,36 (3H, m), 4,02–4,04 (2H, m), 4,55–4,57 (2H, m), 7,03 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,75 (1H, s).

[Ejemplo 73] (Referencia)

N-[(1R*, 2S*)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-(hidroxiimino)-ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida o N-[(1R*, 2S*)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-4-(hidroxiimino)-ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

El compuesto (133 mg) que se obtiene en el ejemplo 72 se disolvió en una mezcla de piridina (8 ml) y metanol (8 ml), y clorhidrato de hidroxilamina (30 mg) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró, y se añadió agua al residuo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 97:3 \rightarrow 17:3) para dar el compuesto del título (131 mg).

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,43–1,86 (3H, m), 1,98–2,03 (1H, m), 2,26–2,30 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,47–2,51 (1H, m), 2,67–2,71 (1H, m), 2,78–2,86 (3H, m), 3,86–3,43 (2H, m), 4,16–4,24 (2H, m), 6,85 (1H, s), 7,13–7,16 (1H, m), 7,20–7,24 (1H, m), 7,46, 7,50 (total 1H, s), 7,56–7,64 (2H, m), 9,59, 9,62 (total 1H, s)

[Ejemplo 74] (Referencia)

N-((7R*, 8S*)-8-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida o N-((7R*, 8S*)-7-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino)-1,4-dioxaspiro-[4.5]dec-8-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 120 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 de una forma similar a la del ejemplo 2.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,69–1,87 (6H, m), 2,14–2,17 (1H, m), 2,30–2,32 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,70–2,75 (1H, m), 2,81–2,89 (2H, m), 3,58 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,72 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,89–3,91 (1H, m), 3,99 (4H, s), 4,37–4,40 (1H, m), 6,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,15 (1H, s).

[Ejemplo 75] (Referencia)

N-[(1R*, 2S*)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-(metoxiimino)-ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida o N-[(1R*, 2S*)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-4-(metoxiimino)-ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

1) El compuesto (2,21 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 124 se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), y ácido trifluoroacético (6 ml) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró, se secó con una bomba de vacío y, a continuación, se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml) y, a continuación, ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico (500 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (593 mg), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (473 mg), y N-metilmorfolina (2,8 ml) se añadieron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Además, ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico (242 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (237 mg), y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (189 mg) se añadieron, seguido de agitación durante 4 horas. Hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y con una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano. Las capas orgánicas resultantes se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 97:3 \rightarrow 4:1) para dar N-[(1R*, 2S*)-2-amino-5-(metoxiimino)-ciclohexil]-5-cloroindolo-2-carboxamida (368 mg) y N-[(1R*, 2S*)-2-amino-4-(metoxiimino)-ciclohexil]-5-cloroindolo-2-carboxamida (300 mg).

2) El compuesto del título (mezcla de isómeros syn y anti en los términos del grupo metoxiimino) se obtuvo a partir de una de la N-[(1R*, 2S*)-2-amino-5-(metoxiimino)-ciclohexil]-5-cloroindolo-2-carboxamida y la N-[(1R*, 2S*)-2-amino-4-(metoxiimino)-ciclohexil]-5-cloroindolo-2-carboxamida que se obtienen

anteriormente y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 de una forma similar a la del ejemplo 2.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,84–2,00 (3H, m), 2,26–2,56 (3H, m), 2,46 (3H, s), 2,80–2,83 (4H, m), 3,57 (1H, c, J = 15,4 Hz), 3,70 (1H, c, J = 15,4 Hz), 3,84, 3,85 (total 3H, s), 4,08–4,14 (1H, m), 4,26–4,30 (1H, m), 6,84 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46–7,48 (2H, m), 7,56 (1H, m), 9,42, 9,55 (total 1H, s).

[Ejemplo 76] (Referencia)

10 N-((1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-5-hidroxi-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida (Estereoisómero A) o N-((1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-4-hidroxi-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida (Estereoisómero A):

1) De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 49, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 113 se trató con HCl 4 N-dioxano y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, para dar de este modo el compuesto del título.

2) De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, N-((1R*, 2S*)-5-[[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-carboxamida (Estereoisómero A) o N-((1R*, 2S*)-4-[[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-carboxamida (Estereoisómero A) se obtuvo a partir del producto anterior y el producto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,06 (9H, s), 1,55–1,61 (1H, m), 1,85–1,90 (1H, m), 2,18–2,25 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,51 (2H, d, J = 7,6 Hz), 2,68–2,76 (1H, m), 3,56 (1H, s), 3,57 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,72 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,71–3,81 (1H, m), 3,88–3,95 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,37–7,44 (7H, m), 7,59 (1H, s), 7,65–7,68 (6H, m), 9,30 (1H, s).

3) De una forma similar a la que se emplea en las etapas 3) del ejemplo 28, el compuesto del título se obtuvo a partir del producto de reacción anterior.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,25–1,30 (2H, m), 1,45–1,64 (2H, m), 1,86 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,98–2,03 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,66–2,73 (2H, m), 2,75–2,79 (2H, m), 3,54 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,62 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,96–4,02 (2H, m), 4,78 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,00 (1H, s), 7,14 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,54 (1H, d, J = 7,8 Hz), 11,69 (1H, s).

[Ejemplo 77] (Referencia)

N-((1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-5-hidroxi-5-metilciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida (Estereoisómero A1) o N-((1R*, 2S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida (Estereoisómero A2):

De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 se hizo reaccionar con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 128, para dar de este modo el compuesto del título.

Estereoisómero A1:

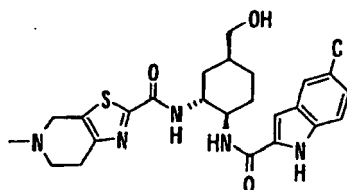
RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,24 (3H, s), 1,33–1,82 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,67–3,64 (8H, m), 4,02–4,10 (2H, m), 4,67 (1H, s a), 7,02 (1H, s), 7,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,21–8,26 (1H, m), 8,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,73 (1H, s a) EM (FAB) m/z: 502 (M+H)⁺.

Estereoisómero A2:

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,25 (3H, s), 1,33–1,79 (4H, m), 2,33 (3H, s), 2,65–3,63 (8H, m), 3,88–3,94 (1H, m), 4,20–4,25 (1H, m), 4,59 (1H, a), 7,01 (1H, s), 7,13 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,67 (1H, s), 8,29 (1H, a), 8,43 (1H, d, J = 9,3 Hz), 11,67 (1H, a) EM (FAB) m/z: 502 (M+H)⁺.

[Ejemplo 78] (Referencia)

N-[(1R*, 2R*, 5S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-5-(hidroximetil)-ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 49, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia

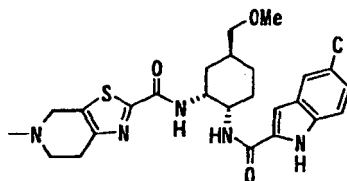
129 se trató con HCl en etanol y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,42–1,90 (5H, m), 2,07–2,26 (3H, m), 2,46 (3H, s), 2,67–2,95 (4H, m), 3,55–3,80 (4H, m), 3,80–3,95 (1H, m), 4,13–4,25 (1H, m), 6,84 (1H, s a), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,23–7,35 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,58 (1H, s a), 9,29 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 502 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 79] (Referencia)

- 10 N-((1R*, 2S*, 5S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-(metoximetil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

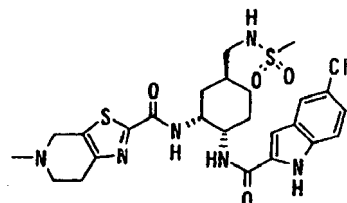


- 15 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 49, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 135 se trató con HCl en etanol y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,20–1,38 (1H, m), 1,50–1,67 (2H, m), 1,88–2,03 (2H, m), 2,03–2,14 (1H, m), 2,21–2,32 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,75–2,95 (2H, m), 3,20–3,35 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,73 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,76 (1H, d, J = 16,0 Hz), 4,04–4,13 (1H, m), 4,53–4,62 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,49 (1H, s a).

[Ejemplo 80] (Referencia)

- 25 N-((1R*, 2S*, 5S*)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-[[[metilsulfonyl]amino]metil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



- 30 1) El compuesto (437 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 137 se disolvió en etanol (5 ml), y HCl 4 N-dioxano (5 ml) se añadió a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 13 horas. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml) y, a continuación, trietilamina (0,7 ml), el compuesto (300 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (162 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (230 mg) se añadieron. La mezcla se agitó durante 13 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica resultante se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 97:3) para dar N-((1R*, 2S*, 5S*)-5-(azidometil)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida (330 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,15–2,08 (7H, m), 2,33 (3H, s), 2,34–2,95 (6H, m), 3,64 (2H, s), 4,05–4,17 (1H, m), 4,36–4,47 (1H, m), 7,02 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,02 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,44 (1H, d, J = 7,6 Hz), 11,8 (1H, s).

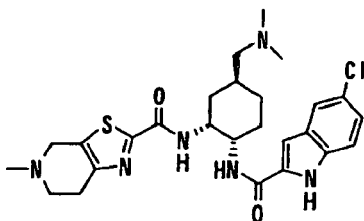
- 45 2) El compuesto (300 mg) que se obtiene mediante la reacción anterior se disolvió en etanol (8 ml), y una cantidad catalítica de paladio al 10 % sobre carbono se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 168 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La materia insoluble se filtró, y el disolvente se eliminó por destilación. La N-((1R*, 2S*, 5S*)-5-(aminometil)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida en bruto que se obtiene de este modo (150 mg) se disolvió en cloroformo (6 ml), y trietilamina (0,2 ml) y cloruro de metanosulfonylo (0,035 ml) se añadieron con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 13 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se añadió agua al residuo, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica resultante se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a

presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 24:1) para dar el compuesto del título (56 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,18–1,34 (2H, m), 1,50–1,75 (4H, m), 1,90–2,30 (4H, m), 2,53 (3H, s), 2,78–2,90 (2H, m), 2,90–3,05 (6H, m), 3,20–3,30 (1H, m), 3,68–3,81 (2H, m), 3,98–4,08 (1H, m), 4,54–4,62 (1H, m), 6,10–6,19 (1H, m), 6,86 (1H, s), 7,19 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 9,89 (1H, s).
EM (ESI) m/z : 579 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 81] (Referencia)

Trifluoroacetato de N -{[(1 R^* , 2 S^* , 5 S^*)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-[(dimetilamino)metil]-ciclohexil}-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

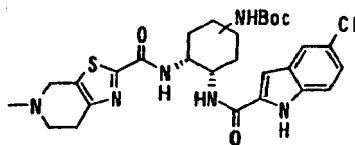


El compuesto del título se obtuvo a partir de la amina que se obtiene en la etapa 2) del ejemplo 80 de una forma similar a la del ejemplo 24.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,15–2,22 (7H, m), 2,40–2,65 (2H, m), 2,68–2,85 (6H, m), 2,92–3,08 (5H, m), 3,10–3,18 (2H, m), 4,08–4,20 (1H, m), 4,35–4,51 (2H, m), 7,04 (1H, s), 7,14–7,20 (1H, m), 7,41 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,67 (1H, s), 8,25–8,42 (2H, m), 9,11 (1H, s a), 9,89 (1H, s).
EM (ESI) m/z : 529 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 82] (Referencia)

(3 R^* , 4 S^*)-4-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-3-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexilcarbamato de terc-butilo (Isómero B) y (3 R^* , 4 S^*)-3-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-4-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexilcarbamato de terc-butilo (Isómero B):



El compuesto (Estereoisómero B) (1,79 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 140 se disolvió en tetrahidrofurano (36 ml), y paladio al 10 % sobre carbono (0,40 g) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de que el catalizador se retirara por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N -dimetilformamida (36 ml) y, a continuación, 5-cloroindolo-2-carboxilato de p -nitrofenilo (2,02 g) se añadió, seguido de agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y acetato de etilo y agua se añadieron al residuo para recoger la materia insoluble por filtración. El producto se lavó con acetato de etilo para dar (3 R^* , 4 S^*)-3-amino-4-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexilcarbamato de terc-butilo en bruto (o (3 R^* , 4 S^*)-4-amino-3-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexilcarbamato) (Isómero B1) (1,49 g). La capa orgánica del filtrado se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 30:1 \rightarrow 10:1) para dar (3 R^* , 4 S^*)-4-amino-3-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexilcarbamato de terc-butilo (o (3 R^* , 4 S^*)-3-amino-4-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexilcarbamato de terc-butilo) (Isómero B2) (0,37 g). Uno de los compuestos del título se obtuvo a partir del Isómero B1 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 de una forma similar a la del ejemplo 2.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,25–1,50 (1H, m), 1,37 (9H, s), 1,50–1,65 (1H, m), 1,75–2,20 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,70–3,00 (4H, m), 3,60–3,80 (3H, m), 4,13 (1H, s a), 4,43 (1H, s a), 6,92 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,05 (1H, s), 7,17 (1H, dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,69 (1H, s), 8,15 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 11,78 (1H, s).
EM (FAB) m/z : 587 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

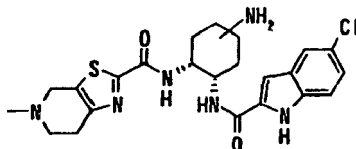
El otro compuesto del título se obtuvo a partir del Isómero B2 de la misma forma.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,15–1,30 (1H, m), 1,35 (9H, s), 1,45–1,60 (1H, m), 1,65–1,75 (1H, m), 1,85–1,95 (1H, m), 2,05–2,20 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,65–2,85 (4H, m), 3,55–3,70 (3H, m), 4,05–4,14 (1H, m), 4,40 (1H, s a), 6,80 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,15–7,25 (2H, m), 7,43 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 8,51

(1H, d, J = 8,8 Hz), 11,82 (1H, s).
EM (FAB) m/z: 587 (M+H)⁺.

[Ejemplo 83] (Referencia)

N-((1R*, 2S*)-5-amino-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino)-ciclohexil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida (o clorhidrato de N-((1R*, 2S*)-4-amino-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida) (Estereoisómero B):



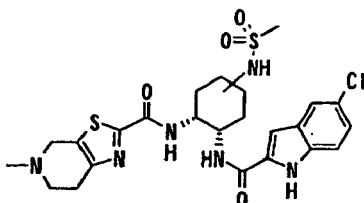
El compuesto (Estereoisómero B) (1,11 g) sintetizado a partir del Isómero B1 en el ejemplo 82 se suspendió en cloruro de metileno (20 ml), y HCl en etanol (20 ml) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por filtración en gel (Sephadex LH-20, metanol) para dar el compuesto del título (1,05 g).

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,55–1,65 (1H, m), 1,75–1,90 (2H, m), 1,95–2,20 (2H, m), 2,20–2,40 (1H, m), 2,90 (3H, s), 3,10–3,20 (1H, m), 3,20–3,50 (3H, m), 3,65–3,75 (1H, m), 4,10–4,20 (1H, m), 4,35–4,50 (1H, m), 4,55–4,65 (1H, m), 4,65–4,75 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,05–8,30 (3H, a), 8,40–8,50 (2H, m), 11,70–11,90 (2H, m).

EM (FAB) m/z: 487 (M+H)⁺.

[Ejemplo 84] (Referencia)

N-((1R*, 2S*)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino)-5-[(metilsulfonil)amino]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida o N-((1R*, 2S*)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino)-4-[(metilsulfonil)amino]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida (Estereoisómero B):



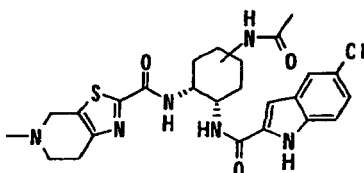
El compuesto (0,20 g) que se obtiene en el ejemplo 83 se suspendió en cloruro de metileno (7 ml), y trietilamina (0,16 ml) y cloruro de metanosulfonilo (28 μl) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de que la mezcla de reacción se diluyera con cloruro de metileno, ésta se lavó con hidróxido de sodio acuoso y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 30:1 → 15:1) para dar el compuesto del título (67,9 mg).

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–1,55 (1H, m), 1,65–1,85 (2H, m), 1,90–2,05 (2H, m), 2,15–2,25 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,75–2,95 (4H, m), 2,92 (3H, s), 3,55–3,80 (3H, m), 4,10–4,20 (1H, m), 4,45–4,55 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,15–7,20 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,77 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 565 (M+H)⁺.

[Ejemplo 85] (Referencia)

N-((1R*, 2S*)-5-(acetilamino)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida o N-((1R*, 2S*)-4-(acetilamino)-2-[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida (Estereoisómero B):



El compuesto (Estereoisómero B) (0,20 g) que se obtiene en el ejemplo 83 se suspendió en cloruro de metileno (7

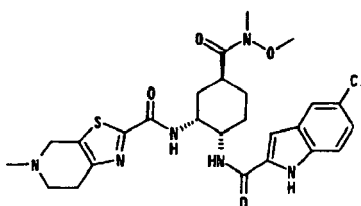
ml), y trietilamina (0,16 ml) y anhídrido acético (34 μ l) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Cloruro de metileno e hidróxido de sodio acuoso se añadieron a la mezcla de reacción para separar la materia insoluble por filtración. La capa orgánica del filtrado se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente a continuación se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 15:1 \rightarrow 10:1) para dar el compuesto del título (0,12 g).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,35–1,50 (1H, m), 1,55–1,70 (1H, m), 1,80 (3H, s), 1,80–2,05 (3H, m), 2,05–2,20 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,80–3,00 (4H, m), 3,75–4,00 (3H, m), 4,15–4,30 (1H, m), 4,45–4,55 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 1,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,31 (1H, d, J = 7,3 Hz), 11,77 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 528 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 86] (Referencia)

- 15 Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-[[metoxi(metil)amino]carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

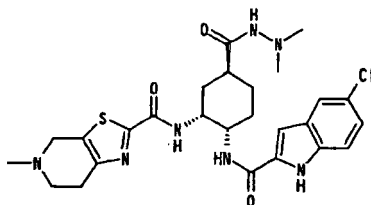


- 20 El compuesto (250 mg) que se obtiene en el ejemplo 58 se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml), y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (142 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (111 mg), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (89 mg), y N-metilmorfolina (213 ml) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 19 horas. Después de que la mezcla de reacción se concentrara, una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica resultante se lavara con salmuera saturada y se secase sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 47:3 \rightarrow 23:2) para dar un sólido amorfo incoloro (179 mg). Este producto se disolvió en metanol-tetrahidrofurano, y HCl 1 N en etanol (960 ml) se añadió para dar el compuesto del título.

- 30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,57–1,91 (4H, m), 1,96–2,00 (1H, m), 2,10–2,21 (1H, m), 2,92 (3H, s), 2,93–3,03 (2H, m), 3,08 (3H, s), 3,10–3,28 (2H, m), 4,16–4,19 (1H, m), 4,50–4,52 (1H, m), 4,69 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 7,8 Hz), 11,81 (1H, s a). EM (ESI) m/z: 559 (M+H) $^+$.

- 35 [Ejemplo 87] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-[[2,2-dimetilhidrazino]-carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

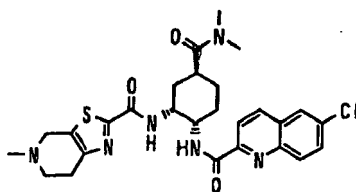


- 40 El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 58 y N,N-dimetilhidrazina de una forma similar a la del ejemplo 57.

- 45 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,49–1,54 (1H, m), 1,76–1,81 (2H, m), 1,89–1,93 (2H, m), 2,07–2,17 (1H, m), 2,33–3,60 (14H, m), 4,15–4,19 (1H, m), 4,40–4,47 (2H, m), 4,70–4,72 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,70 (1H, s), 8,17–8,22 (1H, m), 8,41–8,43 (1H, m), 11,80 (1H, s a). EM (ESI) m/z: 558 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 88] (Referencia)

- 50 Clorhidrato de 6-cloro-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)-2-quinolinacarboxamida:



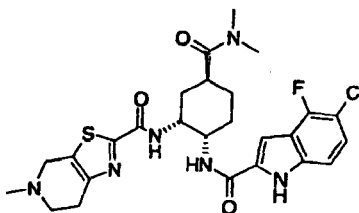
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 49, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 145 se trató con HCl en etanol y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,45–1,60 (1H, m), 1,75–1,90 (3H, m), 1,90–2,00 (1H, m), 2,00–2,20 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,10–3,30 (5H, m), 3,56 (1H, a), 4,10–4,20 (1H, m), 4,40–4,70 (2H, m), 7,88 (2H, s), 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,22 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,72 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,89 (1H, d, J = 8,3 Hz).

EM (FAB) m/z: 555 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 89] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-((5-cloro-4-fluoroindol-2-il)-carbonil)-amino)-5-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



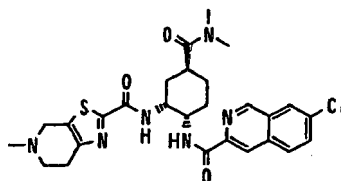
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 91, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 274. El compuesto que se obtiene de este modo se trató con HCl 4 N-dioxano, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,24–1,98 (6H, m), 2,33–3,33 (6H, m), 2,81 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,99 (3H, s), 4,12 (1H, s a), 4,30–4,70 (1H, m), 4,60 (1H, s a), 7,21 (1H, s), 7,27 (2H, s a), 8,37 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,43 (1H, d, J = 7,6 Hz), 12,11 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 561 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 90] (Referencia)

Clorhidrato de 7-cloro-N-((1S, 2R, 4S)-4-((dimetilamino)-carbonil)-2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil)-amino)-ciclohexil)isoquinolina-3-carboxamida:



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 49, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 146 se trató con HCl en etanol y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, para dar de este modo el compuesto del título.

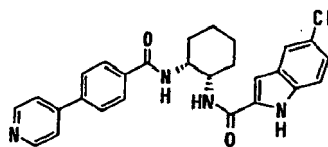
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,45–1,65 (1H, m), 1,70–1,85 (3H, m), 1,95–2,10 (1H, m), 2,10–2,20 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,95–3,10 (1H, m), 3,10–3,40 (3H, m), 3,70–3,80 (1H, m), 4,20–4,30 (1H, m), 4,40–4,60 (2H, m), 4,65–4,80 (1H, m), 7,83–7,93 (1H, m), 8,26 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,38 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,85–9,00 (2H, m), 9,30–9,40 (1H, m).

EM (FAB) m/z: 555 (M+H) $^+$.

EM (FAB) m/z: 501 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 91] (Referencia)

Clorhidrato de 5-cloro-N-((1R*, 2S*)-2-([4-(piridin-4-il)]benzoil)-amino)-ciclohexil)-indolo-2-carboxamida:



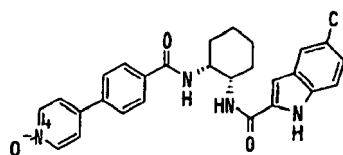
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 71 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 237, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 2.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40–1,52 (2H, m), 1,60–1,80 (4H, m), 1,96–2,10 (2H, m), 4,24–4,39 (2H, m), 7,15 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,21 (1H, s), 7,40 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,06 (4H, s), 8,18 (1H, $J = 7,3$ Hz), 8,34–8,42 (3H, m), 8,94 (2H, d, $J = 6,9$ Hz) 11,91 (1H, s).

EM (FAB) m/z : 473 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 92] (Referencia)

4-(4-(((1R*, 2S*)-2-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-amino)-ciclohexil)amino)carbonil}fenil}piridina N-óxido:



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 71 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 240, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 2.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40–1,52 (2H, m), 1,60–1,80 (4H, m), 1,88–2,00 (2H, m), 4,21–4,36 (2H, m), 7,12–7,18 (2H, m), 7,41 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,80–7,87 (4H, m), 7,91 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,27 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 11,79 (1H, s).

EM (FAB) m/z : 489 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 93] (Referencia)

Clorhidrato de 5-cloro-N-((1R*, 2S*)-2[[4-(piridin-2-il)-benzoil]-amino]-ciclohexil)-indolo-2-carboxamida:



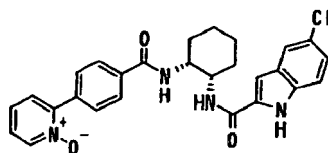
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 71 y ácido 4-(2-piridil)-benzoico (la solicitud de patente de Japón abierta a inspección pública (kokai) con n.º 2000-119253), de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 2.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,39–1,51 (2H, m), 1,60–1,80 (4H, m), 1,89–2,00 (2H, m), 4,24–4,38 (2H, m), 7,12–7,16 (2H, m), 7,36–7,39 (1H, m), 7,42 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,87–7,90 (1H, m), 7,92 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,98–8,11 (3H, m), 8,15 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,69 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 11,80 (1H, s).

EM (FAB) m/z : 473 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 94] (Referencia)

2-(4-(((1R*, 2S*)-2-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)amino)carbonil}fenil}piridina N-óxido:



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 71 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 241, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 2.

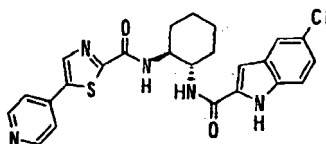
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,39–1,51 (2H, m), 1,60–1,79 (4H, m), 1,89–2,00 (2H, m), 4,23–4,37 (2H, m), 7,12–7,17

(2H, m), 7,39–7,43 (3H, m), 7,61–7,64 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89 (4H, s), 8,00–8,06 (1H, m), 8,08–8,02 (1H, m), 8,32–8,35 (1H, m), 11,79 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 489 (M+H)⁺.

5 [Ejemplo 95] (Referencia)

Clorhidrato de 5-cloro-N-[(1R*, 2R*)-2-({[5-(4-piridin-2-il)tiazol-2-il]carbonil}amino)-ciclohexil]indolo-2-carboxamida:



10

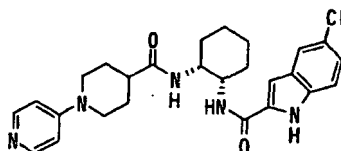
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 69 y 5-(4-piridil)tiazol-2-carboxilato de litio (la solicitud de patente de Japón abierta a inspección pública (kokai) con n.º 2000-143623), de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 2.

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,44 (2H, s a), 1,65 (4H, s a), 1,85–2,06 (2H, m), 4,23 (1H, s a), 4,30 (1H, s a), 7,14–7,23 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,04–8,13 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,59 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,75–8,87 (3H, m), 11,83 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 480 (M+H)⁺.

20 [Ejemplo 96] (Referencia)

Clorhidrato de 5-cloro-N-[(1R*, 2S*)-2-({[1-(piridin-4-il)piperidin-4-il]carbonil}amino)-ciclohexil]indolo-2-carboxamida:



25

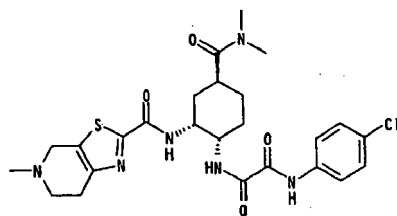
Ácido 1-(4-piridil)piperidina-4-carboxílico (Tetrahedron, 1998, Vol. 44, pág. 7095) (206 mg) se suspendió en cloruro de metileno (50 ml), y cloruro de tionilo (144 µl) se añadió con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. Después de trietilamina (969 µl) se añadió a la mezcla de reacción, el compuesto (328 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 71 se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo, la mezcla se concentró a presión reducida, y el precipitado depositado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (310 mg).

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,30–2,00 (10H, m), 2,74 (1H, s a), 3,18 (2H, c, J = 12,3 Hz), 4,03 (1H, s a), 4,10–4,25 (3H, m), 7,15–7,55 (4H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,20–8,35 (3H, m), 11,91 (1H, s), 13,47 (1H, s a).

35 EM (FAB) m/z: 480 (M+H)⁺.

[Ejemplo 97] (Referencia)

40 Clorhidrato de N¹-(4-clorofenil)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]carbonil]-amino)-ciclohexil-etanodiamida:



45 El compuesto (288 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 242 se disolvió en tetrahidrofurano (8,0 ml), hidróxido de litio (46 mg) y agua (1,0 ml) se añadieron sucesivamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto (292 mg) de 2-(4-cloroanilino)-2-oxoacetato de litio en forma de un sólido incoloro. Este producto en bruto y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 se disolvieron en N,N-dimetilformamida (15 ml), y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (164 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (251 mg) se añadieron,

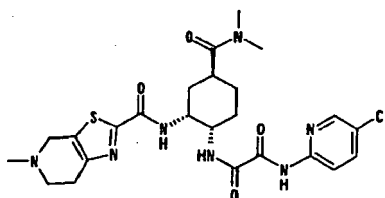
50

seguido de agitación a temperatura ambiente durante 64,5 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de metileno se añadieron al residuo para repartir la mezcla, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el disolvente se eliminara por destilación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 47:3). Los sólidos de color amarillo pálido que se obtienen de este modo se disolvieron en cloruro de metileno, HCl 1 N en etanol (0,52 ml) se añadió, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Metanol y dietil éter se añadieron al residuo, y el precipitado formado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (245 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,45–1,55 (1H, m), 1,60–1,80 (3H, m), 1,95–2,10 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,80–3,00 (1H, m), 2,92 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,10–3,40 (2H, m), 3,40–3,80 (2H, m), 3,95–4,05 (1H, m), 4,40–4,80 (3H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,75 (1H, d, J = 7,1 Hz), 9,00–9,10 (1H, a), 10,81 (1H, s), 11,45–11,75 (1H, m). EM (FAB) m/z: 547 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 98] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:

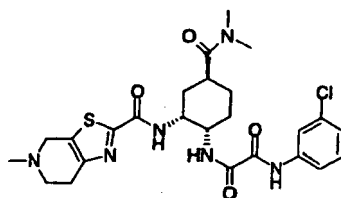


El compuesto (240 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 243 se disolvió en tetrahidrofurano (8,0 ml), hidróxido de litio (41 mg) y agua (1,0 ml) se añadieron sucesivamente a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetato de litio (249 mg). Por separado, paladio al 10 % sobre carbono (200 mg) se añadió a una disolución del compuesto (293 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 252 en metanol (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de eliminar el paladio sobre carbono por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto (259 mg) de N -{(1R, 2S, 5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida. Este producto en bruto (259 mg) y la sal de litio (249 mg) que se prepara anteriormente se añadieron a N,N -dimetilformamida (15 ml), y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (166 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (235 mg) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 63,5 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de metileno se añadieron al residuo para repartir la mezcla, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el disolvente se eliminara por destilación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 93:7). Los sólidos de color amarillo pálido que se obtienen de este modo se disolvieron en cloruro de metileno, HCl 1 N en etanol (0,855 ml) se añadió a la disolución, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Metanol y dietil éter se añadieron al residuo, y los precipitados formados se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (209 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40–1,57 (1H, m), 1,60–1,80 (3H, m), 1,95–2,13 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,80–3,00 (1H, m), 2,92 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,10–3,40 (2H, m), 3,40–3,80 (2H, m), 3,95–4,05 (1H, m), 4,37–4,80 (3H, m), 7,90–8,10 (2H, m), 8,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,71 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,10–9,30 (1H, a), 10,26 (1H, s), 11,30–11,60 (1H, a). EM (FAB) m/z: 548 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 99] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(3-clorofenil)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



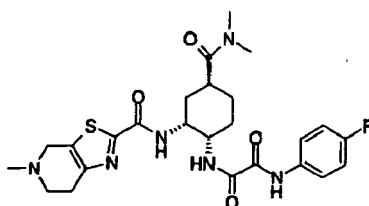
El compuesto (222 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 270 y 3-cloroanilina (63 μl) se disolvieron en N,N -dimetilformamida (10 ml), y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (68 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (144 mg) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante

40 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de metileno se añadieron al residuo para repartir la mezcla, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el disolvente se eliminara por destilación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 30:1). Los sólidos de color amarillo pálido que se obtienen de este modo se disolvieron en cloruro de metileno, HCl 1 N en etanol (0,50 ml) se añadió, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió dietil éter al residuo, y el precipitado formado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (174 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,45–1,62 (1H, m), 1,65–1,90 (3H, m), 1,98–2,20 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,88–3,10 (1H, m), 2,93 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,15–3,40 (2H, m), 3,40–3,90 (2H, m), 3,95–4,10 (1H, m), 4,40–4,80 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 9,3, 2,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,92–8,05 (1H, m), 8,75 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,95–9,20 (1H, a), 10,87 (1H, s), 11,25–11,45 (1H, a).

[Ejemplo 100] (Referencia)

- 15 Clorhidrato de N^1 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)- N^2 -(4-fluorofenil)-etanodiamida:

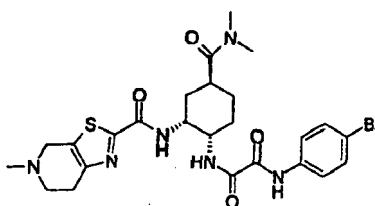


- 20 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 254 se hidrolizó y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40–2,13 (6H, m), 2,77 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,12–3,82 (7H, m), 3,93–4,04 (1H, m), 4,38–4,46 (1H, m), 4,35–4,75 (1H, m), 7,11–7,21 (2H, m), 7,72–7,84 (2H, m), 8,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,93–9,02 (1H, m), 10,70 (1H, s).
EM (FAB) m/z: 531 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 101] (Referencia)

- 30 Clorhidrato de N^1 -(4-bromofenil)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



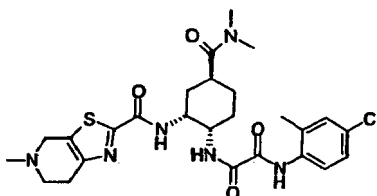
- 35 El compuesto (152 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 255 se disolvió en tetrahidrofurano (5,0 ml), hidróxido de sodio acuoso 1 N (1,20 ml) y metanol (5,0 ml) se añadieron sucesivamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y cloruro de metileno (10 ml) y ácido clorhídrico 1 N (2,0 ml) se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar un producto en bruto (280 mg) de ácido 2-(4-bromoanilino)-2-oxoacético en forma de un sólido incoloro. Este producto en bruto y el compuesto (280 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 se disolvieron en N,N-dimetilformamida (30 ml), y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (90 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (226 mg) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de metileno se añadieron al residuo para repartir la mezcla, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el disolvente se eliminara por destilación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 97:3). Los sólidos de color amarillo pálido que se obtienen de este modo se disolvieron en cloruro de metileno, HCl 1 N en etanol (191 μ l) se añadió, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Metanol y dietil éter se añadieron al residuo, y el precipitado formado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (103 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,43–1,57 (1H, m), 1,59–1,80 (3H, m), 1,97–2,10 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,84–2,98 (7H, m), 3,18 (2H, s a), 3,39–3,72 (2H, m), 3,95–4,05 (1H, m), 4,20–4,80 (3H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,75 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,97–9,09 (1H, m), 10,82 (1H, s), 11,11 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 591 (M+H)⁺.

[Ejemplo 102] (Referencia)

- 5 Clorhidrato de N¹-(4-cloro-2-metilfenil)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



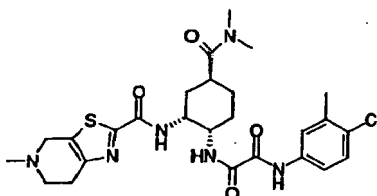
- 10 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 256 se hidrolizó y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45–1,55 (1H, m), 1,60–1,80 (3H, m), 2,00–2,10 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,79 (3H, s), 2,80–3,00 (7H, m), 3,31 (2H, s a), 3,40–3,70 (2H, a), 3,95–4,05 (1H, m), 4,35–4,70 (3H, m), 7,20–7,30 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,76 (1H, d, J = 6,6 Hz), 9,00–9,15 (1H, a), 10,19 (1H, s).

- 15 EM (FAB) m/z: 561 (M+H)⁺.

[Ejemplo 103] (Referencia)

- 20 Clorhidrato de N¹-(4-cloro-3-metilfenil)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



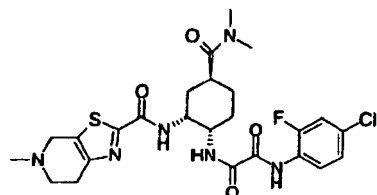
- 25 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 257 se hidrolizó y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,47–1,53 (1H, m), 1,68–1,80 (3H, m), 1,98–2,09 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,79 (3H, s), 2,80–3,00 (1H, m), 2,95 (6H, s), 3,17–3,19 (3H, m), 3,40–3,80 (1H, m), 3,93–4,02 (1H, m), 4,44–4,56 (3H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,74 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,96 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,69 (1H, s).

- 30 EM (FAB) m/z: 561 (M+H)⁺.

[Ejemplo 104] (Referencia)

- 35 Clorhidrato de N¹-(4-cloro-2-fluorofenil)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



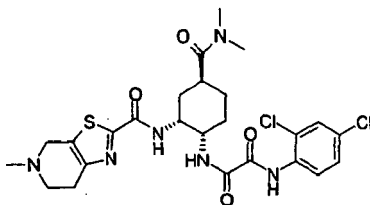
- 40 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 258 se hidrolizó y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–1,55 (1H, m), 1,58–1,80 (3H, m), 1,95–2,12 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,80–3,00 (1H, m), 2,91 (3H, s), 2,92 (3H, s), 3,10–3,40 (2H, m), 3,40–3,80 (2H, m), 3,95–4,05 (1H, m), 4,30–4,80 (3H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 10,3, 2,0 Hz), 7,61 (1H, t, J = 8,4 Hz), 8,72 (1H, d, J = 6,8 Hz), 9,00–9,20 (1H, a), 10,38 (1H, s), 11,20–11,45 (1H, a).

- 45 EM (FAB) m/z: 565 (M+H)⁺.

[Ejemplo 105] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(2,4-diclorofenil)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



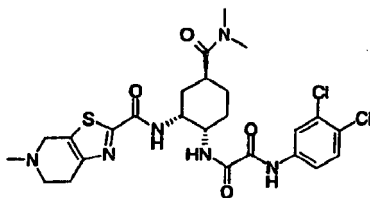
El compuesto (300 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 270 se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml), y 2,4-dicloroanilina (165 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (260 mg), y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (91 mg) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de metileno se añadieron al residuo para repartir la mezcla, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el disolvente se eliminara por destilación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 47:3) para dar una base libre del compuesto del título. Este producto se disolvió en cloruro de metileno, HCl 1 N en etanol (108 μ l) se añadió, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Una pequeña cantidad de metanol se añadió al residuo, y se añadió dietil éter gota a gota a la vez que se irradiaba con ondas ultrasónicas para recoger el precipitado formado por filtración. Este producto se lavó con dietil éter para dar el compuesto del título (60 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,45–1,77 (4H, m), 2,03–2,12 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,92–2,96 (7H, m), 3,25 (2H, s a), 3,49 (1H, s a), 3,69 (1H, s a), 3,98–4,04 (1H, m), 4,40–4,43 (1H, m), 4,45 (1H, s a), 4,69 (1H, s a), 7,48 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,75 (1H, d, J = 6,8 Hz), 9,21 (1H, s a), 10,25 (1H, s), 11,55 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 581 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 106] (Referencia)

N^1 -(3,4-diclorofenil)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



3,4-dicloroanilina (1,62 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), y trietilamina (1,67 ml) y cloro-oxoacetato de metilo (1,01 ml) se añadieron sucesivamente con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Agua y cloruro de metileno se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa acuosa resultante se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en etanol (50 ml) y agua (25 ml) e hidróxido de litio monohidratado (629 mg) se añadieron sucesivamente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12,5 horas. Hidróxido de litio monohidratado (629 mg) se añadió adicionalmente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta su solidificación a presión reducida. Agua y dietil éter se añadieron al residuo para repartir la mezcla. Ácido clorhídrico se añadió a la capa acuosa resultante para su acidificación. El sólido formado se recogió por filtración para dar un producto en bruto (1,62 g) de ácido 2-(3,4-dicloroanilino)-2-oxoacético en forma de un sólido incoloro. Este producto en bruto (191 mg) y el compuesto (250 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 ml), y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (110 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (157 mg) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 67 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo se añadieron al residuo para repartir la mezcla, y la capa acuosa resultante se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el disolvente se eliminara por destilación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 95:5) para dar el compuesto del título (154 mg).

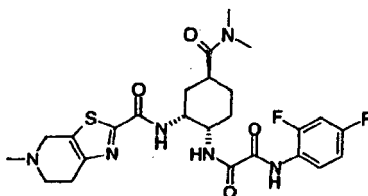
RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,77–1,83 (1H, m), 1,91–1,95 (1H, m), 2,05–2,10 (3H, m), 2,51 (3H, s), 2,77–2,99 (6H, m), 2,95 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,68 (1H, d, J = 15,5 Hz), 3,74 (1H, d, J = 1,5,5 Hz), 4,08–4,13 (1H, m), 4,69–4,72 (1H, m),

7,40 (2H, s), 7,41 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,90 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 7,7 Hz), 9,27 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 581 (M+H)⁺.

[Ejemplo 107] (Referencia)

5

N¹-(2,4-difluorofenil)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



10

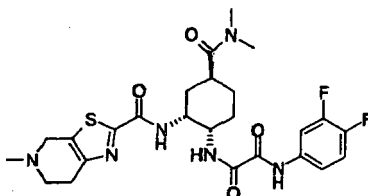
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 259 se hidrolizó, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, para dar de este modo el compuesto del título.

15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,55–1,62 (1H, m), 1,67–1,98 (2H, m), 2,01–2,18 (4H, m), 2,52 (3H, s), 2,77–3,00 (4H, m), 2,95 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,65–3,78 (2H, m), 4,06–4,15 (1H, m), 4,66–4,73 (1H, m), 6,85–6,94 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,96 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,22–8,29 (1H, m), 9,36 (1H, a).

[Ejemplo 108] (Referencia)

20

N¹-(3,4-difluorofenil)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:

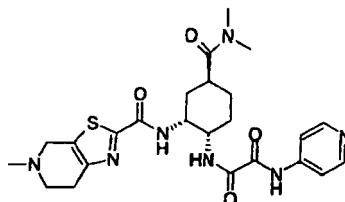


25 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 260 se hidrolizó, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, para dar de este modo el compuesto del título.

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,56–1,73 (1H, m), 1,77–1,99 (2H, m), 2,00–2,18 (4H, m), 2,52 (3H, s), 2,75–3,00 (4H, m), 2,95 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,64–3,79 (2H, m), 4,05–4,14 (1H, m), 4,68–4,75 (1H, m), 7,09–7,21 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,72 (1H, ddd, J = 12,0, 7,1, 2,6 Hz), 7,95 (1H, d, J = 7,8 Hz) 9,22 (1H, a).

[Ejemplo 109] (Referencia)

35 Clorhidrato de N¹-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-N²-(piridin-4-il)-etanodiamida:



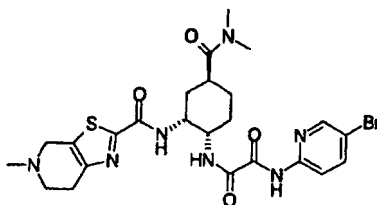
40 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 261 se hidrolizó y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

45 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–2,10 (6H, m), 2,77 (3H, s), 2,927 (3H, s), 2,933 (3H, s), 3,05–4,20 (8H, m), 4,40–4,55 (1H, m), 8,27 (2H, d, J = 6,8 Hz), 8,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,71 (2H, d, J = 6,8 Hz), 9,10–9,30 (1H, a), 11,81 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 514 (M+H)⁺.

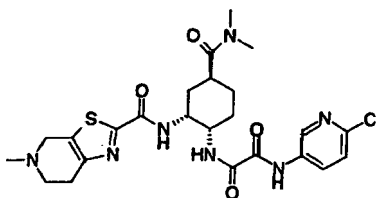
[Ejemplo 110] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(5-bromopiridin-2-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



5 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 101, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 262 se hidrolizó y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, seguido de un tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.
 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,43–1,57 (1H, m), 1,61–1,81 (3H, m), 1,98–2,15 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,86 (3H, s), 2,89–3,01 (4H, m), 3,18 (2H, s a), 3,50 (2H, s a), 3,95–4,05 (1H, m), 4,35–4,62 (3H, m), 7,97 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,70 (1H, d, J = 7,5 Hz), 9,18 (1H, d, J = 7,5 Hz), 10,25 (1H, s a).
 EM (FAB) m/z: 592 (M+H) $^+$.

15 [Ejemplo 111] (Referencia)

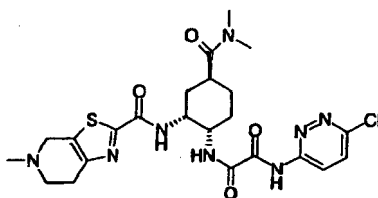


20 Clorhidrato de N^1 -(6-cloropiridin-3-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:

25 El compuesto (200 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 263, que era un producto en bruto, se disolvió en metanol (10 ml) para calentar la disolución hasta 50 °C, e hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml) se añadió al mismo, seguido de agitación durante 5 minutos. A esta mezcla se añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar el pH a una acidez débil. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar un residuo que contiene ácido 2-[[2-cloropiridin-5-il)amino]-2-oxoacético. Este residuo y el compuesto (250 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 se añadieron a N,N-dimetilformamida (5 ml), y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (328 mg) y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (46 mg) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de metileno se añadieron al residuo para repartir la mezcla.
 30 La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 47:3) para dar una base libre del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Este producto se disolvió en cloruro de metileno, HCl 1 N en etanol (862 μl) se añadió, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Una pequeña cantidad de metanol se añadió al residuo, y acetato de etilo y dietil éter se añadieron gota a gota a la vez que se irradiaba con ondas ultrasónicas para recoger el precipitado formado por filtración. Este producto se lavó con dietil éter para dar el compuesto del título (229 mg).
 35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,46–1,75 (4H, m), 1,99–2,09 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,92–2,95 (7H, m), 3,12–3,53 (3H, m), 3,70 (1H, s a), 3,99–4,06 (1H, m), 4,44 (2H, s a), 4,69, 4,73 (1H, cada uno s), 7,53 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,23–8,25 (1H, m), 8,72–8,77 (1H, m), 8,85 (1H, s), 9,07, 9,16 (1H, cada uno d, J = 8,1 Hz), 11,09 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,78 (1H, s a).
 40 EM (FAB) m/z: 548 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 112] (Referencia)

45 Clorhidrato de N^1 -(6-cloropiridazin-3-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



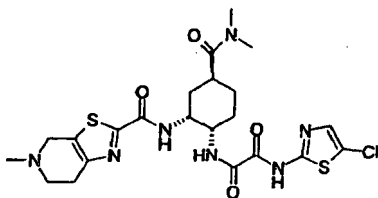
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 264 se hidrolizó y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,44–1,57 (1H, m), 1,62–1,80 (3H, m), 2,00–2,10 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,86 (3H, s), 2,94 (3H, s), 2,95–3,01 (1H, m), 3,14–3,23 (2H, m), 3,45–3,63 (2H, m), 3,96–4,08 (1H, m), 4,40–4,60 (3H, m), 7,97 (1H, d, J = 9,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 9,3 Hz), 8,69 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,20 (1H, d, J = 7,6 Hz), 11,06 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 549 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 113] (Referencia)

Clorhidrato de N 1 -(5-clorotiazol-2-il)-N 2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



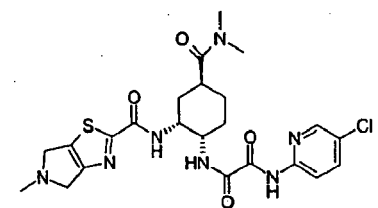
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 265 se hidrolizó y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,35–2,10 (6H, m), 2,77 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,93 (3H, s), 3,05–4,23 (8H, m), 4,32–4,80 (2H, m), 7,59 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,14 (1H, d, J = 7,6 Hz).

EM (FAB) m/z: 554 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 114] (Referencia)

Clorhidrato de N 1 -(5-cloropiridin-2-il)-N 2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrol-3,4-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



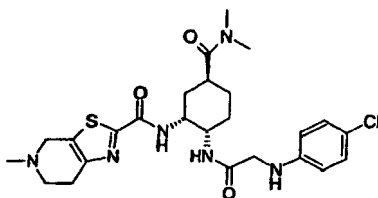
El compuesto (210 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 266 y el compuesto (350 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 272 se disolvieron en N,N-dimetilformamida (15 ml), y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (205 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (290 mg) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de metileno se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 20:1). Los sólidos de color amarillo pálido que se obtienen de este modo se disolvieron en cloruro de metileno, HCl 1 N en etanol (0,46 ml) se añadió, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Metanol y dietil éter se añadieron al residuo, y el precipitado formado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (248 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,47–1,50 (1H, m), 1,69–1,76 (3H, m), 1,98–2,06 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,98–3,05 (1H, m), 3,10 (3H, s), 3,49–4,62 (6H, m), 7,98–8,03 (2H, m), 8,45 (1H, s), 8,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,10 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,30 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 534 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 115] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[[2-(4-cloroanilino)acetil]-amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

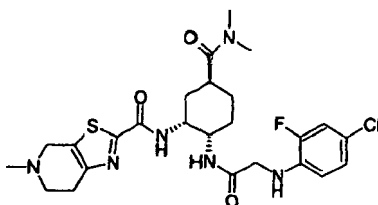


5 El compuesto (2,3 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 267 se disolvió en etanol (10 ml), e hidróxido de sodio acuoso 1 N (20 ml) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se añadiera ácido clorhídrico 1 N (20 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se diluyó con agua y se agitó durante 30 minutos. La materia insoluble precipitada se recogió por filtración para dar ácido 2-(4-cloroanilino)acético (1,05 g) en forma de un sólido incoloro. Este sólido y el compuesto (0,25 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 ml), y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (0,11 g) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,23 g) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 días. Después de que la mezcla de reacción se diluyera con cloroformo y se lavara con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 97:3). El sólido de color amarillo pálido que se obtiene de este modo se disolvió en etanol, HCl 1 N en etanol se añadió, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Metanol y dietil éter se añadieron al residuo, y el precipitado formado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,15 g).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,35–1,41 (1H, m), 1,59–1,80 (3H, m), 1,82–1,95 (2H, m), 2,76 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,94 (3H, s), 2,99–3,10 (1H, m), 3,10–3,22 (2H, m), 3,42–3,60 (2H, m), 3,60–3,77 (2H, m), 3,80–3,90 (1H, m), 4,35–4,48 (2H, m), 4,68–4,80 (1H, m), 6,40 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,44 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,90 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,70–7,89 (1H, m), 8,35–8,42 (1H, m), 11,05–11,38 (1H, m).

25 [Ejemplo 116] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[[2-(4-cloro-2-fluoroanilino)acetil]-amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

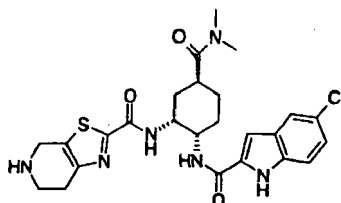


30 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 115, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 268 se hidrolizó y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,35–1,42 (1H, m), 1,55–1,78 (3H, m), 1,80–2,00 (2H, m), 2,76 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,94 (3H, s), 2,99–3,10 (1H, m), 3,10–3,22 (2H, m), 3,42–3,60 (2H, m), 3,60–3,77 (2H, m), 3,85–4,00 (1H, m), 4,33–4,48 (2H, m), 4,65–4,80 (1H, m), 6,41 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,73 (1H, dt, J = 8,8, 1,2 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 11,7, 1,2 Hz), 7,78–7,92 (1H, m), 8,35–8,42 (1H, m), 11,18–11,50 (1H, m).

40 [Ejemplo 117] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[[5-(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]-ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



45 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia

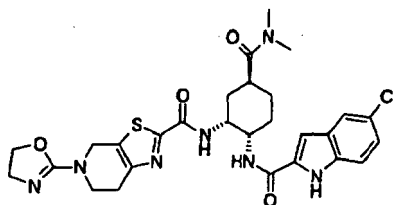
432 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 34, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,45–1,60 (1H, m), 1,70–2,15 (6H, m), 2,80 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,95–3,15 (2H, m), 3,35–3,55 (2H, m), 4,05–4,20 (1H, m), 4,46 (2H, s), 4,50–4,65 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,16 (1H, dd, $J = 6,8, 2,2$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,68 (1H, s), 8,30–8,45 (1H, a), 9,30–9,50 (1H, a), 11,78 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 529 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 118] (Referencia)

- 10 N-((1R, 2S, 5S)-2-((5-cloroindol-2-il)-carbonil)-amino)-5-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexil)-5-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



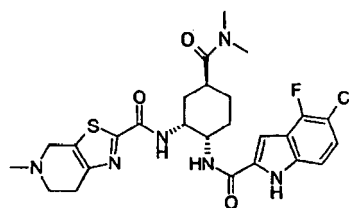
- 15 El compuesto (250 mg) que se obtiene en el ejemplo 117 se suspendió en cloruro de metileno, e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió, seguido de agitación completa de la mezcla. La capa orgánica resultante se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Trietilamina (0,5 ml) e isocianato de bromoetilo (43 μl) se añadieron a continuación, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción para separar una capa orgánica.
- 20 La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 22:3) para dar el compuesto del título (227 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,50–2,15 (4H, m), 2,15–2,40 (2H, m), 2,80–3,00 (1H, m), 2,97 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,70–3,95 (4H, m), 4,10–4,30 (1H, m), 4,30–4,50 (2H, m), 4,60–4,70 (1H, m), 4,74 (2H, s), 6,85 (1H, s), 7,21 (1H, dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,50 (1H, s a), 7,62 (1H, s), 7,87 (1H, s a), 9,48 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 598 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 119] (Referencia)

- 30 Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-((5-cloro-4-fluoroindol-2-il)-carbonil)-amino)-5-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



- 35 El compuesto (140 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 144 se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), y el compuesto (100 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 274, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (140 mg), y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (110 mg) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se repartió en agua-acetato de etilo, y una capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas resultantes se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:19) para dar (1R, 2S, 5S)-2-((5-cloro-4-fluoroindol-2-il)-carbonil)-amino)-5-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexil-carbamato de terc-butilo (260 mg). El polvo que se obtiene de este modo se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), y HCl 4 N-dioxano (1,2 ml) se añadió. Después de que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante 3,5 horas, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Cloruro de metileno (10 ml) se añadió al residuo, y la mezcla se concentró. Después de que este proceso se repitiera 3 veces, el residuo se secó a presión reducida para dar N-((1S, 2R, 4S)-2-amino-4-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexil)-5-cloro-4-fluoroindolo-2-carboxamida en bruto. Este producto se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml), y el compuesto (150 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (140 mg) y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (110 mg) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se repartió en una mezcla de agua-acetato de etilo-tetrahidrofurano, y una capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas resultantes se combinaron, se lavaron con salmuera

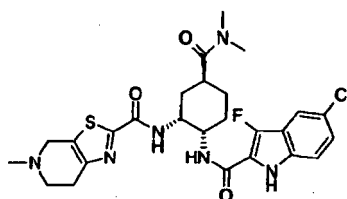
saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:19) para dar una base libre del compuesto del título (270 mg). Este producto se disolvió en cloruro de metileno (10 ml), y HCl 1 N en etanol (0,72 ml) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (200 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,24–1,98 (6H, m), 2,33–3,33 (6H, m), 2,81 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,99 (3H, s), 4,12 (1H, s a), 4,30–4,70 (1H, m), 4,60 (1H, s a), 7,21 (1H, s), 7,27 (2H, s a), 8,37 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,43 (1H, d, J = 7,6 Hz), 12,11 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 561 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 120] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-(((5-cloro-3-fluoroindol-2-il)-carbonil)-amino)-5-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



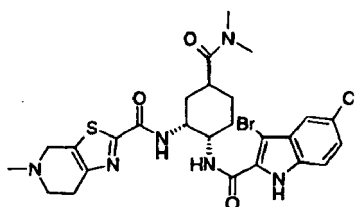
El compuesto (250 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 279 se disolvió en cloruro de metileno (60 ml), y HCl 4 N-dioxano (1,3 ml) se añadió. Después de que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante 5,5 horas, HCl 4 N-dioxano (0,65 ml) se añadió adicionalmente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, cloruro de metileno (10 ml) se añadió al residuo, y la mezcla se concentró. Este proceso se repitió 3 veces. El residuo se secó a presión reducida, y el producto en bruto que se obtiene de este modo se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml), y el compuesto (160 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (150 mg) y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (120 mg) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se repartió en una mezcla de agua-acetato de etilo, y una capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas resultantes se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 2:23 \rightarrow 1:9) para dar una base libre (260 mg) del compuesto del título. Este producto se disolvió en cloruro de metileno, y HCl 1 N en etanol (0,69 ml) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por destilación. El residuo se disolvió en metanol, y dietil éter y hexano se añadieron. Los cristales que se obtienen de este modo se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (230 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,50–1,56 (1H, m), 1,73–1,78 (3H, m), 1,94–2,02 (2H, m), 2,33–3,55 (6H, m), 2,80 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,98 (3H, s), 4,17 (1H, s a), 4,30–4,80 (1H, a), 4,62 (1H, s a), 7,25 (1H, d, J = 8,8, 1,7 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,8, 1,7 Hz), 7,65 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,85–11,35 (1H, a), 11,71 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 561 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 121] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-(((3-bromo-5-cloroindol-2-il)-carbonil)-amino)-5-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



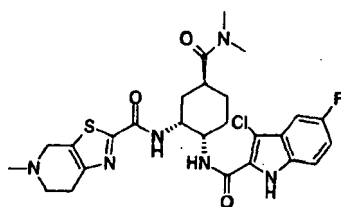
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 282 se trató con HCl 4 N-dioxano, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,51–2,01 (6H, m), 2,33–3,29 (7H, m), 2,81 (3H, s), 2,88 (3H, s), 3,01 (3H, s), 4,20 (1H, s a), 4,48 (1H, a), 4,70–4,73 (1H, m), 7,29 (1H, dd, J = 8,9, 1,8 Hz), 7,45–7,49 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 12,31 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 622 (M+H)⁺.

[Ejemplo 122] (Referencia)

5 Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[[3-cloro-5-fluoroindol-2-il]-carbonil]-amino)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



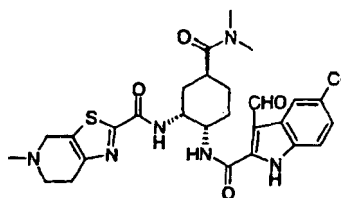
10 El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 284, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 5.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–1,51 (1H, m), 1,75–2,00 (5H, m), 2,79 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,10–3,21 (3H, m), 3,29–3,41 (4H, m), 4,11–4,21 (1H, m), 4,62–4,75 (1H, m), 7,14 (1H, dt, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,8, 4,4 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,79 (1H, d, J = 2,5 Hz), 12,10 (1H, s).

15 EM (FAB) m/z: 561 (M+H)⁺.

[Ejemplo 123] (Referencia)

20 Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[[5-cloro-3-formilindol-2-il]-carbonil]-amino)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



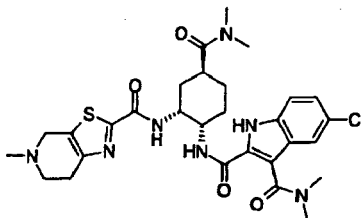
25 El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 286, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 5.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–1,51 (1H, m), 1,75–1,89 (4H, m), 1,90–2,01 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,91 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,05–3,33 (3H, m), 3,60–3,71 (1H, m), 4,11–4,21 (1H, m), 4,32–4,44 (1H, m), 4,62–4,75 (2H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,21 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,65 (1H, t, J = 7,4 Hz), 9,92 (1H, d, J = 6,8 Hz), 10,15 (1H, t, J = 9,1 Hz), 13,00 (1H, dt, J = 6,4).

30 EM (FAB) m/z: 571 (M+H)⁺.

[Ejemplo 124] (Referencia)

35 Clorhidrato de 5-cloro-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino)-ciclohexil-N³,N³-dimetilindolo-2,3-dicarboxamida:



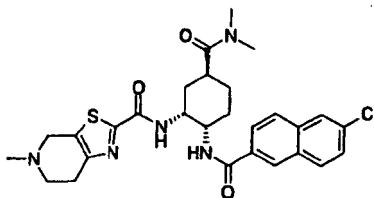
40 El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 289, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 5.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–1,51 (1H, m), 1,75–2,01 (5H, m), 2,78 (9H, s), 2,93 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,10–3,33 (3H, m), 3,40–3,50 (1H, m), 3,65–3,75 (1H, m), 4,01–4,09 (1H, m), 4,32–4,44 (1H, m), 4,62–4,75 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,40–7,50 (2H, m), 8,62 (1H, a), 9,08 (1H, a), 12,28 (1H, a).

45 EM (FAB) m/z: 614 (M+H)⁺.

[Ejemplo 125] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[(6-cloro-2-naftoil)amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



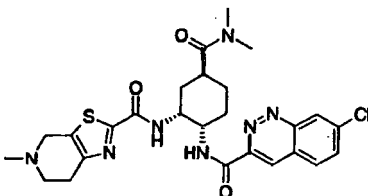
El compuesto (270 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 294 se disolvió en cloruro de metileno (10 ml), y HCl 1 N en etanol (10 ml) se añadió, seguido de agitación durante 90 minutos. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (7 ml). El compuesto (110 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (100 mg) y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (70 mg) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 23 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 20:1 → 10:1). La base libre que se obtiene de este modo se disolvió en metanol, y HCl 1 N en etanol (0,30 ml) se añadió. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (130 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,45–1,60 (1H, m), 1,70–1,90 (3H, m), 1,90–2,10 (2H, m), 2,81 (3H, s), 2,91 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,00–3,22 (3H, m), 3,53 (2H, a), 4,10–4,20 (1H, m), 4,30–4,70 (3H, m), 7,59 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,33 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,52 (1H, d, J = 7,3 Hz).

EM (FAB) m/z: 554 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 126] (Referencia)

Clorhidrato de 7-cloro-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)cinnolin-3-carboxamida:



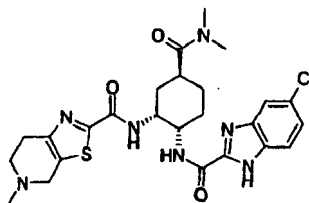
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 299 se trató con HCl en etanol, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,50–1,65 (1H, m), 1,70–1,90 (3H, m), 2,05–2,15 (1H, m), 2,15–2,30 (1H, m), 2,81 (3H, s), 2,85–3,05 (8H, m), 3,15–3,25 (2H, m), 3,40–3,80 (1H, m), 4,25–4,80 (4H, m), 8,02 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,66 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,96 (1H, d, J = 7,3 Hz), 9,53 (1H, a).

EM (FAB) m/z: 556 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 127] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[[5-clorobenzoimidazol-2-il)-carbonil]-amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia

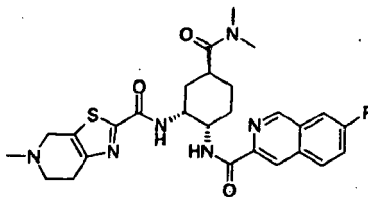
300 se trató con HCl en etanol, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,45–1,60 (1H, m), 1,60–1,83 (3H, m), 2,00–2,20 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,92 (6H, s), 3,00–3,30 (3H, m), 3,47 (2H, s a), 4,10–4,75 (4H, m), 7,30 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,63 (1H, s), 8,75–8,87 (1H, m), 9,09 (1H, dd, J = 12,5, 8,8 Hz), 11,20–11,40 (1H, m).

EM (FAB) m/z: 546 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 128] (Referencia)

- 10 Clorhidrato de N-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-7-fluoroisoquinolina-3-carboxamida:



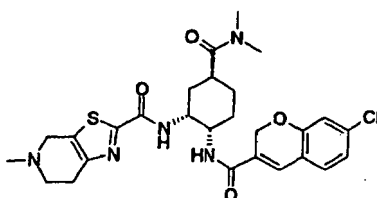
- 15 El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 304, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 5.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,50–1,60 (1H, m), 1,70–1,85 (3H, m), 1,95–2,05 (1H, m), 2,10–2,20 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,90–3,90 (5H, m), 2,93 (3H, s), 2,96 (3H, s), 4,10–4,75 (4H, m), 7,75–7,85 (1H, m), 8,00–8,05 (1H, m), 8,30–8,35 (1H, m), 8,61 (1H, s), 8,93 (2H, d, J = 7,3 Hz), 9,31 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 539 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 129] (Referencia)

- 25 Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[[7-cloro-2H-cromen-3-il)-carbonil]-amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



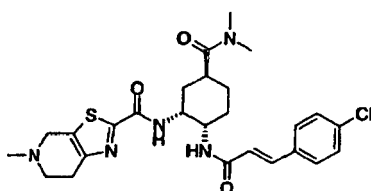
- 30 El compuesto (220 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 252 se disolvió en metanol (10 ml), y paladio al 10 % sobre carbono (180 mg) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de que la mezcla de reacción se filtrara, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 ml). El compuesto (108 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 306, 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (78 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (196 mg) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 100:3) para dar una sustancia espumosa de color amarillo pálido. Esta sustancia espumosa se disolvió en cloruro de metileno (2 ml), HCl 1 N en etanol (363 μl) se añadió, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió dietil éter al residuo. El precipitado formado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (175 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40–1,52 (1H, m), 1,55–1,96 (5H, m), 2,78 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,01–3,12 (1H, m), 3,13–3,28 (2H, m), 3,40–3,85 (2H, m), 3,92–4,00 (1H, m), 4,35–4,80 (3H, m), 4,84 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,89 (1H, d, J = 14,5 Hz), 6,92 (1H, s), 6,98 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,08 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,1 Hz).

EM (FAB) m/z: 558 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 130] (Referencia)

- 50 Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[[E]-3-(4-clorofenil)-2-propenoil]-amino)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



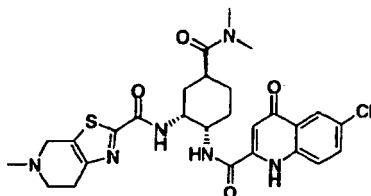
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 307 se trató con HCl en etanol, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,35–1,55 (1H, m), 1,55–1,90 (4H, m), 2,79 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,05–3,30 (3H, m), 3,40–3,55 (1H, m), 3,60–3,75 (1H, m), 3,93–4,03 (2H, m), 4,35–4,50 (1H, m), 4,50–4,60 (1H, m), 4,60–4,75 (1H, m), 6,65 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,35 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,34 (1H, s a), 11,25–11,70 (1H, a).

EM (ESI) m/z: 530 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 131] (Referencia)

Clorhidrato de 6-cloro-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxamida:



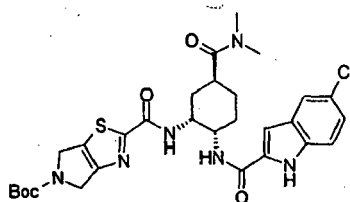
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 309, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 5.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,43–1,60 (1H, m), 1,65–2,10 (3H, m), 2,79 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,05–3,20 (2H, m), 3,20–3,80 (5H, m), 4,08–4,20 (1H, m), 4,35–4,50 (1H, m), 4,60–4,70 (1H, m), 4,70 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,77 (1H, s a), 7,73 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,54 (1H, s a), 8,80–9,00 (1H, m), 11,18–11,42 (1H, a), 11,70–12,50 (1H, a).

EM (ESI) m/z: 571 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 132] (Referencia)

2-[[[(1R, 2S, 5S)-2-[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-amino)-carbonil]-4,6-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-tiazol-5-carboxilato de terc-butilo:



1) El compuesto (1,46 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 310 se disolvió en cloruro de metileno (10 ml), y HCl en etanol (10 ml) se añadió a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. Después de la compleción de la reacción, el disolvente se eliminó por destilación, etanol se añadió, la mezcla se concentró, y diisopropil éter se añadió al residuo para su solidificación. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración para dar clorhidrato de N-((1S, 2R, 4S)-2-amino-4-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-cloroindolo-2-carboxamida.

2) Este producto se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml), y el compuesto (1,31 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 406, 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (640 mg), y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,36 g) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró, y cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el disolvente se eliminara por destilación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:19)

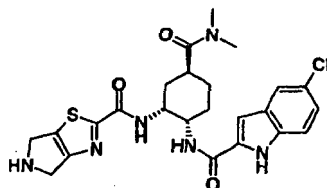
para dar el compuesto del título (1,22 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (9H, s), 1,70–2,40 (6H, m), 2,80–3,20 (7H, m), 4,15–4,25 (1H, m), 4,55–9,80 (5H, m), 6,83 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,40–7,50 (1H, m), 7,61 (1H, s a), 7,72–7,80 (1H, m), 9,41 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 615 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 133] (Referencia)

Clorhidrato de 5-cloro-N-((1S, 2R, 4S)-2-[[[5,6-dihidro-4H-pirrolo-[3,4-d]-tiazol-2-il]-carbonil]-amino]-9-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-indolo-2-carboxamida:



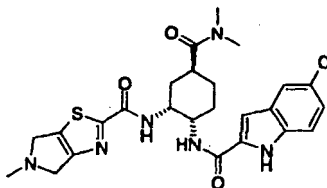
El compuesto (1,22 g) que se obtiene en el ejemplo 132 se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), y, a temperatura ambiente, HCl en etanol (10 ml) se añadió, seguido de agitación durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se concentrara, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de metileno se añadieron para repartir la mezcla, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:9) para dar una base libre (636 mg) del compuesto del título como un sólido vídrioso incoloro. La base libre (200 mg) se disolvió en HCl 1 N en etanol (1 ml). Después de que la disolución se concentrara, acetato de etilo se añadió para solidificar el residuo. El polvo incoloro que se obtiene de este modo se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (195 mg).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,45–1,60 (1H, m), 1,70–1,90 (3H, m), 1,90–2,05 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,98–3,15 (1H, m), 4,05–4,20 (1H, m), 4,44 (2H, s a), 4,58 (3H, s a), 7,05 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,16 (1H, dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 10,45–10,65 (2H, a), 11,78 (1H, s a).

EM (FAB) m/z : 515 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 134] (Referencia)

Clorhidrato de 5-cloro-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[[5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo-[3,4-d]-tiazol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)-indolo-2-carboxamida:



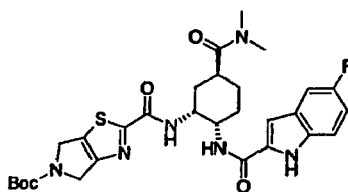
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 133 y formalina de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 18.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,45–1,60 (1H, m), 1,65–1,90 (3H, m), 1,90–2,05 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,98–3,06 (1H, m), 3,06 (3H, s), 4,05–4,20 (1H, m), 4,30–5,00 (5H, s a), 7,04 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,17 (1H, dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 11,78 (1H, s a), 12,14 (1H, s a).

EM (FAB) m/z : 529 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 135] (Referencia)

2-[[[[(1R, 2S, 5S)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[[5-fluoroindol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil]amino]-carbonil]-4,6-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-tiazol-5-carboxilato de terc-butilo:



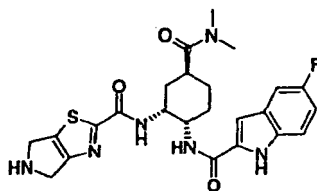
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 311 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 406, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 132.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (9H, s), 1,60–2,40 (6H, m), 2,80–3,20 (7H, m), 4,15–4,25 (1H, m), 4,55–4,80 (5H, m), 6,84–6,87 (1H, m), 7,01 (1H, dt, $J = 2,4, 9,1$ Hz), 7,25–7,30 (1H, m), 7,34 (1H, dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz), 7,42–7,49 (1H, m), 7,70–7,80 (1H, m), 9,37–9,45 (1H, m).

EM (ESI) m/z : 599 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 136] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1S, 2R, 4S)-2-[[[5,6-dihidro-4H-pirroló-[3,4-d]-tiazol-2-il]-carbonil]-amino]-4-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-fluoroindolo-2-carboxamida:



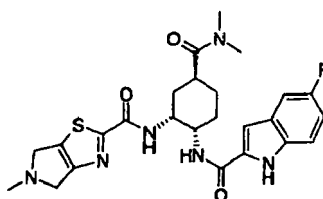
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 135, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 133.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,45–1,60 (1H, m), 1,65–1,90 (3H, m), 1,90–2,10 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,98–3,15 (1H, m), 4,05–4,20 (1H, m), 4,35–4,50 (2H, m), 4,58 (3H, s a), 6,97–7,10 (2H, m), 7,35–7,47 (2H, m), 8,34 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 10,53 (2H, s a), 11,68 (1H, s a).

EM (FAB) m/z : 499 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 137] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[[5-metil-5,6-dihidro-4H-pirroló-[3,4-d]-tiazol-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)-5-fluoroindolo-2-carboxamida:



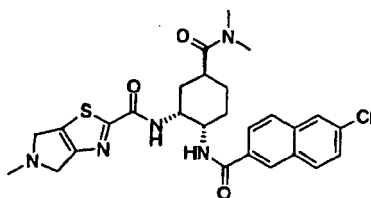
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 136 y formalina, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 18.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,45–1,60 (1H, m), 1,65–1,90 (3H, m), 1,90–2,10 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,90–3,20 (7H, m), 4,05–4,20 (1H, m), 4,30–5,00 (5H, s a), 6,95–7,10 (2H, m), 7,35–7,50 (2H, m), 8,33 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 11,67 (1H, s a), 12,37 (1H, s a).

EM (FAB) m/z : 513 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 138] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[(6-cloro-2-naftoil)amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-pirroló-[3,4-d]-tiazol-2-carboxamida:



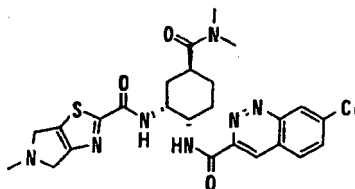
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 294 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 293, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 132.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,48–1,56 (1H, m), 1,71–1,84 (3H, m), 1,95–2,04 (2H, m), 2,81 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,06–3,15 (2H, m), 4,13–4,14 (1H, m), 4,52–4,63 (4H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,10 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 7,3 Hz).

EM (FAB) m/z: 540 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 139] (Referencia)

clorhidrato de 7-cloro-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrol-3,4-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)cinnolin-3-carboxamida y 7-cloro-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-5H-pirrol-3,4-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)cinnolin-3-carboxamida:



HCl 4 N-dioxano (3,0 ml) se añadió a una suspensión del compuesto (330 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 299 en una mezcla de dioxano (3,0 ml) y cloruro de metileno (3,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el polvo blanco que se obtiene de este modo se disolvió en N,N-dimetilformamida (5,0 ml), y el compuesto (172 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 293, 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (130 mg), y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (192 mg) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadieron al residuo. La capa orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 20:1). HCl 1 N en etanol (0,35 ml) se añadió a una disolución de etanol (4,0 ml) del producto primario que se obtiene de este modo de un compuesto muy polar, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Etanol y dietil éter se añadieron al residuo, y el precipitado formado se recogió por filtración para dar clorhidrato de 7-cloro-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrol-3,4-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)cinnolin-3-carboxamida (184 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,50–1,65 (1H, m), 1,70–1,90 (3H, m), 2,03–2,12 (1H, m), 2,15–2,30 (1H, m), 2,81 (3H, s), 2,90–3,05 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,28–4,37 (1H, m), 4,40–4,95 (5H, a), 8,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,66 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,97 (1H, d, J = 7,1 Hz), 9,43–9,57 (1H, a), 11,75–11,95 (0,5H, a), 12,35–11,55 (0,5H, a).

EM (FAB) m/z: 542 (M+H) $^+$.

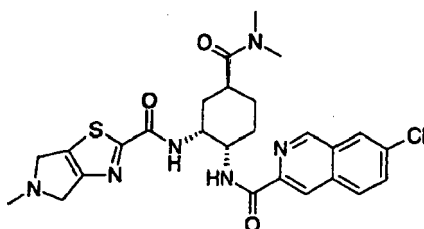
En la purificación mediante la cromatografía en columna sobre gel de sílice, 7-cloro-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-5H-pirrol-3,4-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)cinnolin-3-carboxamida (98 mg) poco polar se obtuvo también como un producto secundario.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,90–2,25 (6H, m), 2,85–3,00 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,43–4,54 (1H, m), 4,86–4,95 (1H, m), 6,70 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,53 (1H, s), 8,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,73 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 540 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 140] (Referencia)

Clorhidrato de 7-cloro-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrol-3,9-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)isoquinolina-3-carboxamida



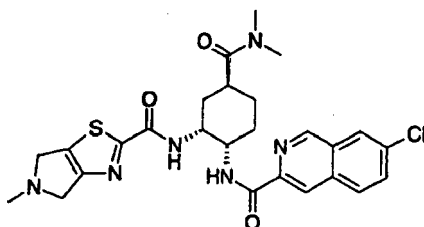
El compuesto (500 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 146 se disolvió en HCl en etanol (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (7 ml), y el compuesto (299 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 293, 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (71 mg), y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (403 mg) se añadieron a la disolución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de metileno se añadieron al residuo para reparir la mezcla. La capa acuosa resultante se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 93:7) para dar una base libre (260 mg) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Este producto se disolvió en cloruro de metileno, HCl 1 N en etanol (961 μ l) se añadió, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Una pequeña cantidad de metanol se añadió al residuo, y se añadió dietil éter gota a gota para recoger el precipitado formado por filtración. Este producto se lavó con dietil éter para dar el compuesto del título (260 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,47–1,56 (1H, m), 1,71–1,75 (3H, m), 1,95–1,99 (1H, m), 2,12–2,15 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,98 (1H, s a), 3,05 (3H, s), 4,19–4,22 (1H, m), 4,44–4,52 (3H, m), 4,74–4,88 (2H, m), 7,87 (1H, dd, J = 8,8, 1,7 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,58 (1H, s), 8,90–8,92 (2H, m), 9,30 (1H, s), 12,65–12,75 (1H, m).

EM (FAB) m/z: 541 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 141] (Referencia)

2-(((1R, 2S, 5S)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-amino)-carbonil]-6,6-dimetil-6,7-dihidrotiazolo-[4,5-c]-piridina-5-(4H)-carboxilato de terc-butilo:



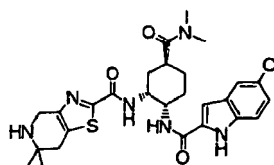
El compuesto (95,4 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 316 se disolvió en dietil éter (1 ml) bajo una atmósfera de argón, y terc-butil-litio (una disolución de pentano 1,60 N, 244 μ l) se añadió gota a gota a -78 °C. Después de que la mezcla se agitara durante 1 hora a -78 °C, dióxido de carbono se inyectó en la mezcla de reacción durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de que la mezcla de reacción se concentrara a presión reducida, el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml). A la disolución, se añadieron sucesivamente el compuesto (178 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 432, 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (48,0 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (136 mg). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se repartió entre cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente a continuación se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:19) para dar el compuesto del título (140 mg).

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,50 (9H, s), 1,52 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,70–2,10 (4H, m), 2,15–2,45 (2H, m), 2,80–3,20 (9H, m), 4,10–4,25 (1H, a), 4,60–4,75 (3H, m), 6,85 (1H, s a), 7,21 (1H, dd, J = 8,8, 1,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,61–7,63 (1H, m), 7,89 (1H, s a), 9,27 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 657 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 142] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[4,5-c]-piridina-2-carboxamida:

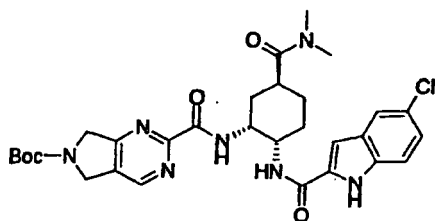


El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 141, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 133.

- 5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40 (6H, s), 1,45–1,60 (1H, m), 1,70–2,05 (5H, m), 2,81 (3H, s), 2,95–3,15 (6H, m), 4,05–4,20 (1H, a), 4,25–4,45 (2H, m), 4,55–4,65 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,34–8,39 (2H, m), 9,77 (1H, s a), 9,84 (1H, s a), 11,79 (1H, s a).
EM (ESI) m/z: 557 (M+H) $^+$.

10 [Ejemplo 143] (Referencia)

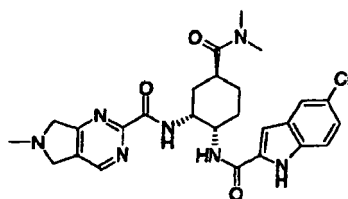
2-[[[(1R, 2S, 5S)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil]-amino]-carbonil]-5,7-dihidro-6H-pirroló-[3,4-d]-pirimidina-6-carboxilato de terc-butilo:



- 15 El compuesto (1,27 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 50 se disolvió en tetrahidrofurano (48 ml), e hidróxido de litio (117 mg) y agua (6,0 ml) se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se secó hasta su solidificación a presión reducida para dar una sal de litio de ácido carboxílico en bruto (1,24 g). Este producto se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 432 de una forma similar a la del proceso que se describe en la etapa 2) del ejemplo 132 para dar el compuesto del título.
- 20 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,50–1,70 (1H, m), 1,54 (9H, s), 1,80–2,10 (3H, m), 2,25–2,50 (2H, m), 2,85–2,95 (1H, m), 2,99 (3H, s), 3,14 (3H, s), 4,15–4,25 (1H, m), 4,65–4,75 (1H, m), 4,80–4,90 (4H, m), 6,97 (1H, s), 7,15–7,25 (1H, m), 7,30–7,40 (1H, m), 7,60–7,65 (1H, m), 8,15–8,25 (1H, m), 8,40–8,45 (1H, m), 8,75–8,85 (1H, m), 9,40–9,45 (1H, m).
EM (ESI) m/z: 611 (M+H) $^+$.
- 25

[Ejemplo 144] (Referencia)

- 30 Clorhidrato de N-[(1R, 2S, 5S)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil]-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidina-2-carboxamida:

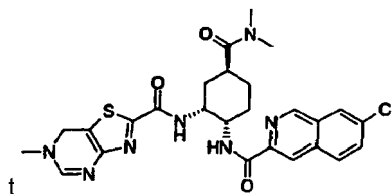


- 35 El compuesto (367 mg) que se obtiene en el ejemplo 143 se disolvió en cloruro de metileno (10 ml), y ácido trifluoroacético (10 ml) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se secó hasta su solidificación a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo a partir del producto en bruto que se obtiene de este modo y formalina, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 18.
- 40 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,50–1,60 (1H, m), 1,65–2,10 (5H, m), 2,81 (3H, s), 2,90–3,00 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,05 (3H, s), 4,10–4,20 (1H, m), 4,55–4,65 (1H, m), 4,65–4,90 (4H, a), 7,06 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,35–8,45 (1H, m), 8,57 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,00 (1H, s), 11,80 (1H, s), 11,90–12,20 (1H, m).
EM (FAB) m/z: 524 (M+H) $^+$.
- 45

[Ejemplo 145] (Referencia)

Clorhidrato de 7-cloro-N-[(1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[[6-metil-6,7-dihidrotiazolo-[4,5-d]-

pirimidin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)isoquinolina-3-carboxamida

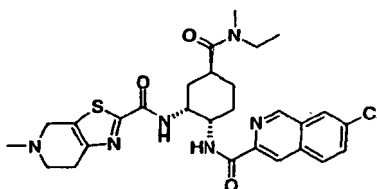


5 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 49, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 146 se trató con HCl en etanol y se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 322, para dar de este modo el compuesto del título.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,50–1,60 (1H, m), 1,70–1,90 (3H, m), 1,90–2,15 (2H, m), 2,81 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,90–3,05 (1H, m), 3,26 (3H, s), 4,20–4,55 (2H, m), 5,00 (2H, s), 7,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,37 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,79 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,94 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,32 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 554 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 146] (Referencia)

15 Clorhidrato de 7-cloro-N-((1S, 2R, 4S)-4-[[etil(metil)amino]carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)isoquinolina-3-carboxamida:

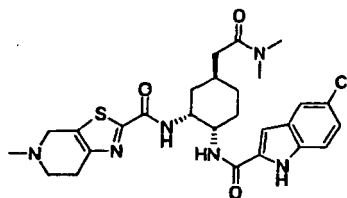


20 El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 325 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 2.

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,98, 1,04 (3H, cada uno t, J = 7,1 Hz), 1,52–1,60 (1H, m), 1,74–1,77 (3H, m), 1,96–2,05 (1H, m), 2,15–2,18 (1H, m), 2,77–2,93 (8H, m), 3,17–3,32 (3H, m), 3,49 (1H, s a), 4,22 (1H, s a), 4,41–4,45 (1H, m), 4,51 (1H, s a), 4,69–4,72 (1H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,37 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,91–8,98 (2H, m), 9,32 (1H, d, J = 6,6 Hz), 11,39, 11,53 (1H, cada uno m).
EM (FAB) m/z: 569 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 147] (Referencia)

30 Clorhidrato de N-((1R*, 2S*, 5S*)-2-[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-5-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

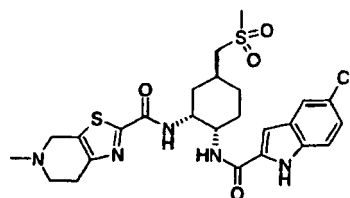


35 El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 336 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 2.

40 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,13–1,22 (1H, m), 1,40–1,46 (1H, m), 1,68–1,99 (5H, m), 2,18–2,29 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,22 (2H, s a), 3,49 (1H, s a), 3,70 (1H, s a), 4,09–4,16 (1H, m), 4,42–4,46 (2H, m), 4,67 (1H, s a), 7,03 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 11,35–11,58 (1H, m), 11,76 (1H, s a).
EM (FAB) m/z: 557 (M+H) $^+$.

45 [Ejemplo 148] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-5-[(metilsulfonyl)metil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



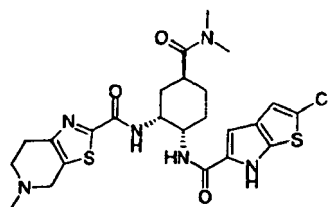
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 340 se trató con HCl en etanol, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,35–1,40 (1H, m), 1,55–1,62 (1H, m), 1,70–1,76 (1H, m), 1,88–1,94 (1H, m), 2,03–2,07 (1H, m), 2,13–2,17 (1H, m), 2,30–2,33 (1H, m), 2,43–3,48 (10H, m), 3,60–3,73 (2H, m), 4,11–4,16 (1H, m), 4,40–4,42 (2H, m), 4,68–4,73 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 11,78 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 564 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 149] (Referencia)

N-((1R, 2S, 5S)-2-((2-cloro-6H-tieno-[2,3-b]-pirrol-5-il)-carbonil)-amino)-5-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



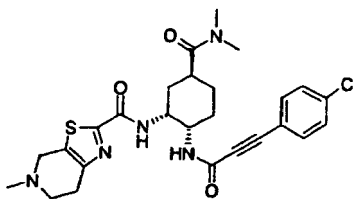
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 129, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 252 se sometió a reducción catalítica, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 345, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,56–1,66 (1H, m), 1,76–1,93 (2H, m), 2,02–2,06 (1H, m), 2,19–2,26 (1H, m), 2,30–2,34 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,79–2,88 (3H, m), 2,91–2,94 (2H, m), 2,96 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,69–3,77 (2H, m), 4,13–4,19 (1H, m), 4,58–4,61 (1H, m), 6,72 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,60 (1H, d, J = 5,8 Hz), 10,54 (1H, a).

EM (ESI) m/z: 549 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 150] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-((3-(4-clorofenil)-2-propinoil)-amino)-5-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



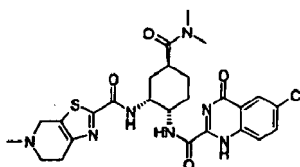
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 129, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 252 se sometió a reducción catalítica, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 347, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,38–1,50 (1H, m), 1,58–1,92 (4H, m), 2,78 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,01–3,24 (3H, m), 3,26–3,80 (2H, m), 3,90–3,98 (1H, m), 4,30–4,78 (3H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,83 (1H, d, J = 7,8 Hz).

EM (FAB) m/z: 528 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 151] (Referencia)

Clorhidrato de 6-cloro-N-((1S, 2R, 4S)-4-((dimetilamino)-carbonil)-2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil)-amino)-ciclohexil)-4-oxo-1,4-dihidroquinazolina-2-carboxamida:



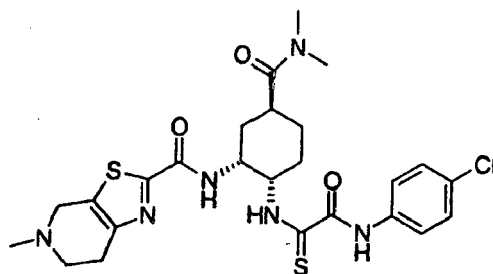
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 129, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 252 se sometió a reducción catalítica, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 349, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,45–1,60 (1H, m), 1,70–1,90 (3H, m), 1,90–2,20 (3H, m), 2,80 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,98–3,80 (4H, m), 4,05–4,20 (2H, m), 4,35–4,80 (3H, m), 7,63 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,75–9,00 (2H, m), 11,00–11,50 (1H, a), 12,53 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 573 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 152] (Referencia)

N-((1R, 2S, 5S)-2-([2-(4-cloroanilino)-2-oxoetano-tioil]-amino)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



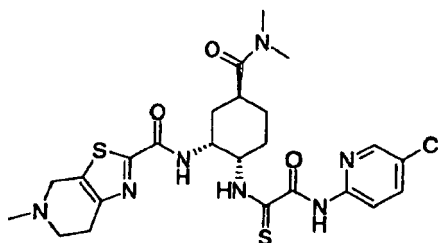
El compuesto (184 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 y el compuesto (150 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 351 se disolvieron en una mezcla de metanol (1 ml)-cloruro de metileno (4 ml), la disolución se agitó con calentamiento a 150 °C, para evaporar de este modo el disolvente, y el calentamiento se continuó durante 5 minutos. Después de que la mezcla de reacción se dejara enfriar, el producto formado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 24:1) para dar el compuesto del título (59 mg).

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,65–1,90 (2H, m), 1,90–2,00 (1H, m), 2,00–2,15 (2H, m), 2,20–2,30 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,75–2,95 (5H, m), 2,96 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,68 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 3,75 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 4,45–4,60 (1H, m), 4,80–4,85 (1H, m), 7,31 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,60 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,99 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 10,15 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 563 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 153] (Referencia)

N-((1R, 2S, 5S)-2-([2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoetanotioil]amino)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



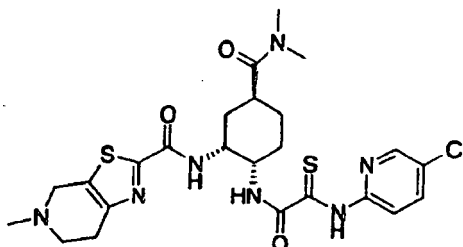
El compuesto (184 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 y el compuesto (150 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 353 se disolvieron en una mezcla de metanol (0,3 ml)-cloruro de metileno (0,3 ml). La disolución se agitó con calentamiento a 150 °C, para evaporar de este modo el disolvente, y el calentamiento se continuó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar, el producto formado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 24:1) para dar el compuesto del título (52 mg).

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,60–2,00 (3H, m), 2,00–2,20 (2H, m), 2,25–2,40 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,80–2,95 (5H, m), 2,96 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,70 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 3,75 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 4,45–4,60 (1H, m), 4,75–4,85 (1H, m), 7,45 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,67 (1H, dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 10,06 (1H,

d, J = 6,3 Hz), 10,56 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 564 (M+H)⁺.

[Ejemplo 154] (Referencia)

N-((1R, 2S, 5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-tioacetil)amino)-5-((dimetilamino)carbonil)ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



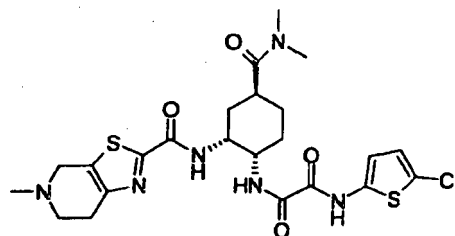
El compuesto (72 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 355 y 2-amino-5-cloropiridina (100 mg) se disolvieron en una mezcla de metanol (0,2 ml)-cloruro de metileno (0,2 ml), la disolución se agitó con calentamiento a 150 °C, y el calentamiento se continuó durante 8 minutos después de eliminar por destilación el disolvente. Después de que la mezcla de reacción se dejara enfriar, el producto formado se purificó por cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 23:2) para dar el compuesto del título (4 mg).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,60–2,00 (3H, m), 2,00–2,20 (3H, m), 2,53 (3H, s), 2,75–3,00 (5H, m), 2,95 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,65–3,80 (2H, m), 4,05–4,15 (1H, m), 4,70–4,80 (1H, m), 7,28 (1H, d), 7,43 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,56 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 564 (M+H)⁺.

[Ejemplo 155] (Referencia)

Clorhidrato de N¹-(5-cloro-2-tienil)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-((dimetilamino)carbonil)-2-(((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida:



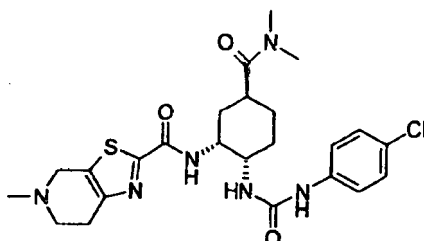
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 356 se hidrolizó y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40–1,55 (1H, m), 1,60–1,85 (3H, m), 1,90–2,15 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,90–3,15 (1H, m), 2,92 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,15–3,30 (2H, m), 3,50–3,80 (2H, m), 3,95–4,05 (1H, m), 4,35–4,90 (3H, m), 6,90 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,94 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,72 (1H, d, J = 7,3 Hz), 9,13 (1H, s a), 11,21 (1H, s a), 12,32 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 553 (M+H)⁺.

[Ejemplo 156] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-(((4-cloroanilino)carbonil)amino)-5-((dimetilamino)carbonil)ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



Isocianato de 4-clorofenilo (76,8 mg) se añadió a una disolución del compuesto (183 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 en cloruro de metileno (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 20:1 → 10:1) para evaporar el disolvente. El residuo se

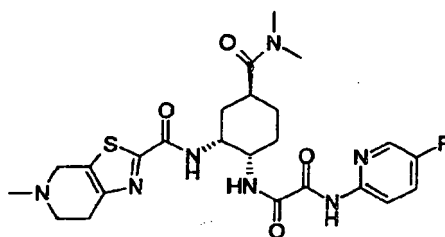
5 disolvió en etanol (2 ml) y cloruro de metileno (2 ml), HCl 1 N en etanol (0,4 ml) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se solidificó con dietil éter para dar el compuesto del título (160 mg).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,35–1,50 (1H, m), 1,60–1,90 (5H, m), 2,79 (3H, s), 2,92 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,10–3,60 (4H, m), 3,60–3,90 (2H, m), 4,35–4,80 (3H, m), 6,26 (1H, s a), 7,23 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,37 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,53 (1H, s a), 8,72 (1H, s a), 11,35, 11,67 (total 1H, cada uno s).

EM (ESI) m/z: 519 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 157] (Referencia)

15 Clorhidrato de N^1 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazololo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)- N^2 -(5-fluoropiridin-2-il)-etanodiamida:



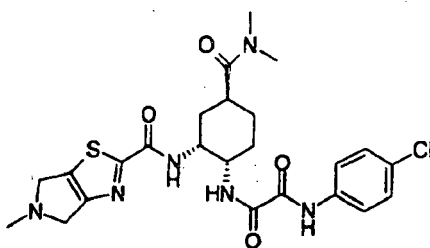
20 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 357 se hidrolizó y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,47–1,53 (1H, m), 1,68–1,75 (3H, m), 1,99–2,10 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,80–3,00 (1H, m), 2,95 (6H, s), 3,18–3,21 (2H, m), 3,40–3,80 (2H, m), 3,87–4,82 (4H, m), 7,82–7,85 (1H, m), 8,01–8,05 (1H, m), 8,40 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,71 (1H, d, J = 7,7 Hz), 9,13 (1H, d, J = 7,3 Hz), 10,27 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 532 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 158] (Referencia)

30 Clorhidrato de N^1 -(4-clorofenil)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrololo-[3,4-d]-tiazolo-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



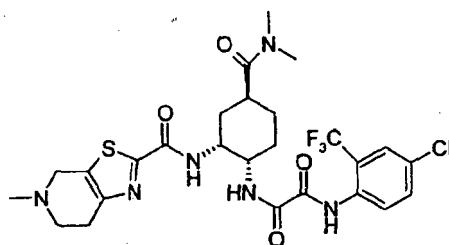
35 El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 242 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 272, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 97.

40 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,47–1,51 (1H, m), 1,69–1,75 (3H, m), 1,98–2,05 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,98–3,04 (1H, m), 3,10 (3H, s), 3,40–4,61 (6H, m), 7,41 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,76 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,79 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 533 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 158] (Referencia)

45 Clorhidrato de N^1 -[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



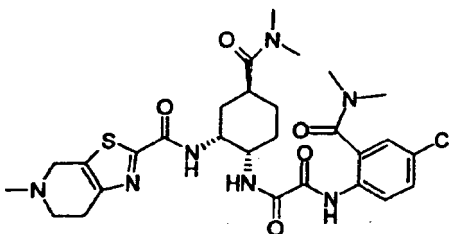
Cloruro de tionilo (1 ml) se añadió a una disolución de cloroformo (10 ml) del compuesto (269 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 359, y la mezcla se agitó a 75 °C durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se secó. Al residuo se añadieron una disolución de cloruro de metileno (7 ml) del compuesto (286 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 y piridina (3 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 2 horas a la vez que la temperatura del sistema se elevó a temperatura ambiente. Hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 20:1) y cromatografía en columna sobre LH-20 (tamiz molecular, metanol) para dar una base libre (90 mg) del compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo pálido. Cloruro de metileno (5 ml), etanol (5 ml) y HCl 1 N en etanol (1 ml) se añadieron a este producto. Con presión reducida, el disolvente se eliminó por destilación, seguido de secado para dar el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,41–1,55 (1H, m), 1,59–1,80 (3H, m), 1,98–2,13 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,91 (6H, s), 3,12–3,26 (2H, m), 3,30–3,58 (2H, m), 3,60–3,78 (1H, m), 3,94–4,04 (1H, m), 4,35–4,63 (2H, m), 4,64–4,80 (1H, m), 7,73–7,82 (2H, m), 7,85 (1H, s), 8,68–8,73 (1H, m), 9,18 (1H, s a), 10,31 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 615 (M+H).

[Ejemplo 160] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -[4-cloro-2-[(dimetilamino)-carbonil]fenil]- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-etanodiamida:



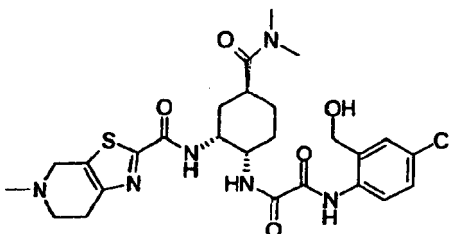
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 362 se hidrolizó y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,42–1,56 (1H, m), 1,59–1,82 (3H, m), 1,98–2,14 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,10–3,30 (4H, m), 3,62–3,79 (1H, m), 3,92–4,01 (1H, m), 4,34–4,50 (2H, m), 4,66–4,79 (1H, m), 7,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 2,4, 8,5 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,75 (1H, a), 9,10–9,24 (1H, m), 10,52 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 618 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 161] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -[4-cloro-2-(hidroximetil)fenil]- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 105, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de

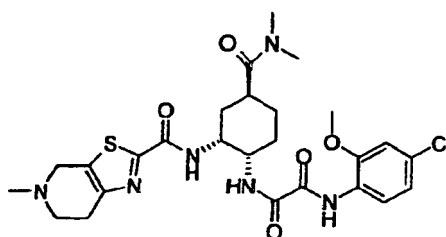
referencia 270 se condensó con 4-cloro-2-hidroximetilanilina, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,42–1,57 (1H, m), 1,58–1,81 (3H, m), 1,98–2,14 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,93 (6H, s), 3,12–3,58 (4H, m), 3,67–3,80 (1H, m), 3,94–4,04 (1H, m), 4,37–4,50 (1,5H, m), 4,55 (2H, s), 4,67–4,80 (1H, m), 5,77–5,92 (0,5H, m), 7,37 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,74–8,81 (1H, m), 9,03–9,19 (1H, m), 10,79 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 577 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 162] (Referencia)

Clorhidrato de N 1 -(4-cloro-2-metoxifenil)-N 2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



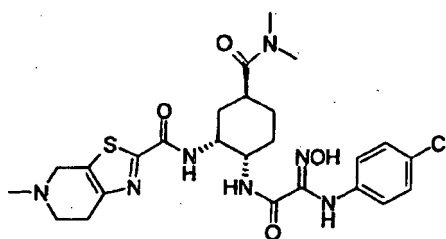
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 364 se hidrolizó y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40–1,55 (1H, m), 1,58–1,79 (3H, m), 1,94–2,11 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,92 (6H, s), 3,05–3,55 (4H, m), 3,65–3,75 (1H, a), 3,90 (3H, s), 3,91–4,00 (1H, m), 4,36–4,47 (2H, a), 4,65–4,77 (1H, a), 7,04 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,65–8,80 (1H, a), 9,10–9,25 (1H, a), 9,74 (1H, s), 11,10–11,35 (1H, a).

EM (ESI) m/z: 577 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 163] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[[2-(4-cloroanilino)-2-(hidroxiimino)acetil]-amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



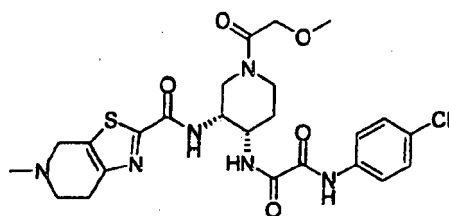
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 366 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 y un tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,41–1,53 (1H, m), 1,57–1,77 (3H, m), 1,88–2,04 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,91 (6H, s), 3,00–3,60 (4H, m), 3,65–3,74 (1H, a), 3,87–3,96 (1H, m), 4,37–4,48 (2H, m), 4,66–4,76 (1H, m), 6,70 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,40–8,53 (2H, m), 8,57–8,66 (1H, m), 10,30–10,47 (1H, a), 10,66–10,76 (1H, a).

EM (ESI) m/z: 562 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 164] (Referencia)

Clorhidrato de N 1 -(4-clorofenil)-N 2 -((3R, 4S)-1-(2-metoxiacetil)-3-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}piperidin-4-il)-etanodiamida:



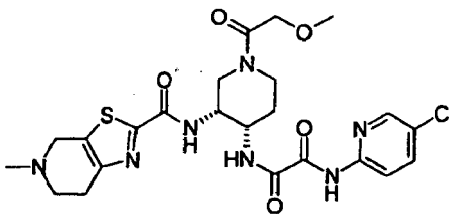
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 367 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 y un tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,60–1,72 (1H, m), 1,99–2,22 (1H, m), 2,90 (3H, s), 3,03–4,80 (17H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,56–8,73 (1H, a), 4,14–9,33 (1H, a), 10,83 (1H, s), 11,20–11,55 (1H, a).

EM (ESI) m/z: 549 (M-H) $^+$.

[Ejemplo 165] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((3R, 4S)-1-(2-metoxiacetil)-3-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}piperidin-4-il)-etanodiamida:



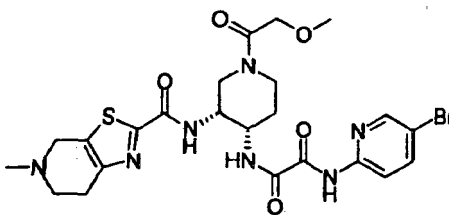
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 368 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 y un tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,60–1,72 (1H, m), 1,98–2,20 (1H, m), 2,90 (3H, s), 3,00–4,77 (17H, m), 7,20–7,35 (0,8H, a), 7,48–7,56 (0,2H, a), 7,94–8,07 (1H, a), 8,40–8,70 (1H, a), 8,48–8,70 (1H, a), 9,23–9,45 (1H, a), 10,21–10,35 (1H, a), 11,30–11,70 (1H, a).

EM (ESI) m/z: 550 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 166] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(5-bromopiridin-2-il)- N^2 -((3R, 4S)-1-(2-metoxiacetil)-3-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}piperidin-4-il)-etanodiamida:



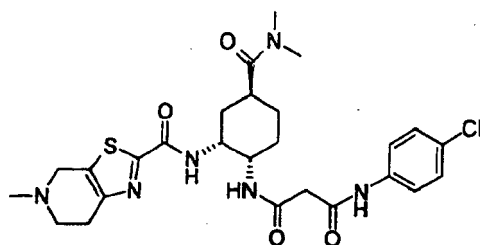
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 369 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 y un tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,60–1,73 (1H, m), 1,97–2,20 (1H, m), 2,90 (3H, s), 3,03–3,52 (7H, m), 3,64–4,07 (5H, m), 4,10–4,50 (4H, m), 4,65–4,78 (1H, m), 7,28–7,35 (0,2H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,55–8,67 (1H, m), 9,22–9,41 (1H, m), 10,20–10,31 (0,8H, m), 11,25–11,70 (1H, a).

EM (ESI) m/z: 594 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 167] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(4-clorofenil)- N^3 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclohexil)malonamida:

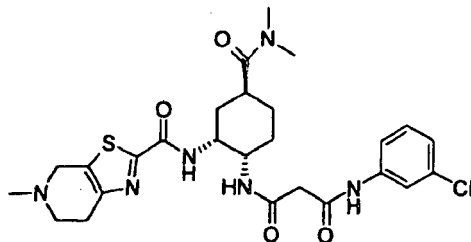


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 5, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 371 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,32–1,50 (1H, m), 1,55–1,87 (5H, m), 2,78 (3H, m), 2,92 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,99–3,00 (1H, m), 3,05–3,50 (5H, m), 3,65–3,75 (1H, m), 3,80–3,92 (1H, m), 4,35–4,45 (1H, m), 4,45–4,55 (1H, m), 4,65–4,80 (1H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,00–8,10 (1H, m), 8,30–8,40 (1H, m), 10,29 (1H, d, J = 12,5 Hz), 12,40 (1H, s a) EM (FAB) m/z: 561 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 168] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(3-clorofenil)- N^3 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)malonamida:

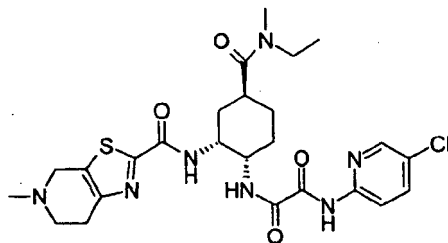


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 5, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 373 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,32–1,50 (1H, m), 1,55–1,90 (5H, m), 2,77 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,99–3,00 (1H, m), 3,05–3,50 (5H, m), 3,65–3,80 (1H, m), 3,80–3,90 (1H, m), 4,35–4,50 (1H, m), 4,50–4,60 (1H, m), 4,65–4,80 (1H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,79 (1H, s), 8,00–8,10 (1H, m), 8,30–8,40 (1H, m), 10,28 (1H, d, J = 12,5 Hz), 11,67 (1H, s a) EM (FAB) m/z: 561 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 169] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[[etil(metil)amino]carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



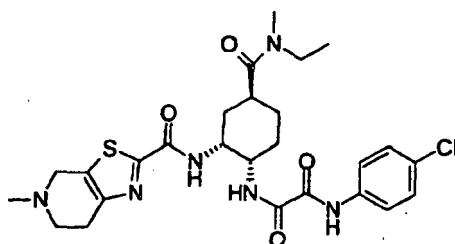
Paladio al 10 % sobre carbono (0,3 g) se añadió a una disolución del compuesto (0,33 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 404 en etanol (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de eliminar la materia insoluble por filtración a través de una almohadilla de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante (0,37 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml), y el compuesto (0,3 g) que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (0,2 g) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,37 g) se añadieron sucesivamente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con una mezcla de cloroformo-metanol (9:1) y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. Después de que la capa orgánica resultante se secase sobre sulfato de sodio

anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, el residuo resultante se sometió a separación y purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 95:5). La fracción de interés se concentró. Una disolución de HCl 1 N en etanol se añadió para formar un clorhidrato. Esta sal se recristalizó en una mezcla de metanol y dietil éter para dar el compuesto del título (0,28 g).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,95 (1,5H, t, J = 6,9 Hz), 1,42 (1,5H, t, J = 6,9 Hz), 1,90–1,52 (1H, m), 1,60–1,78 (3H, m), 1,92–2,11 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,90 (3H, s), 3,10–3,38 (5H, m), 3,40–3,52 (1H, m), 3,68–3,70 (1H, m), 3,96–4,05 (1H, m), 4,41 (2H, s), 4,70 (1H, d, J = 15,9 Hz), 8,00–8,01 (2H, m), 8,44 (1H, s), 8,71 (1H, dd, J = 10,1, 2,2 Hz), 9,14 (0,5H, d, J = 7,8 Hz), 9,22 (0,5H, d, J = 8,3 Hz), 10,24 (0,5H, s), 10,28 (0,5H, s), 11,48 (1H, a, s), 11,61 (1H, s a).
EM (FAB) m/z: 562 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 170] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(4-clorofenil)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[[etil(metil)amino]carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-etanodiamida:

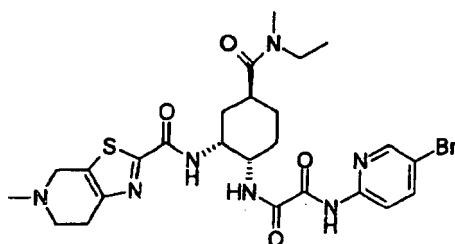


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 169, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 404 se convirtió en la amina correspondiente, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 374 y un tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,97 (1,5H, t, J = 6,9 Hz), 1,04 (1,5H, t, J = 6,9 Hz), 1,40–1,60 (1H, m), 1,60–1,80 (3H, m), 1,92–2,11 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,89 (3H, s), 3,10–3,32 (5H, m), 3,40–3,52 (1H, m), 3,65–3,80 (1H, m), 3,90–4,05 (1H, m), 4,40 (2H, s), 4,70 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,75 (1H, dd, J = 10,1, 2,2 Hz), 9,00 (0,5H, d, J = 7,8 Hz), 9,08 (0,5H, d, J = 8,3 Hz), 10,81 (1H, d, J = 4,9 Hz), 11,45 (1H, s a).
EM (FAB) m/z: 561 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 171] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(5-bromopiridin-2-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[[etil(metil)amino]carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:

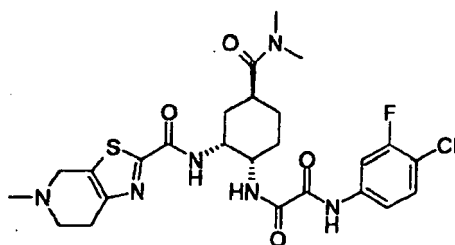


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 169, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 404 se convirtió en la amina correspondiente, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 375 y un tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,02 (1,5H, t, J = 6,9 Hz), 1,08 (1,5H, t, J = 6,9 Hz), 1,49–1,60 (1H, m), 1,60–1,86 (3H, m), 2,00–2,20 (2H, m), 2,81 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,15–3,42 (6H, m), 3,50–3,60 (1H, m), 3,70–3,82 (1H, m), 4,48 (2H, s), 4,77 (1H, d, J = 15,9 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,58 (1H, s), 8,78 (1H, dd, J = 10,1, 2,2 Hz), 9,21 (0,5H, d, J = 7,8 Hz), 9,29 (0,5H, d, J = 8,3 Hz), 10,29 (0,5H, s), 10,33 (0,5H, s), 11,53 (0,5H, s a), 11,65 (0,5H, s a).
EM (FAB) m/z: 607 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 172] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(4-cloro-3-fluorofenil)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[[dimetilamino]carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



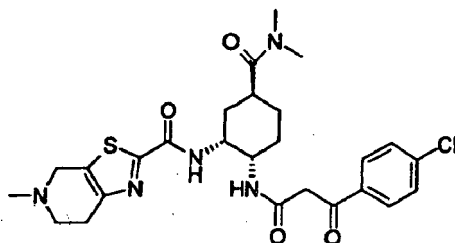
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 169, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 252 se convirtió en la amina correspondiente, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 378 y un tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,44–1,52 (1H, m), 1,65–1,76 (3H, m), 2,01–2,07 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,93 (6H, s), 2,94–3,00 (1H, m), 3,10–3,38 (3H, m), 3,68–3,70 (1H, m), 3,96–4,05 (1H, m), 4,42 (2H, s), 4,70 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 7,56 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J = 11,7, 1,5$ Hz), 8,73 (1H, dd, $J = 12,5, 7,3$ Hz), 9,06 (1H, dd, $J = 12,5, 8,1$ Hz), 11,01 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 11,30–11,42 (1H, m).

EM (FAB) m/z : 565 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 173] (Referencia)

- 15 N-((1R, 2S, 5S)-2-[[3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoil]-amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



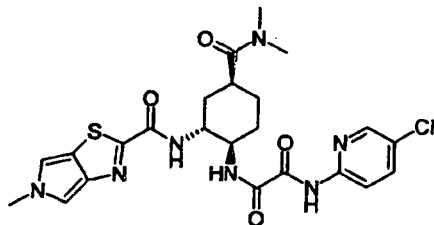
- 20 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 383 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 y un tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) (base libre) δ : 1,22–1,32 (1H, m), 1,49–1,92 (3H, m), 1,95–2,10 (2H, m), 2,53 (3H, s), 2,70–2,79 (1H, m), 2,80–2,90 (2H, m), 2,93 (6H, s), 2,95–3,09 (2H, m), 3,72 (2H, s), 3,87 (2H, s), 4,05–4,19 (1H, m), 4,60–4,70 (1H, m), 7,20–7,40 (2H, m), 7,42 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,87 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

EM (FAB) m/z : 546 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 174] (Referencia)

- 30 N 1 -(5-cloropiridin-2-il)-N 2 -((1R, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-5H-pirrol-3,4-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:

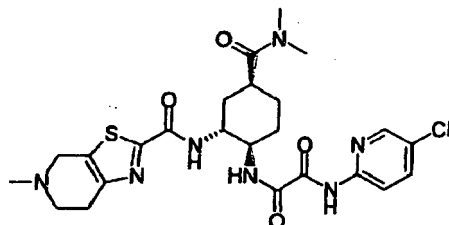


- 35 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 386 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 293, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,00–2,35 (7H, m), 2,96 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,85–3,95 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,60–4,75 (1H, m), 6,68 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,20–7,32 (1H, m), 7,67 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 9,64 (H, s). HRMS (FAB) m/z : 532,1520 (M+H) $^+$. (Calculado; C $_{23}$ H $_{27}$ ClN $_7$ O $_4$ S: 532,1534).

[Ejemplo 175] (Referencia)

Clorhidrato de N¹-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-N²-((1R, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



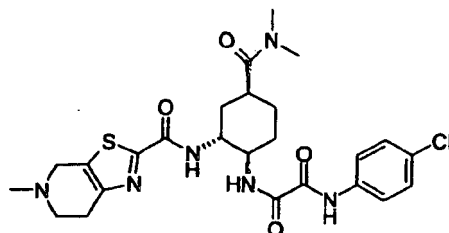
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 253, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 387 se redujo. De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 114, el compuesto que se obtiene de este modo se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,50–1,98 (6H, m), 2,82 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,86–3,92 (7H, m), 4,30–4,81 (2H, m), 7,92–8,09 (2H, m), 8,39–8,47 (1H, m), 8,56–8,72 (2H, m), 10,17 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 548 (M+H)⁺.

[Ejemplo 176] (Referencia)

N¹-(4-clorofenil)-N²-((1R, 2R, 4S)-9-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



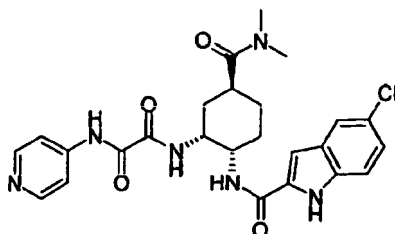
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 253, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 387 se redujo. De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 242 se hidrolizó para formar una sal de litio, y el compuesto reducido de este modo se condensó con la sal de litio, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,50–1,97 (6H, m), 2,82 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,83–3,88 (7H, m), 4,30–4,79 (2H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,63 (1H, d, J = 8,8 Hz), 10,72 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 547 (M+H)⁺.

[Ejemplo 177] (Referencia)

Clorhidrato de N¹-[(1R, 2S, 5S)-2-[[5-cloroindol-2-il)-carbonil]-amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-N²-(piridin-4-il)-etanodiamida:



El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 310 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 261 se hidrolizó para formar 2-[(piridin-4-il)amino]-2-oxoacetato de litio, y el compuesto desprotegido de este modo se condensó con la sal de litio, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40–2,01 (6H, m), 2,79 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,00–3,18 (1H, m), 4,02–4,19 (1H, m), 4,45–4,55 (1H, m), 7,09 (1H, s), 7,13–7,22 (1H, m), 7,41 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,64 (1H, s), 8,28 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,62 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,72 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 11,74 (1H, s), 11,83 (1H, s).

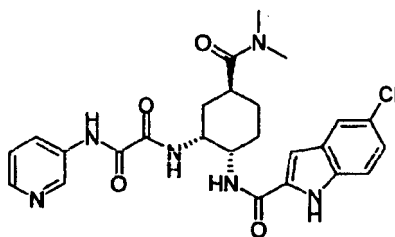
EM (FAB) m/z : 511 (M+H) $^+$.

5

[Ejemplo 178] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -{(1R, 2S, 5S)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)- N^2 -(piridin-3-il)-etanodiamida:

10



De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 242, 3-aminopiridina se condensó con 2-cloro-2-oxoacetato de metilo para formar 2-[(piridin-3-il)amino]-2-oxoacetato de metilo. De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 177, el compuesto del título se obtuvo a partir del producto de éster condensado de este modo y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 310.

15

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40–2,05 (6H, m), 2,80 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,92–3,15 (1H, m), 4,02–4,17 (1H, m), 4,42–4,58 (1H, m), 7,10 (1H, s), 7,12–7,19 (1H, m), 7,40 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,62–7,87 (2H, m), 8,36–8,64 (4H, m), 9,18 (1H, s), 11,39 (1H, s), 11,79 (1H, s).

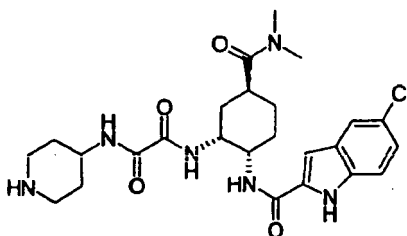
20

EM (FAB) m/z : 511 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 179] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -{(1R, 2S, 5S)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)- N^2 -(piperidin-4-il)-etanodiamida:

25



HCl 4 N-dioxano (8,0 ml) se añadió a una disolución del compuesto (400 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 389 en etanol (5,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, el residuo se lavó con cloruro de metileno, y la materia insoluble se filtró y se lavó para dar el compuesto del título (320 mg).

30

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,38–1,92 (10H, m), 2,77 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,82–3,35 (6H, m), 3,88–4,10 (2H, m), 4,34–4,43 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,11–7,17 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,65 (1H, s), 8,25 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,89 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 11,75 (1H, s).

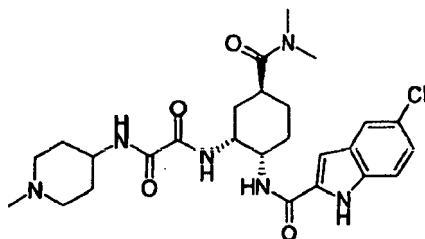
35

EM (ESI) m/z : 517 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 180] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -{(1R, 2S, 5S)-2-[[[5-cloroindol-2-il]-carbonil]-amino]-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)- N^2 -(1-metilpiperidin-4-il)-etanodiamida:

40



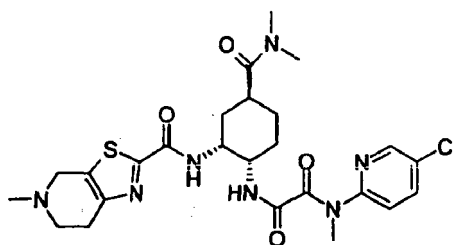
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 9, el compuesto que se obtiene en el ejemplo 179 se metiló. El producto metilado condensado de este modo se trató con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40–2,01 (11H, m), 2,67 (3H, s), 2,79 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,85–4,48 (7H, m), 7,07 (1H, s), 7,16 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,25–8,35 (1H, m), 8,37 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,90–9,02 (1H, m), 9,82 (1H, s a), 11,78 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 531 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 181] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)- N^1 -metiletanodiamida:



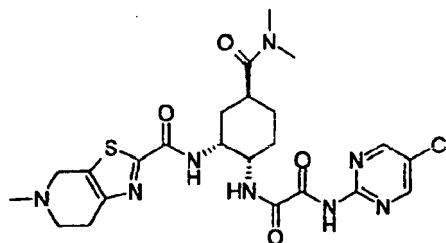
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 390 se hidrolizó y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,32–1,97 (6H, m), 2,42–2,51 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,93 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,00–4,80 (8H, m), 7,45 (1H, s a), 7,88–7,97 (1H, m), 8,25–8,41 (2H, m), 8,78–8,91 (1H, m).

EM (FAB) m/z: 562 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 182] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(5-cloropirimidin-2-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



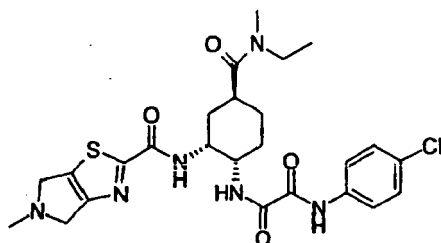
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 391 se hidrolizó y, a continuación, se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,38–2,10 (7H, m), 2,77 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,93 (3H, s), 3,04–4,80 (8H, m), 8,60–8,70 (2H, m), 8,82 (2H, s), 9,08 (1H, s a), 10,64 (1H, s), 11,57 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 549 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 183] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(4-clorofenil)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(etil(metil)amino)-carbonil]-2-[[5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo-[3,9-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



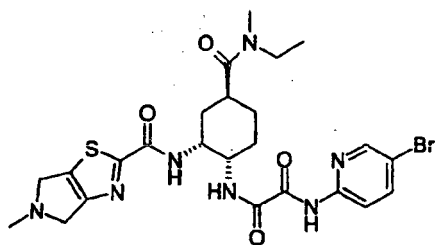
5 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 392 se redujo de una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 253. De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 101, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 242 se hidrolizó para formar el ácido carboxílico, y el compuesto reducido de este modo se condensó con el ácido carboxílico, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

10 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,96, 1,02 (3H, cada uno t, $J = 7,0$ Hz), 1,47–1,58 (1H, m), 1,65–1,77 (3H, m), 1,98–2,08 (2H, m), 2,76–2,91 (4H, m), 3,07 (3H, s), 3,19–3,41 (2H, m), 3,98–4,04 (1H, m), 4,42 (1H, a, s), 4,46–4,94 (4H, m), 7,41 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,83 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,74–8,80 (1H, m), 9,02 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 10,82 (1H, s), 12,41 (1H, s a).

EM (FAB) m/z : 547 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 [Ejemplo 184] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(5-bromopiridin-2-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[[etil(metil)amino]carbonil]-2-[[5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo-[3,4-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-etanodiamida:



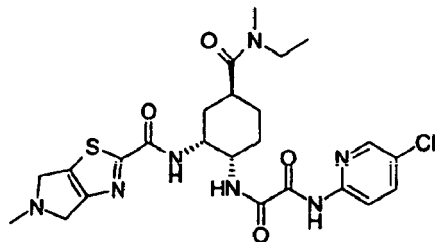
20 El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 392 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 262, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 183.

25 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,90–1,08 (3H, m), 1,40–2,13 (6H, m), 2,70–3,53 (13H, m), 3,92–4,08+ (1H, m), 4,35–4,47 (1H, m), 7,95 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,10 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 8,50–8,55 (1H, m), 8,68–8,78 (1H, m), 9,12–9,18 (1H, m), 10,26 (1H, s).

EM (FAB) m/z : 592 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30 [Ejemplo 185] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[[etil(metil)amino]carbonil]-2-[[5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo-[3,9-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-etanodiamida:



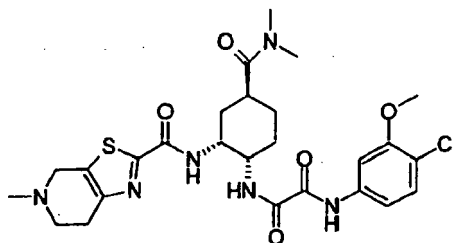
35 El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 392 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 243 de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo.

40 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : [0,95 (t, $J = 7,0$ Hz), 1,01 (t, $J = 6,8$ Hz), 3H], 1,45–1,72 (4H, m), 1,96–2,07 (2H, m), 2,74–2,90 (9H, m), 3,06 (3H, s), 3,18–3,40 (2H, m), 3,95–4,02 (1H, m), 4,41 (1H, a, s), 4,54–4,90 (4H, m), 8,00 (2H, s a), 8,45 (1H, s), 8,70–8,75 (1H, m), 9,15 (1H, s a), 10,27 (1H, s a), 12,29 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 548 (M+H)⁺.

[Ejemplo 186] (Referencia)

- 5 Clorhidrato de N¹-(4-cloro-3-metoxifenil)-N²-((1S, 2R, 4S)-9-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,9-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



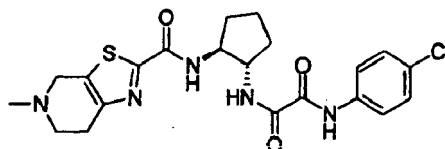
- 10 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 395 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,46–1,54 (1H, m), 1,67–1,77 (3H, m), 2,01–2,10 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,92–2,98 (7H, m), 3,21 (2H, s a), 3,49 (1H, s a), 3,69 (1H, s a), 3,80 (3H, s), 3,98–4,03 (1H, m), 4,42–4,50 (2H, m), 4,69 (1H, s a), 7,37 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,7, 2,2 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,75 (1H, d, J = 7,3 Hz), 9,06 (1H, s a), 10,77 (1H, s), 11,44 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 577 (M+H)⁺.

[Ejemplo 187] (Referencia)

- 20 Clorhidrato de N¹-(4-clorofenil)-N²-((1R*, 2R*)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclopentil)-etanodiamida:



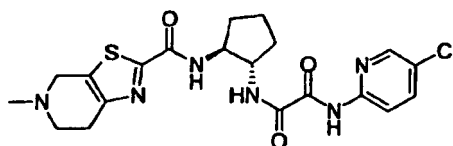
- 25 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 101, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 242 se hidrolizó, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 62 y un tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,65–1,73 (4H, m), 1,91–1,96 (2H, m), 2,91 (3H, s), 3,15 (2H, s a), 3,49 (1H, s a), 3,66 (1H, s a), 4,32–4,42 (3H, m), 4,66 (1H, s a), 7,40 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,03 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,76 (1H, s), 11,32 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 462 (M+H)⁺.

[Ejemplo 188] (Referencia)

- 35 Clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1R*, 2R*)-2-1[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclopentil)-etanodiamida:



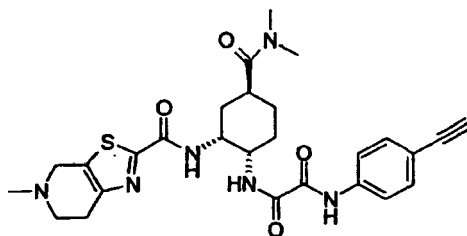
- 40 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 114, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 62 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

45 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,71 (4H, s a), 1,96 (2H, s a), 2,90 (3H, s), 3,14 (1H, s a), 3,21 (1H, s a), 3,47 (1H, s a), 3,68 (1H, s a), 4,34–4,45 (3H, m), 4,66 (1H, s a), 7,99–8,06 (2H, m), 8,43–8,44 (1H, m), 8,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,20 (1H, d, J = 8,5 Hz), 10,20 (1H, s a), 11,78 (1,1H, s a).

EM (FAB) m/z: 463 (M+H)⁺.

[Ejemplo 188] (Referencia)

N¹-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,9-c]-piridin-2-il]carbonil]-amino)-ciclohexil)-N²-(4-etinilfenil)-etanodiamida:

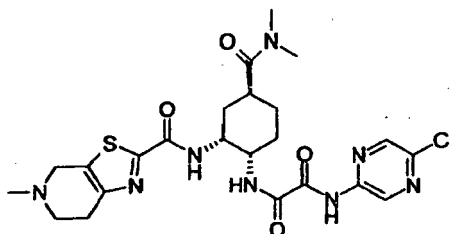


5 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 169, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 252 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 397, para dar de este modo el compuesto del título.

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,67-2,16 (6H, m), 2,51 (3H, s), 2,76-2,91 (5H, m), 2,94 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,07 (1H, s), [3,65 (1H, d, J = 15,5 Hz), 3,73 (1H, d, J = 15,5 Hz) patrón AB], 4,09-4,16 (1H, m), 4,72-4,75 (1H, m), 7,42-7,46 (3H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,36 (1H, s).
EM (FAB) m/z: 537 (M+H)⁺.

15 [Ejemplo 190] (Referencia)

Clorhidrato de N¹-(5-cloropirazin-2-il)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:

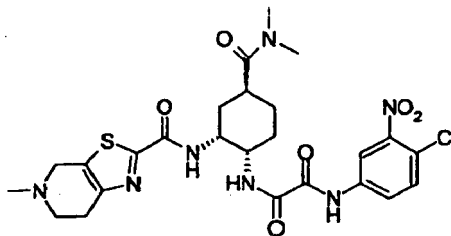


20 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 399, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,44-1,52 (1H, m), 1,65-1,77 (3H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,91-2,97 (7H, m), 3,20 (2H, s a), 3,48 (1H, s a), 3,68 (1H, s a), 3,97-4,02 (1H, m), 4,40-4,46 (2H, m), 4,68 (1H, s a), 8,64 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,70 (1H, d, J = 7,3 Hz), 9,02 (1H, s), 9,21 (1H, s a), 10,91 (1H, s a), 11,50 (1H, s a).
EM (FAB) m/z: 549 (M+H)⁺.

30 [Ejemplo 191] (Referencia)

Clorhidrato de N¹-(4-cloro-3-nitrofenil)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:

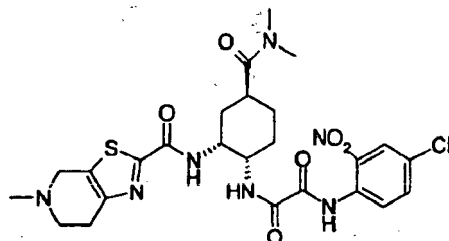


35 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 400, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,44-1,53 (1H, m), 1,66-1,73 (3H, m), 1,97-2,07 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,89-3,05 (7H, m), 3,20 (2H, s a), 3,55 (2H, s a), 4,00 (1H, s a), 4,44 (1H, s a), 4,52 (2H, s a), 7,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,59 (1H, s), 8,71 (1H, d, J = 7,3 Hz), 9,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 11,24 (1H, s), 11,58 (1H, s a).
EM (FAB) m/z: 592 (M+H)⁺.

[Ejemplo 192] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(4-cloro-2-nitrofenil)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-9,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:

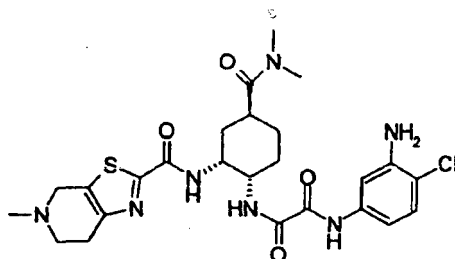


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 114, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 401, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,46–1,54 (1H, m), 1,66–1,77 (3H, m), 2,03–2,10 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,90–2,93 (7H, m), 3,17–3,28 (2H, m), 3,49 (1H, s a), 3,68 (1H, s a), 3,99–4,04 (1H, m), 4,41 (1H, s a), 4,46 (1H, s a), 4,68 (1H, s a), 7,89 (1H, d, J = 89,0 Hz), 8,20–8,21 (2H, m), 8,73 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,28 (1H, s a), 11,49 (1H, s a), 11,56 (1H, s). EM (FAB) m/z: 592 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 193] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(3-amino-4-clorofenil)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



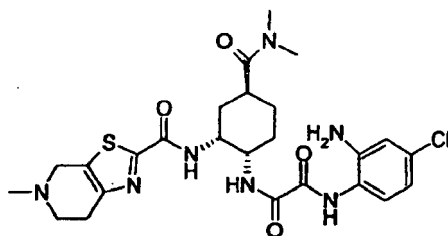
El compuesto (236 mg) que se obtiene en el ejemplo 191 se disolvió en etanol (25 ml), y se añadió una cantidad catalítica de níquel Raney, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras lo anterior, se añadió una cantidad catalítica de níquel Raney adicionalmente, seguido de agitación durante 7 horas adicionales. El catalizador se retiró por filtración, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 23:2) para dar un sólido de color amarillo pálido (101 mg). Este producto se disolvió en cloruro de metileno, y HCl 1 N en etanol (360 μ l) se añadió al mismo. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, una pequeña cantidad de metanol se añadió al residuo, y se añadió dietil éter gota a gota a la vez que se irradiaba con ondas ultrasónicas para recoger el precipitado formado. Este producto se lavó con dietil éter para dar el compuesto del título (95 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,45–1,53 (1H, m), 1,66–1,73 (3H, m), 1,97–2,10 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,91–2,94 (7H, s a), 3,11–3,19 (1H, m), 3,29 (1H, s a), 3,98 (1H, s a), 3,69 (1H, s a), 3,95–4,02 (1H, m), 4,44 (2H, s a), 4,68, 4,72 (1H, cada uno s a), 4,86 (2,5H, s a), 6,98 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,35, 7,38 (1H, cada uno s a), 8,72–8,77 (1H, m), [8,91 (d, J = 7,8 Hz), 8,99 (d, J = 8,5 Hz), 1H], 10,45, 10,47 (1H, cada uno s a), 11,74 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 562 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 194] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(2-amino-4-clorofenil)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 192, de una forma similar a la del proceso que se describe en el ejemplo 193.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,45–1,77 (4H, m), 2,06–2,09 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,92 (7H, s a), 3,12–3,19 (1H, m), 3,26–3,28 (1H, m), 3,48 (1H, s a), 3,70 (1H, s a), 4,00–4,44 (5,7H, m), 4,70, 4,74 (1H, cada uno s a), 6,63–6,66 (1H, m), 6,85 (1H, s a), 7,18–7,21 (1H, m), 8,77–8,81 (1H, m), [8,97 (d, $J = 7,8$ Hz), 9,06 (d, $J = 8,1$ Hz), 1H], 9,98 (1H, s), 11,60 (1H, s a).

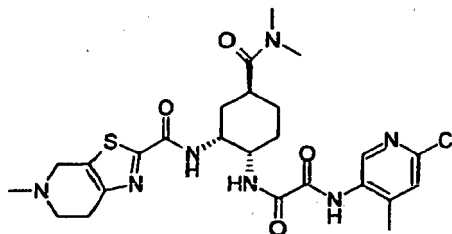
EM (FAB) m/z : 562 (M+H) $^+$.

10

[Ejemplo 195] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-etanodiamida:

15



De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 105, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 270 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 402, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

20

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,45–1,54 (1H, m), 1,65–1,77 (3H, m), 2,02–2,08 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,79 (3H, s), 2,89–2,93 (7H, m), 3,19 (2H, s a), 3,54 (2H, s a), 3,99–4,04 (1H, m), 4,40–4,42 (1H, m), 4,50 (2H, s a), 7,49 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,75 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 9,09 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 10,48 (1H, s), 11,40 (0,9H, s a).

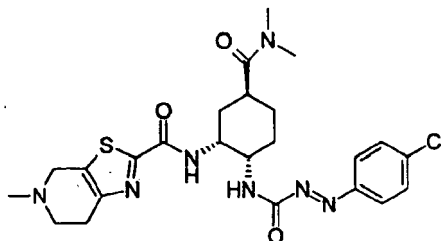
EM (FAB) m/z : 562 (M+H) $^+$.

25

[Ejemplo 196] (Referencia)

Clorhidrato de N -((1R, 2S, 5S)-2-(((E)-2-(4-clorofenil)diazenil)-carbonil)amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

30



Después de que paladio al 10 % sobre carbono (200 mg) se añadiera a una disolución del compuesto (700 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 252 en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 1 atm, la mezcla de reacción se filtró, y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 405 (470 mg) se añadió a una disolución de una amina que se obtiene concentrando el filtrado en N,N -dimetilformamida (5,0 ml), seguido de agitación a 95 °C durante 18 horas. Después de que la mezcla de reacción se concentrara, e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), agua (50 ml), y cloruro de metileno (30 ml) se añadieron para repartir la mezcla, la capa acuosa resultante se extrajo con cloruro de metileno (2 \times 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 12:1). Este producto purificado se trató con HCl 1 N en etanol para dar el compuesto del título (100 mg).

35

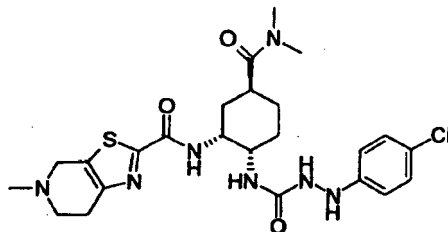
40

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40–1,60 (1H, m), 1,65–2,05 (5H, m), 2,80 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,00–3,20

(2H, m), 3,20–3,32 (1H, m), 3,43 (1H, s a), 3,69 (1H, s a), 3,95 (1H, s a), 4,45 (1H, s a), 4,60–4,80 (2H, m), 7,68 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,41 (1H, s a), 8,68 (1H, d, J = 7,6 Hz), 11,40–11,80 (1H, a).
EM (ESI) m/z: 532 (M+H)⁺

5 [Ejemplo 197] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-([2-(4-clorofenil)hidrazino]-carbonil)amino)-5-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



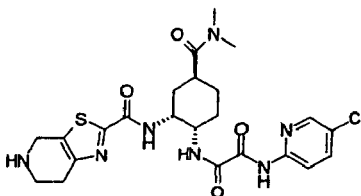
10

El procedimiento que se describe en el ejemplo 196 se repitió, excepto en que la reacción se realizó a 40 °C durante 3 días con agitación, para dar de este modo el compuesto del título.

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,30–1,50 (1H, m), 1,50–1,80 (3H, m), 1,80–1,97 (2H, m), 2,76 (3H, s), 2,80–3,05 (2H, m), 2,91 (6H, s), 3,30 (2H, m), 3,47 (2H, s a), 4,30–4,50 (2H, m), 4,72 (1H, t, J = 12,8 Hz), 6,40–6,60 (2H, m), 6,55–6,70 (2H, m), 6,95–7,20 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 11,3 Hz), 8,48–8,65 (1H, m), 11,48–11,80 (1H, a).
EM (ESI) m/z: 534 (M+H)⁺.

20 [Ejemplo 198] (Referencia)

Clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-((dimetilamino)-carbonil)-2-[[4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



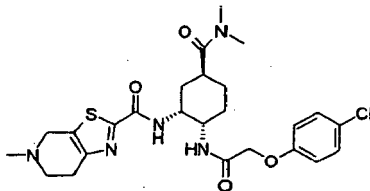
25

De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 17, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 34 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45–1,55 (1H, m), 1,60–1,80 (3H, m), 1,95–2,10 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,85–3,00 (4H, m), 3,11 (2H, s a), 3,40–3,55 (2H, m), 3,95–4,07 (1H, m), 4,37–4,45 (1H, m), 4,48 (2H, s a), 8,00–8,01 (2H, m), 8,10 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,43–8,47 (1H, m), 9,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,43 (2H, s a), 10,27 (1H, s).
EM (FAB) m/z: 534 (M+H)⁺.

35 [Ejemplo 199] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-([2-(4-clorofenoxi)acetil]-amino)-5-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



40

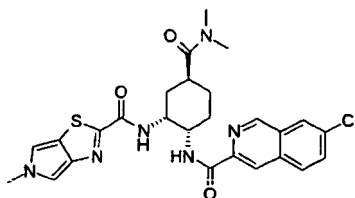
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 128, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 252 se redujo, seguido de condensación con ácido p-clorofenoxiacético y un tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

45 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35–1,97 (1H, m), 1,55–1,90 (5H, m), 2,77 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,98–3,10 (1H, m), 3,10–3,80 (3H, m), 3,85–3,95 (1H, m), 4,35–4,50 (4H, m), 4,50–4,80 (1H, a), 6,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,15–7,35 (1H, a), 7,88–8,03 (1H, a), 8,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,30–11,65 (1H, a).

EM (FAB) m/z: 534 (M+H)⁺.

[Ejemplo 200] (Referencia)

- 5 Clorhidrato de 7-cloro-N-((1S, 2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-5H-pirrol-3,4-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-3-isoquinolinacarboxamida:



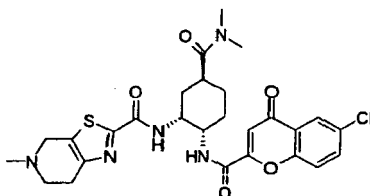
- 10 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 413 se hidrolizó para formar la sal de litio del ácido carboxílico. El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 146 se trató con ácido para su desprotección, y el compuesto desprotegido de este modo se condensó con la sal de litio, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

- 15 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,00–1,11 (2H, m), 1,45–1,60 (1H, m), 1,65–1,85 (1H, m), 1,95–2,06 (1H, m), 2,10–2,24 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,87–3,02 (1H, m), 2,94 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,16–4,27 (1H, m), 4,45–4,56 (1H, m), 7,03 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,87 (1H, d a, J = 8,3 Hz), 8,24 (1H, d a, J = 8,8 Hz), 8,33 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,85 (1H, d a, J = 7,6 Hz), 9,01 (1H, d a, J = 7,8 Hz), 9,28 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 539 (M+H)⁺.

- 20 [Ejemplo 201] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[[6-cloro-4-oxo-4H-cromen-2-il)-carbonil]-amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:



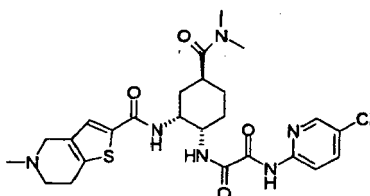
- 25 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 417 se trató con HCl 4 N-dioxano, y el compuesto que se obtiene de este modo se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

- 30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,90–1,53 (1H, m), 1,67–2,09 (5H, m), 2,40–2,53 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,92 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,09–3,22 (3H, m), 3,66–3,77 (1H, m), 4,01–4,10 (1H, m), 4,34–4,49 (1H, m), 4,58–4,76 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,59–7,70 (1H, m), 7,90–8,00 (1H, m), 7,96 (1H, s), 8,52–8,60 (1H, m), 8,80–8,90 (1H, m), 11,10–11,25 (0,5H, a), 11,40–11,55 (0,5H, a).

- 35 EM (ESI) m/z: 572 (M+H)⁺.

[Ejemplo 202] (Referencia)

- 40 Clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



- 45 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 421 se desprotegió mediante el uso de ácido clorhídrico. De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 18, el compuesto desprotegido de este modo se metiló, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,42–1,58 (1H, m), 1,59–1,80 (3H, m), 1,83–1,95 (1H, m), 1,97–2,10 (1H, m), 2,78 (3H, s),

2,89 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,00–3,10 (1H, m), 3,10–3,20 (2H, m), 3,45–3,80 (1H, m), 3,90–4,00 (2H, m), 4,00–4,50 (3H, m), 7,77 (1H, s), 7,95–8,05 (3H, m), 8,44 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,90 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,25 (1H, s), 11,12 (1H, s a).

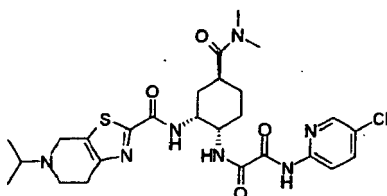
EM (ESI) m/z: 547 (M+H)⁺.

5

[Ejemplo 203] (Referencia)

Clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-1{[(5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-aminociclohexil)-etanodiamida:

10



De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 148 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

15

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,30–1,40 (6H, m), 1,38–1,58 (1H, m), 1,59–1,82 (3H, m), 1,95–2,13 (2H, m), 2,40–2,65 (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,87–3,55 (4H, m), 2,49 (3H, s), 3,60–3,82 (2H, m), 3,93–4,04 (1H, m), 4,37–4,55 (2H, m), 4,55–4,72 (1H, m), 7,94–8,10 (2H, m), 8,43 (1 Hz), 8,64–8,77 (1H, m), 9,12 (1/2H, d, J = 7,8 Hz), 9,24 (1/2H, d, J = 7,8 Hz), 10,22 (1/2H, s), 10,26 (1/2H, s), 11,25 (1/2H, s a), 11,44 (1/2H, s a).

20

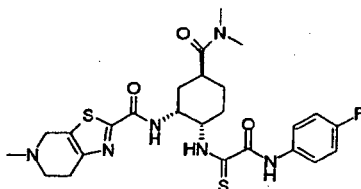
EM (FAB) m/z: 578 (M+H)⁺.

20

[Ejemplo 204] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[2-(4-fluoroanilino)-2-oxoetanotioil]-amino]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

25



De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 424 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 y un tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

30

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45–1,60 (1H, m), 1,60–1,80 (3H, m), 2,00–2,10 (1H, m), 2,20–2,35 (1H, m), 2,79 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,95–3,10 (1H, m), 3,10–3,30 (2H, m), 3,40–3,60 (1H, m), 3,60–3,80 (1H, m), 4,35–4,50 (1H, m), 4,50–4,60 (1H, m), 4,60–4,80 (2H, m), 7,20 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,77 (2H, dd, J = 9,0, 5,1 Hz), 8,80 (1H, a), 10,42 (1H, s), 10,93 (1H, a), 11,28 (1H, a).

35

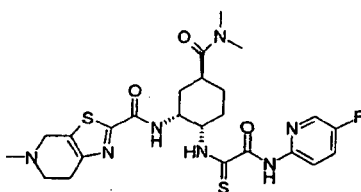
EM (ESI) m/z: 547 (M+H)⁺.

35

[Ejemplo 205] (Referencia)

Clorhidrato de N-[(1R, 2S, 5S)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-2-({2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil}amino)-ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida:

40



45

De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 427 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 y un tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el

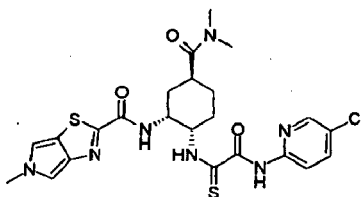
compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,43–1,57 (1H, m), 1,64–1,87 (3H, m), 2,00 (1H, s a), 2,17–2,34 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,95–3,10 (1H, m), 3,10–3,30 (2H, m), 3,40–3,60 (1H, m), 3,68 (1H, s a), 4,44 (1H, s a), 4,45–4,56 (1H, m), 4,60–4,73 (2H, m), 7,80–7,90 (1H, m), 8,08 (1H, dd, $J = 9,1, 3,9$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 8,79 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 10,49 (1H, s), 11,07 (1H, s a), 11,69 (1H, a).

EM (ESI) m/z : 548 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 206] (Referencia)

- 10 N-((1R, 2S, 5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoetanoil)amino)-5-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexil)-5-metil-5H-pirrol-3,4-d-tiazol-2-carboxamida:



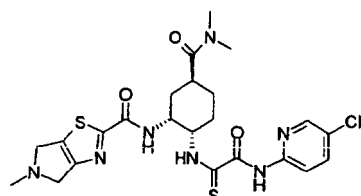
- 15 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 428 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 293, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,95–1,58 (1H, m), 1,63–1,73 (2H, m), 1,73–1,87 (2H, m), 2,00–2,10 (1H, m), 2,20–2,35 (1H, m), 2,79 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,96–3,10 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,48–4,58 (1H, m), 4,60–4,70 (1H, m), 7,05 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 8,00 (1H, dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,71 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 10,57 (1H, s), 11,13 (1H, d, $J = 7,8$ Hz).

EM (FAB) m/z : 548 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 207] (Referencia)

- 25 Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoetanoil)amino)-5-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrol-3,4-d-tiazol-2-carboxamida:



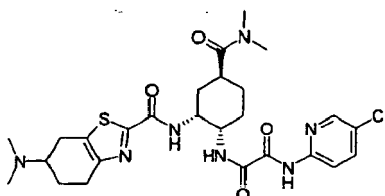
- 30 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 428 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 293 bajo una atmósfera de argón y un tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

- 35 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,42–1,58 (1H, m), 1,65–1,87 (3H, m), 1,97–2,10 (1H, m), 2,17–2,30 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,98–3,10 (1H, m), 3,07 (3H, s), 4,30–5,00 (6H, m), 8,00–8,10 (1H, m), 8,46 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,79 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 10,54 (1H, s), 11,04 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 12,24 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 550 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40 [Ejemplo 208] (Referencia)

N^1 -((5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-((dimetilamino)-carbonil)-2-((6-((dimetilamino)-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol-2-il)carbonil)amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



- 45 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 431 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección.

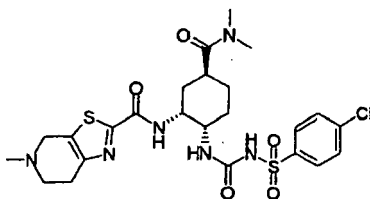
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 18, el producto desprotegido de este modo se metiló, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,42–1,58 (1H, m), 1,59–1,80 (3H, m), 1,90–2,12 (3H, m), 2,30–2,45 (1H, m), 2,70–3,00 (11H, m), 2,92 (3H, s), 3,00–3,20 (2H, m), 3,25–3,45 (1H, m), 3,63–3,80 (1H, m), 3,88–4,02 (1H, m), 4,35–4,47 (1H, m), 8,02 (1H, s), 8,42–8,55 (1H, m), 8,60–8,68 (1H, m), 8,93 (1H, dd, $J = 14,5, 8,2$ Hz), 9,19 (1H, dd, $J = 17,7, 8,2$ Hz), 10,28 (1H, s), 10,91 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 576 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 208] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-(((4-clorofenil)sulfonyl)-amino)-carbonil)amino]-5-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,9-c]-piridina-2-carboxamida:



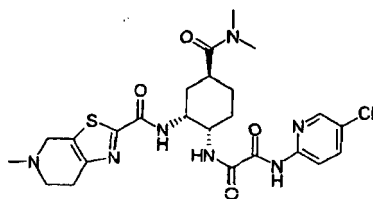
Isocianato de 4-clorofenilsulfonyl (148 μl) se añadió a una disolución del compuesto (328,0 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 en cloruro de metileno (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de capa delgada preparativa en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 9:1). El producto que se obtiene de este modo se disolvió en etanol (2 ml) y cloruro de metileno (2 ml), y HCl 1 N en (0,25 ml) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se solidificó con dietil éter para dar el compuesto del título (104,3 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,25–1,45 (1H, m), 1,45–1,80 (5H, m), 2,76 (3H, s), 2,94 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,00–3,80 (6H, m), 4,35–4,85 (3H, m), 6,53 (1H, s a), 7,66 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,86 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,50–8,82 (1H, m), 10,69 (1H, s a), 11,10–11,80 (1H, a).

EM (ESI) m/z : 583 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 210] (Referencia)

N 1 -(5-cloropiridin-2-il)-N 2 -((1S, 2R, 4S)-4-((dimetilamino)-carbonil)-2-(((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil)-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



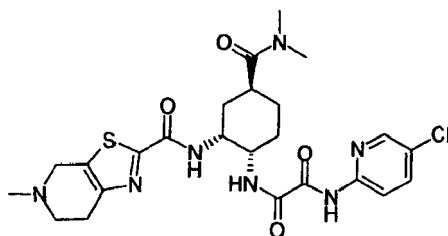
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 435 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 de una forma similar a la del ejemplo 2.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,60–1,98 (3H, m), 2,00–2,16 (3H, m), 2,52 (3H, s), 2,78–2,90 (3H, m), 2,92–2,98 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,69 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 3,75 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 4,07–4,15 (1H, m), 4,66–4,72 (1H, m), 7,90 (1H, d, $J = 8,8, 0,6$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,16 (1H, dd, $J = 8,8, 0,6$ Hz), 8,30 (1H, dd, $J = 2,4, 0,6$ Hz), 9,72 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 548 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 211] (Referencia)

N 1 -(5-cloropiridin-2-il)-N 2 -((1S, 2R, 4S)-4-((dimetilamino)-carbonil)-2-1-(((5-metil-9,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil)-amino)-ciclohexil)-etanodiamida p-toluenosulfonato monohidratado:



El compuesto (6,2 g) que se obtiene en el ejemplo 310 se disuelve en cloruro de metileno (120 ml), una disolución de etanol de 1 mol/l (11,28 ml) de ácido p-toluenosulfónico se añadió a la disolución, y el disolvente se eliminó por destilación. Etanol (95 ml) que contiene un 15 % de agua se añadió al residuo, y la mezcla se agitó a 60 °C para disolver la misma. Después, la disolución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante un día. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron a temperatura ambiente durante 2 horas a presión reducida para dar el compuesto del título (7,4 g).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,45–1,54 (1H, m), 1,66–1,78 (3H, m), 2,03–2,10 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,79 (3H, s), 2,91–3,02 (1H, m), 2,93 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,13–3,24 (2H, m), 3,46–3,82 (2H, m), 3,98–4,04 (1H, m), 4,43–4,80 (3H, m), 7,11 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,01 (2H, d, J = 1,8 Hz), 8,46 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,75 (1H, d, J = 6,9 Hz), 9,10–9,28 (1H, a), 10,18 (1H, a), 10,29 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 548 (M+H) $^+$.

Análisis elemental: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}\cdot\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$.

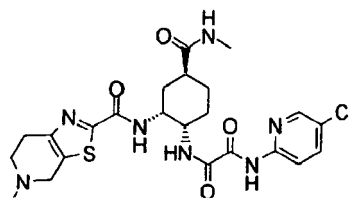
Calculado: C: 50,43, H: 5,46, N: 13,28, Cl: 4,80, S: 8,69.

Encontrado: C: 50,25, H: 5,36, N: 13,32, Cl: 4,93, S: 8,79.

p. f. (descompuesto): 245–248 °C.

[Ejemplo 212] (Referencia)

Clorhidrato de N 1 –(5-cloropiridin-2-il)–N 2 –((1S, 2R, 4S)–4–[(metilamina)–carbonil]–2–[[5–metil–4,5,6,7–tetrahidrotiazoro–[5,4–c]–piridin–2–il)–carbonil]–amino)–ciclohexil)–etanodiamida:



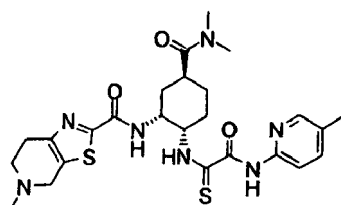
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 437 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 y un tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,48–1,61 (1H, m), 1,61–1,74 (2H, m), 1,74–1,82 (1H, m), 1,98–2,12 (2H, m), 2,29–2,38 (1H, m), 2,53 (3H, d, J = 4,2 Hz), 2,92 (3H, s), 3,10–3,40 (4H, a), 3,40–3,80 (1H, a), 3,97–4,05 (1H, m), 4,28–4,34 (1H, m), 4,34–4,80 (1H, a), 7,70–7,78 (1H, m), 7,97–8,07 (2H, m), 8,43–8,50 (1H, m), 8,49 (1H, s a), 9,27 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,26 (1H, s a), 11,48 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 534 [(M+H) $^+$, Cl 35], 535 [(M+H) $^+$, Cl 37].

[Ejemplo 213] (Referencia)

Clorhidrato de N–((1R, 2S, 5S)–5–[(dimetilamino)–carbonil]–2–({2–[(5–metilpiridin-2-il)amino]–2–oxoetanotioil)amino)–ciclohexil)–5–metil–4,5,6,7–tetrahidrotiazolo–[5,4–c]–piridin–2–carboxamida:



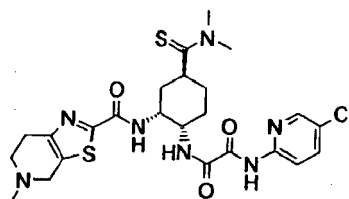
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 440 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 y un tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,45–1,60 (1H, m), 1,65–1,90 (3H, m), 2,00–2,10 (1H, m), 2,20–2,40 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,80 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,95–3,10 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,15–3,30 (1H, m), 3,32 (2H, s), 3,50–3,80 (1H, m), 4,45–4,60 (2H, m), 4,60–4,80 (2H, m), 7,72 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,23 (1H, s), 8,83 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 10,38 (1H, s), 11,06 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 11,49 (1H, s a).

5 EM (ESI) m/z : 544 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 214] (Referencia)

10 Clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbotoil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida:



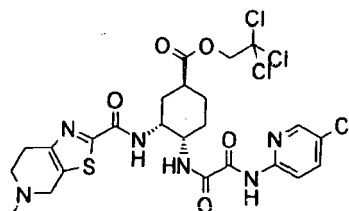
15 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 3, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 445 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,66–2,15 (6H, m), 2,93 (3H, s), 3,15–3,40 (9H, m), 3,49 (1H, s a), 3,71 (1H, s a), 3,97–4,01 (1H, m), 4,42 (2H, s a), 4,70 (1H, s a), 8,01 (2H, s a), 8,46 (1H, s a), 8,78 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 9,24 (1H, s a), 10,28 (1H, s), 11,29 (1H, s a).

20 EM (FAB) m/z : 569 [($\text{M}+\text{H}$) $^+$, Cl^{35}], 566 [($\text{M}+\text{H}$) $^+$, Cl^{37}].

[Ejemplo 215] (Referencia)

25 (1S, 3R, 4S)-4-((2-[[5-cloropiridin-2-il]amino]-2-oxoacetil)amino)-3-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexanocarboxilato de 2,2,2-tricloroetilo:



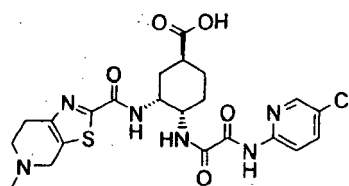
30 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 453 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 y un tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,60–1,87 (2H, m), 2,04–2,15 (2H, m), 2,21–2,32 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,73–2,89 (3H, m), 2,92–2,98 (2H, m), 3,71 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 3,73 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 4,08–4,16 (1H, m), 4,66–9,71 (1H, m), 4,72 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,82 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,69 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 9,69 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 651 [($\text{M}+\text{H}$) $^+$, $3 \times \text{Cl}^{35}$], 653 [($\text{M}+\text{H}$) $^+$, $2 \times \text{Cl}^{35}$, Cl^{37}], 655 [($\text{M}+\text{H}$) $^+$, Cl^{35} , $2 \times \text{Cl}^{37}$].

[Ejemplo 216] (Referencia)

40 (1S, 3R, 4S)-9-((2-[[5-cloropiridin-2-il]amino]-2-oxoacetil)amino)-3-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexano ácido carboxílico:



45 El compuesto (475 mg) que se obtiene en el ejemplo 215 se disolvió en tetrahydrofurano (50 ml), cinc (2,85 g) y ácido acético (5,7 ml) se añadieron sucesivamente a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3

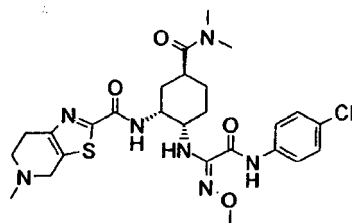
horas. Celite 545 (2,85 g) se añadió a la mezcla de reacción para retirar la materia insoluble por filtración. Después de que el filtrado se concentrara a presión reducida, cloruro de metileno se añadió al residuo resultante, e hidróxido de sodio acuoso 1 N se añadió con agitación para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 7. Después de que una capa orgánica se separara, salmuera saturada (50 ml) se añadió a una capa acuosa, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (10 x 50 ml). Las capas orgánicas resultantes se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 95:5 → 9:1 → 4:1) para dar el compuesto del título (140 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,50–1,80 (3H, m), 1,84–1,95 (1H, m), 1,95–2,10 (1H, m), 2,15–2,30 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,40–2,50 (1H, m), 2,67–2,80 (2H, m), 2,80–2,95 (2H, m), 3,66 (2H, m), 4,03 (1H, s a), 4,33 (1H, s a), 7,97–8,10 (2H, m), 8,45 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 6,8 Hz), 9,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,27 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 521 [(M+H) $^+$, ^{35}Cl], 523 [(M+H) $^+$, ^{37}Cl].

[Ejemplo 217] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[[2-(4-cloroanilino)-1-metoxiimino-2-oxoacetil]-amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-carboxamida:



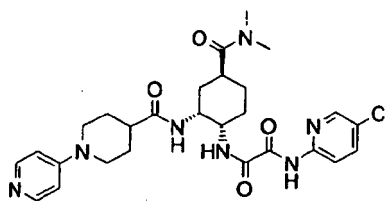
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 142, el compuesto de éster que se obtiene en el ejemplo de referencia 454 se hidrolizó. De una forma similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 143, el producto resultante se condensó con 4-cloroanilina, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30–1,17 (1H, m), 1,50–1,62 (1H, m), 1,62–1,75 (2H, m), 1,85–2,00 (2H, m), 2,76 (3H, s), 2,93 (6H, s a), 3,00–3,10 (1H, m), 3,18 (1H, s a), 3,27 (1H, s a), 3,49 (1H, s a), 3,71 (1H, s a), 3,76 (3H, s), 3,93 (1H, s a), 4,35–4,50 (2H, m), 4,66–4,77 (1H, m), 6,09 (0,5H, d, J = 7,8 Hz), 6,19 (0,5H, d, J = 7,8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,70–8,79 (1H, m), 10,28 (1H, d, J = 11,0 Hz), 11,53 (0,5H, s a), 11,45 (0,5H, s a).

EM (FAB) m/z: 576 [(M+H) $^+$, ^{35}Cl], 578 [(M+H) $^+$, ^{37}Cl].

[Ejemplo [218] (Referencia)

Clorhidrato de N 1 -(5-cloropiridin-2-il)-N 2 -[(1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((1-(piridin-4-il)piperidin-4-il)carbonil)amino)-ciclohexil]etanodiamida:



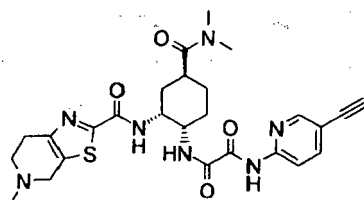
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420 se condensó con ácido 1-(piridin-4-il)piperidina-4-carboxílico (el documento WO96/10022), seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,35–1,49 (1H, m), 1,49–1,78 (6H, m), 1,78–1,98 (3H, m), 2,75–2,90 (1H, m), 2,78 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,03–3,14 (1H, m), 3,14–3,28 (2H, m), 3,74–3,85 (1H, m), 4,13–4,30 (3H, m), 7,18 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,99 (2H, s), 8,10–8,23 (3H, m), 8,41 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 8,1 Hz), 10,19 (1H, s), 13,73 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 556 [(M+H) $^+$, ^{35}Cl], 558 [(M+H) $^+$, ^{37}Cl].

[Ejemplo 219] (Referencia)

N 1 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-N 2 -(5-etinilpiridin-2-il)-etanodiamida:



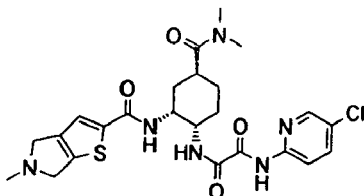
El compuesto (348 mg) que se obtiene en el ejemplo de referencia 455 se disolvió en tetrahidrofurano (14 ml), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de tetrahidrofurano 1 N, 628 μ l) se añadió a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se decoloró con carbono activado (aproximadamente 1 g) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 93:7) y, a continuación, se disolvió en cloruro de metileno (aproximadamente 1 ml). Hexano (aproximadamente 10 ml) se añadió a la disolución, y el precipitado formado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (116 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,62–2,14 (8H, m), 2,52 (3H, s), 2,79–2,95 (6H, m), 3,05 (3H, s), 3,19 (1H, s), [patrón AB 3,71 (1H, d, J = 15,5 Hz), 3,74 (1H, d, J = 15,5 Hz)], 4,08–4,14 (1H, m), 4,66–4,69 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,75 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 538 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 220] (Referencia)

N^1 –(5–cloropiridin–2–il)– N^2 –((1S, 2R, 4S)–4–[(dimetilamino)–carbonil]–2–{[(5–metil–5,6–dihidro–4H–tieno–[2,3–c]–pirrol–2–il)–carbonil]–amino}–ciclohexil)–etanodiamida:



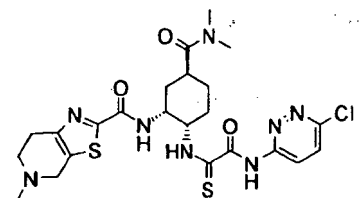
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 97, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 456 se hidrolizó, seguido de condensación con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,80–2,15 (6H, m), 2,64 (3H, s), 2,76–2,79 (1H, m), 2,94 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,84–3,86 (2H, m), 3,94–3,99 (3H, m), 4,58–4,59 (1H, m), 6,70 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,31 (1H, s), 7,70 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 8,15–8,18 (2H, m), 8,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,72 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 533 [(M+H) $^+$, Cl^{35}], 535 [(M+H) $^+$, Cl^{37}].

[Ejemplo 221] (Referencia)

Clorhidrato de N–((1R, 2S, 5S)–2–{(2–[6–cloropiridazin–3–il]–amino)–2–oxoetanotioil)amino)–5–[(dimetilamino)–carbonil]–ciclohexil)–5–metil–4,5,6,7–tetrahidrotiazolo–[5,4–c]–piridin–2–carboxamida:



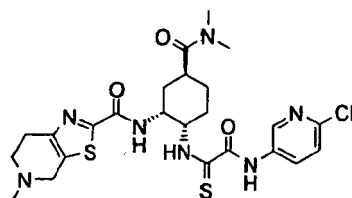
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 3, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 460 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,48–1,51 (1H, m), 1,71–1,79 (3H, m), 2,00 (1H, s a), 2,20–2,23 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,05 (1H, s a), 3,16–3,47 (3H, m), 3,69 (1H, s a), 4,43 (1H, s a), 4,53 (1H, s a), 4,69 (2H, s a), 7,97 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,32 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,73 (1H, d, J = 7,3 Hz), 11,08 (2H, s a), 11,61–11,75 (1H, m).

EM (FAB) m/z: 565 [(M+H) $^+$, Cl^{35}], 567 [(M+H) $^+$, Cl^{37}].

[Ejemplo 222] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-(2-[(6-cloropiridin-3-il)amino]-2-oxoetanoil)amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-carboxamida:



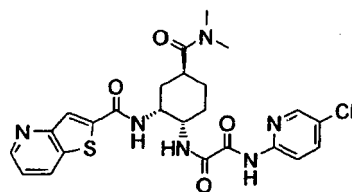
5 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 3, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 464 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,47-1,55 (1H, m), 1,66-1,78 (3H, m), 2,02-2,05 (1H, m), 2,21-2,33 (1H, m), 2,79 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,99-3,04 (1H, m), 3,21 (2H, s a), 3,45-3,75 (2H, a), 4,40-4,75 (4H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8,6, 2,6 Hz), 8,77 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,80 (1H, d, J = 2,6 Hz), 10,73 (1H, s), 10,94 (1H, d a, J = 7,6 Hz), 11,37 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 564 [(M+H) $^+$, Cl 35], 566 [(M+H) $^+$, Cl 37].

15 [Ejemplo 223] (Referencia)

Clorhidrato de N 1 -(5-cloropiridin-2-il)-N 2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(tieno-[3,2-b]-piridin-2-il-carbonil)amino]-ciclohexil)-etanodiamida:



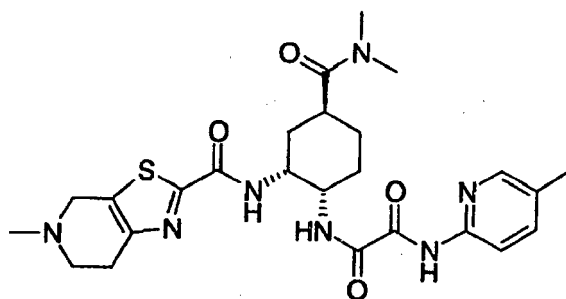
20 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420 se condensó con tieno-[3,2-b]-piridin-2-carboxilato de litio (la solicitud de patente de Japón abierta a inspección pública (kokai) con n.º 2001-294572), seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,44-1,57 (1H, m), 1,62-1,84 (3H, m), 1,86-1,98 (1H, m), 2,04-2,19 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,11-3,25 (1H, m), 3,85-4,10 (1H, a), 4,44-4,55 (1H, a), 7,51-7,62 (1H, m), 7,98 (2H, s a), 8,43 (2H, s a), 8,60 (1H, s), 8,66 (1H, d a, J = 8,1 Hz), 8,81 (1H, d a, J = 4,2 Hz), 9,05 (1H, d a, J = 7,8 Hz), 10,29 (1H, s).

30 EM (ESI) m/z: 529 [(M+H) $^+$, Cl 35], 531 [(M+H) $^+$, Cl 37].

[Ejemplo 224] (Referencia)

35 Clorhidrato de N 1 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-N 2 -(5-metilpiridin-2-il)-etanodiamida



40 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 114, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 467 y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253.

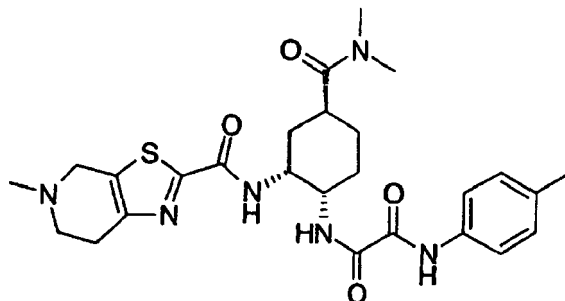
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,42-1,57 (1H, m), 1,60-1,80 (3H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,90-3,10 (1H, m), 2,92 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,07-3,38 (2H, m), 3,40-3,58 (1H, a), 3,60-3,80 (1H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,36-4,50 (2H, m), 4,66-4,80 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,90-7,94 (1H, m), 8,24 (1H, s), 8,70-8,80 (1H, m), 9,13 (0,5H, d, J = 7,3 Hz), 9,21 (0,5H, d, J = 8,0 Hz), 10,06 (1H, s), 11,46 (0,5H, s a), 11,57 (0,5H, s a).

EM (FAB) m/z: 528 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 225] (Referencia)

Clorhidrato de N¹-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-N²-(4-metilfenil)-etanodiamida

5



De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 469 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

10

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,42–1,55 (1H, m), 1,60–1,80 (3H, m), 1,95–2,15 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,79 (3H, s), 2,93 (7H, s a), 3,07–3,35 (2H, m), 3,40–3,55 (1H, m), 3,65–3,77 (1H, m), 3,95–4,06 (1H, m), 4,38–4,52 (2H, a), 4,67–4,80 (1H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,72–8,80 (1H, m), 8,96 (0,5H, d, J = 7,8 Hz), 9,04 (0,5H, d, J = 8,1 Hz), 10,56 (1H, d, J = 6,6 Hz), 11,30 (1H, s a).

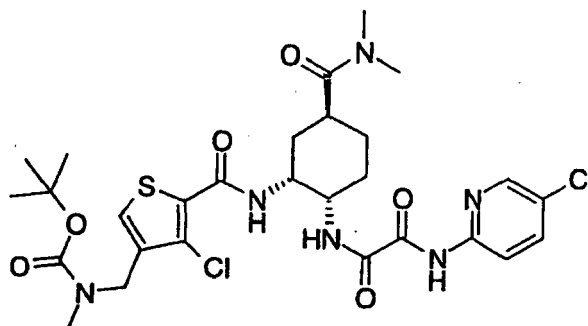
15

EM (FAB) m/z: 527 (M+H)⁺.

[Ejemplo 226] (Referencia)

20

Éster terc-butílico del ácido {4-cloro-5-[(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino}-S-[(dimetilamino)carbonil]-ciclohexil)amino)-carbonil]-3-tienil}metil(metil)-carbámico



25

De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 471 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420, para dar de este modo el compuesto del título.

30

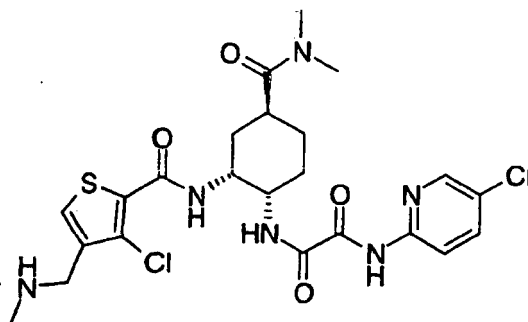
RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 1,50–1,70 (1H, m), 1,80–2,00 (2H, m), 2,00–2,12 (2H, m), 2,14–2,22 (1H, m), 2,72–2,83 (1H, m), 2,88, 2,89 (total 3H, cada uno s), 2,96 (3H, s), 3,04 (3H, s), 4,05–4,15 (1H, m), 4,32–4,50 (1H, m), 4,73–4,80 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, s a), 7,69 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 9,70 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 655 (M+H)⁺.

[Ejemplo 227] (Referencia)

35

N¹-((1S, 2R, 4S)-2-[(3-cloro-4-[(metilamino)metil]-2-tienil)carbonil]amino)-4-[(dimetilamino)carbonil]-ciclohexil)-N²-(5-cloropiridin-2-il)-etanodiamida



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 133, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 226.

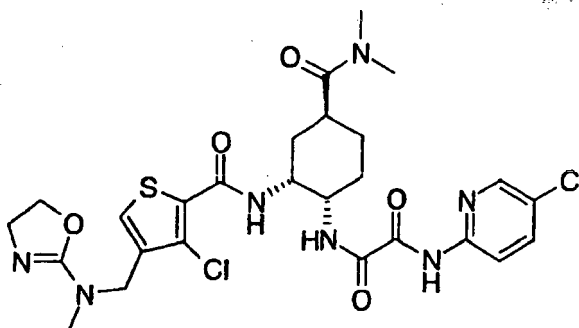
5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,55–1,70 (1H, m), 1,75–1,98 (2H, m), 2,00–2,22 (2H, m), 2,22–2,32 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,72–2,86 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,53–3,82 (1H, m), 3,78 (2H, s), 4,05–4,16 (1H, m), 4,72–4,80 (1H, m), 7,27 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,52 (1H, s), 7,67 (1H, dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 9,90–11,00 (1H, a).
EM (ESI) m/z : 555 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

[Ejemplo 228] (Referencia)

15 Clorhidrato de N^1 -((1S, 2R, 4S)-2-[[[3-cloro-4-[[4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il(metil)amino]metil]-2-tienil]-carbonil]-amino]-4-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)- N^2 -(5-cloropiridin-2-il)-etanodiamida

15



A una suspensión del compuesto que se obtiene en el ejemplo 227 (590 mg) en cloruro de metileno (20 ml) se añadieron trietilamina (0,735 ml) y 2-bromoetilisocianato (0,106 ml), y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y la disolución diluida se lavó de forma secuencial con agua, ácido clorhídrico 0,5 N, agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 20:1), y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en cloruro de metileno (2 ml) y etanol (3 ml), y HCl 1 N en etanol (0,5 ml) se añadió al mismo, seguido de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente y concentración a presión reducida. Se añadió dietil éter al residuo, y el sólido precipitado se recogió a través de filtración y se lavó, para dar de este modo el compuesto del título (197 mg) como un polvo incoloro.

20

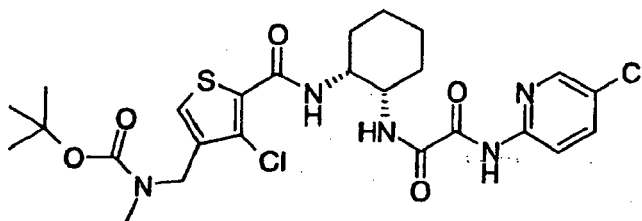
25

30 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,45–1,60 (1H, m), 1,60–1,83 (3H, m), 1,85–2,02 (3H, m), 2,80 (3H, s), 2,84 (3H, s), 2,90–3,01 (1H, m), 2,97 (3H, s), 3,25–3,40 (2H, m), 3,60 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 3,95–4,05 (1H, m), 4,30–4,45 (3H, m), 6,80 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,94–8,06 (2H, m), 8,10 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,42–8,50 (1H, m), 8,97 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 10,27 (1H, s).
EM (ESI) m/z : 624 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35

[Ejemplo 229] (Referencia)

Éster terc-butílico del ácido [4-cloro-5-(((1R, 2S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-ciclohexil)-amino]carbonil)-3-tienil]metil(metil)-carbámico



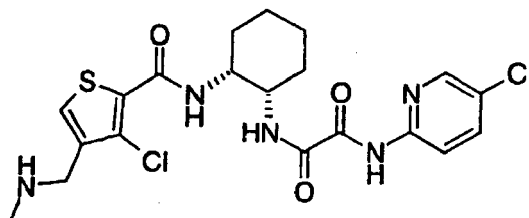
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 472 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el

compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 471, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,15–2,00 (6H, m), 1,46 (9H, s), 2,87 (3H, s), 4,15–4,25 (1H, m), 4,30–4,45 (2H, m), 4,48–4,56 (1H, m), 7,20 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,27–7,32 (1H, m), 7,70 (1H, dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 9,73 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 584 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 230] (Referencia)

N^1 -{(1S, 2R)-2-[(3-cloro-4-[(metilamino)metil]-2-tienil)carbonil]amino}-ciclohexil}- N^2 -(5-cloropiridin-2-il)-etanodiamida



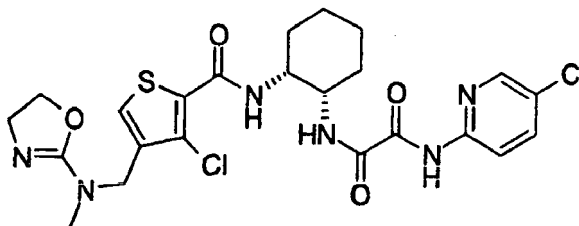
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 133, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 229.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,48–2,02 (8H, m), 2,46 (3H, s), 3,72 (2H, s), 4,15–4,25 (1H, m), 4,45–4,55 (1H, m), 7,22 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,42 (1H, s), 7,71 (1H, dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 8,19 (1H, dd, $J = 8,8, 0,73$ Hz), 8,31 (1H, dd, $J = 2,6, 0,73$ Hz).

EM (ESI) m/z : 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 231] (Referencia)

N^1 -{(1S, 2R)-2-[(3-cloro-4-[[4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il(metil)amino]metil]-2-tienil)-carbonil]-amino}-ciclohexil}- N^2 -(5-cloropiridin-2-il)-etanodiamida



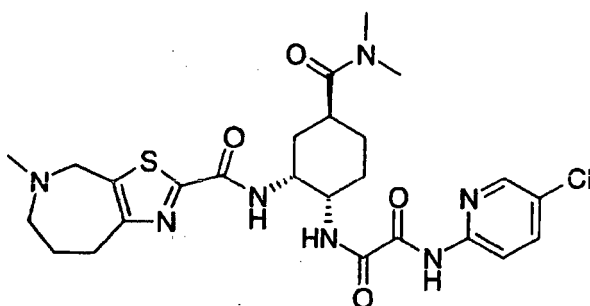
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 228, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 230.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,50–2,00 (8H, m), 2,94 (3H, s), 3,80 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 4,17–4,25 (1H, m), 4,32 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 4,39 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 4,41 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 4,58–4,67 (1H, m), 7,18 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,40 (1H, s), 7,69 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 9,73 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 553 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 232] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -{(1R, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo-[5,4-c]-azepin-2-il)-carbonil]-amino}-ciclohexil)-etanodiamida

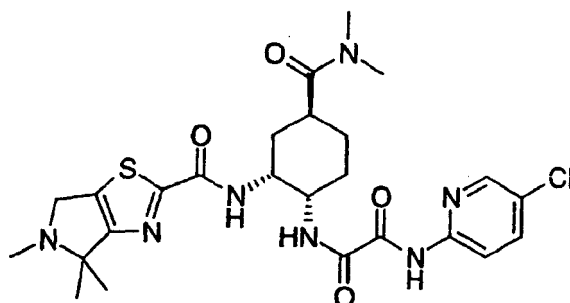


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 477 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420, y el producto se trató con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,42–1,58 (1H, m), 1,60–1,84 (3H, m), 1,85–2,15 (4H, m), 2,79 (6H, s a), 2,93 (4H, s a), 3,05–3,25 (2H, m), 3,49 (1H, s a), 3,63 (1H, s a), 3,95–4,05 (1H, m), 4,42 (1H, s a), 4,64 (1H, s a), 4,78 (1H, s a), 8,01 (2H, s a), 8,46 (1H, s a), 8,65 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 9,19 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 10,29 (1H, s), 10,64 (1H, s a).
EM (FAB) m/z : 562 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 233] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[4,4,5-trimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo-[3,4-d]-tiazol-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida



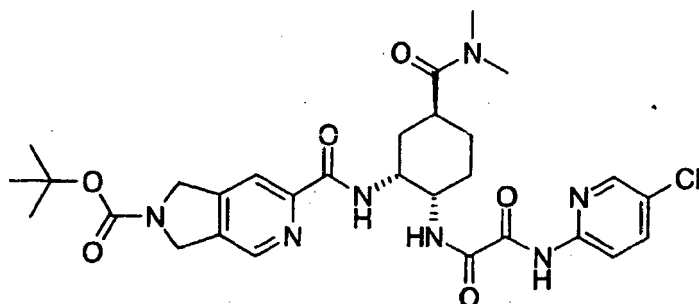
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 10, sal de litio del ácido 4,4,5-trimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo-[3,4-d]-tiazol-2-carboxílico se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 479. Posteriormente, de una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, la sal de litio se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420, y el producto se trató con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,45–1,55 (4H, m), 1,60–1,85 (6H, m), 1,85–2,10 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,85–3,08 (7H, m), 3,93–4,05 (1H, a), 4,41–4,53 (1H, a), 4,52–4,68 (1H, a), 4,70–4,83 (1H, a), 8,01 (2H, s a), 8,45 (1H, s a), 8,63 (0,5H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,68 (0,5H, d, $J = 7,6$ Hz), 9,07–9,20 (1H, m), 10,29 (0,5H, s), 10,26 (0,5H, s), 11,83 (0,5H, s a), 11,76 (0,5H, s a).

EM (FAB) m/z : 562 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 234] (Referencia)

Éster terc-butílico del ácido 6-[[[(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)amino)-carbonil]-1,3-dihidro-2H-pirrolo-[3,4-c]-piridina-2-carboxílico



De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia

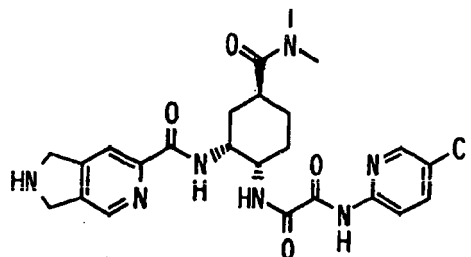
481 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (4,5H, s), 1,61 (4,5H, s), 1,54–2,20 (6H, m), 2,76–2,90, (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,05–4,15 (1H, m), 4,46–4,85 (5H, m), 7,67 (1H, dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz), 8,10–8,23 (3H, m), 8,30 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,30–8,40 (1H, m), 8,45 (0,5H, s a), 8,49 (0,5H, s a), 9,72 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 614 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 235] (Referencia)

- 10 Clorhidrato de N^1 -(5-cloro-2-piridinil)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-2-[(2,3-dihidro-1H-pirolo-[3,4-c]-piridina-6-ilcarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-etanodiamida



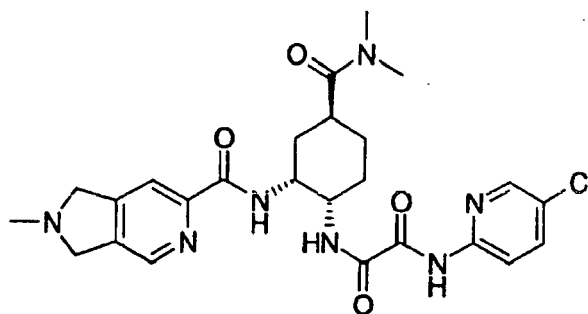
- 15 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 133 el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 234.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,45–1,61 (1H, m), 1,62–1,84 (3H, m), 1,95–2,10 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,79–2,90 (1H, m), 2,90 (3H, s), 3,90–4,15 (1H, m), 4,45–4,53 (1H, a), 4,55–4,68 (4H, m), 8,00 (2H, s a), 8,10 (1H, s), 8,45 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,67 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,75 (1H, s), 9,19 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 10,11 (2H, s a), 10,26 (1H, s a).

- 20 EM (FAB) m/z : 514 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 236] (Referencia)

- 25 Clorhidrato de N^1 -(5-cloro-2-piridinil)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-pirolo-[3,4-c]-piridina-6-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida



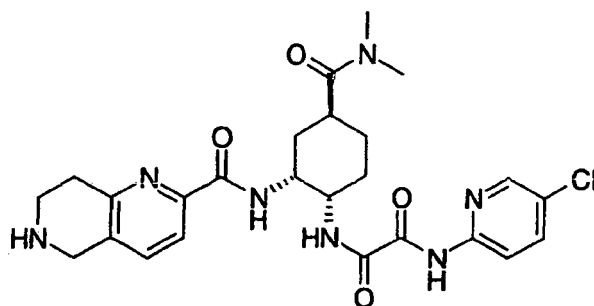
- 30 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 18, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 235 y formalina.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,45–1,59 (1H, 1,60–1,85 (3H, m), 1,91–2,10 (2H, m), 2,78 (3H, s a), 2,80–2,90 (1H, m), 2,90 (1,5H, s), 2,92 (1,5H, s), 3,01 (1,5H, s), 3,02 (1,5H, s), 3,90–4,05 (1H, m), 4,42–4,60 (3H, m), 4,80–5,00 (2H, m), 8,00 (2H, s a), 8,11 (1H, s), 8,44 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,60–8,70 (1H, m), 8,75 (1H, s), 9,18 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 10,25 (0,5H, s), 10,28 (0,5H, s), 11,95 (0,5H, s), 12,02 (0,5H, s).

- 35 EM (FAB) m/z : 528 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 237] (Referencia)

- 40 Clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[(5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]-naftiridin-2-ilcarbonil)amino]-ciclohexil)etanodiamida



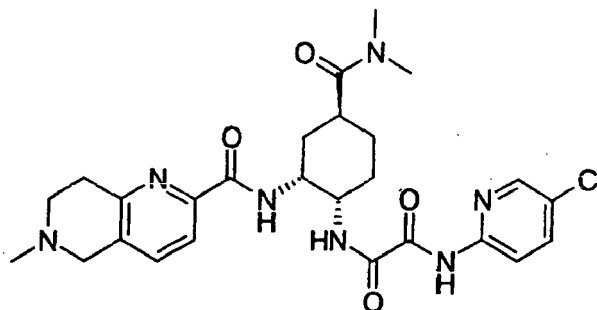
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, una sal de litio de un ácido carboxílico que se prepara mediante la hidrólisis de éster metílico del ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]-naftiridina-2-carboxílico (la solicitud de patente de Japón abierta a inspección pública (kokai) con n.º 2000-119253) se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420, y el producto se trató con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,45-1,62 (1H, m), 1,62-1,87 (3H, m), 1,89-2,05 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,81-2,94 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,15-3,35 (2H, m), 3,51 (2H, s a), 3,90-4,05 (1H, m), 4,38 (2H, s a), 4,43-4,55 (1H, m), 7,88 (2H, s a), 8,01 (2H, s a), 8,45 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,85 (1H, s a), 10,02 (1H, s a), 10,27 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 528 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 238] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]-naftiridin-2-il]-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida



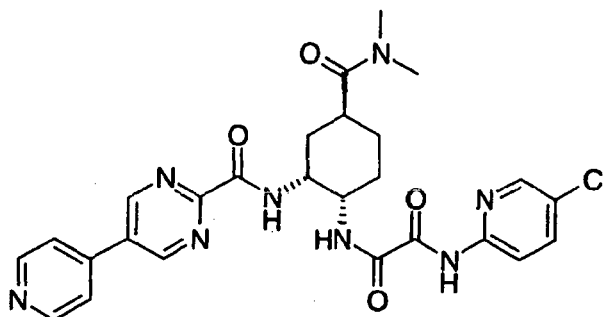
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 18, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 237 y formalina.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,45-1,62 (1H, m), 1,63-1,80 (3H, m), 1,86-2,06 (2H, m), 2,80 (3H, s a), 2,81-2,96 (7H, m), 3,14-3,27 (1H, m), 3,11-3,63 (2H, m), 3,76 (1H, s a), 3,99 (1H, s a), 4,35-4,52 (2H, m), 4,53-4,65 (1H, m), 7,84 (1H, J = 8,0 Hz), 7,89 (1H, J = 8,0 Hz), 8,00 (2H, s a), 8,40-8,55 (2H, m), 9,07 (0,4H, d, J = 7,6 Hz), 9,19 (0,6H, d, J = 8,1 Hz), 10,24 (0,6H, s), 10,28 (0,4H, s), 11,42-11,80 (1H, a).

EM (FAB) m/z: 542 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 239] (Referencia)

Clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[5-(piridin-4-il)pirimidin-2-il]-carbonil]amino)-ciclohexil)etanodiamida



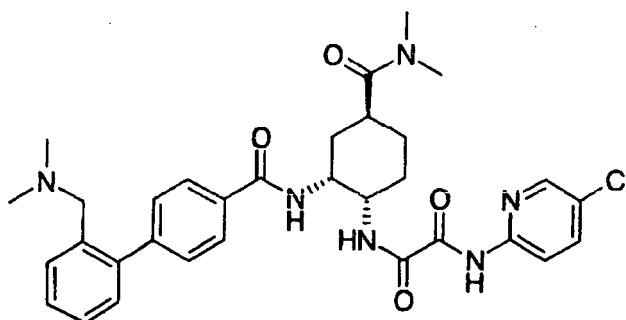
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 483, y el producto se trató con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,50–1,63 (1H, m), 1,67–1,85 (3H, m), 1,95–2,12 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,86–2,95 (1H, m), 2,95 (3H, s), 4,00–4,10 (1H, m), 4,45–4,55 (1H, m), 8,01 (2H, s a), 8,34 (2H, d, J = 5,6 Hz), 8,44–8,47 (1H, m), 8,79 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,99 (2H, d, J = 5,6 Hz), 9,08 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,54 (2H, s), 10,31 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 551 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 240] (Referencia)

Clorhidrato de N 1 -(5-cloropiridin-2-il)-N 2 -[(1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[(2'-[(dimetilamino)-metil][1,1'-bifenil]-4-il)-carbonil]amino]-ciclohexil]etanodiamida



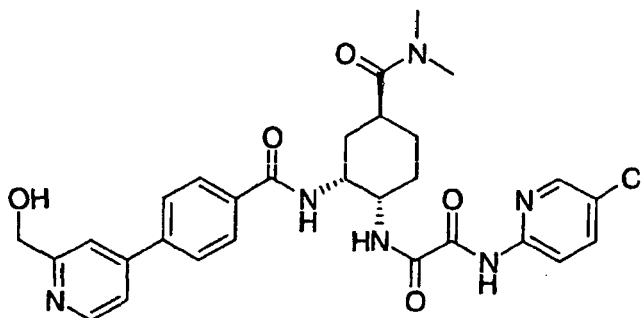
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 488, y el producto se trató con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,45–1,56 (1H, m), 1,60–1,85 (3H, m), 1,85–2,15 (2H, m), 2,40–2,55 (6H, m), 2,80 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,05–3,20 (1H, m), 3,93–4,06 (1H, m), 4,25–4,33 (2H, m), 4,45–4,55 (1H, m), 7,30–7,37 (1H, m), 7,48 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,50–7,58 (2H, m), 7,84–7,90 (1H, m), 7,95–8,05 (4H, m), 8,15 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,46 (1H, s a), 9,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,15–10,29 (1H, a), 10,30 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 605 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 241] (Referencia)

Clorhidrato de N 1 -(5-cloropiridin-2-il)-N 2 -[(1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[(4-[2-(hidroximetil)piridin-4-il]benzoil]amino)-ciclohexil]etanodiamida



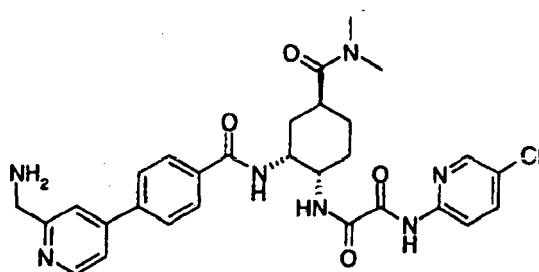
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, una sal de litio de un ácido carboxílico que se prepara mediante la hidrolización del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 490 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420, y el producto se trató con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,44–1,58 (1H, m), 1,63–1,81 (3H, m), 1,89–1,99 (1H, m), 1,99–2,13 (1H, m), 2,79 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,06–3,17 (1H, m), 3,93–4,02 (1H, m), 4,44–4,51 (1H, m), 4,89 (2H, s), 7,99 (2H, s), 8,08 (4H, m), 8,19 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,24 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,29 (1H, s), 8,44–8,46 (1H, m), 8,80 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,27 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 579 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 242] (Referencia)

Clorhidrato de N 1 -[(1S, 2R, 4S)-2-[(4-[2-(aminometil)piridin-4-il]benzoil]amino)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil]-N 2 -(5-cloropiridin-2-il)-etanodiamida



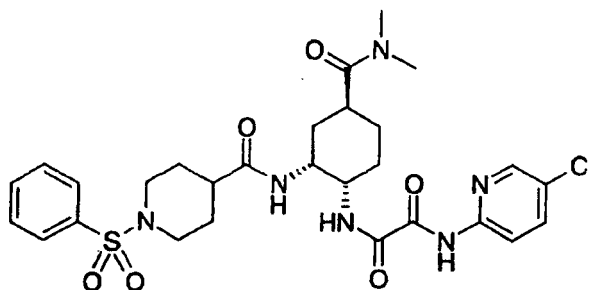
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, una sal de litio de un ácido carboxílico que se prepara mediante la hidrolización del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 491 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420, y el producto se trató con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40–1,58 (1H, m), 1,58–1,83 (3H, m), 1,87–1,98 (1H, m), 1,98–2,13 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,05–3,17 (1H, m), 3,93–4,03 (1H, m), 4,17–4,30 (2H, m), 4,40–4,50 (1H, m), 7,80 (1H, dd, $J = 5,2, 1,6$ Hz), 7,90–8,06 (7H, m), 8,18 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,43–8,46 (1H, m), 8,50 (3H, s a), 8,70 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 9,01 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 10,27 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 578 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 243] (Referencia)

N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[1-(fenilsulfonyl)-piperidin-4-il]carbonil]amino]-ciclohexil]etanodiamida



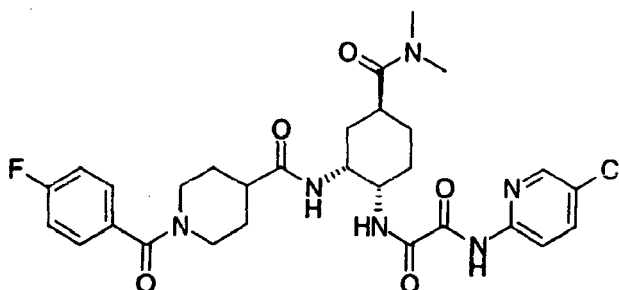
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 493, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,60–2,10 (10H, m), 2,12–2,21 (1H, m), 2,40 (2H, t a, $J = 11,2$ Hz), 2,65–2,77 (1H, m), 2,92 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,77 (2H, d a, $J = 11,7$ Hz), 3,92–4,05 (1H, m), 4,42–4,53 (1H, m), 6,31 (1H, d a, $J = 7,3$ Hz), 7,53 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,62 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,67–7,78 (3H, m), 8,01 (1H, d a, $J = 7,3$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 9,72 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 619 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 244] (Referencia)

N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[1-(4-fluorobenzoil)-piperidin-4-il]carbonil]amino]-ciclohexil]etanodiamida D22-5792



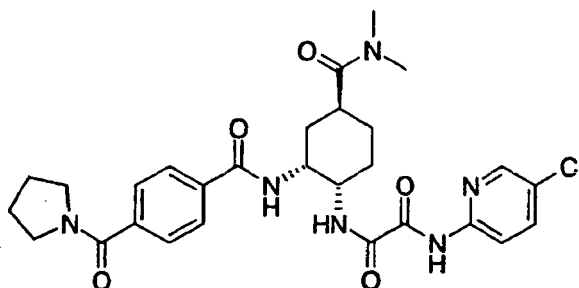
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 495, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,60–2,16 (10H, m), 2,37–2,48 (1H, m), 2,64–2,78 (1H, m), 2,80–3,13 (2H, m), 2,94 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,65–4,18 (1H, a), 3,93–4,01 (1H, m), 4,43–4,80 (2H, a), 6,32 (1H, d a, $J = 7,1$ Hz), 7,09 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 7,40 (2H, dd, $J = 8,5, 5,4$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 8,04 (1H, d a, $J = 7,6$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 9,71 (1H, s).

5 EM (ESI) m/z : 601 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 245] (Referencia)

10 N^1 –(5-cloropiridin-2-il)– N^2 –((1S, 2R, 4S)–4–[(dimetilamino)–carbonil]–2–[[4–(pirrolidin-1-ilcarbonil)–benzoil]–amino]–ciclohexil)–etanodiamida



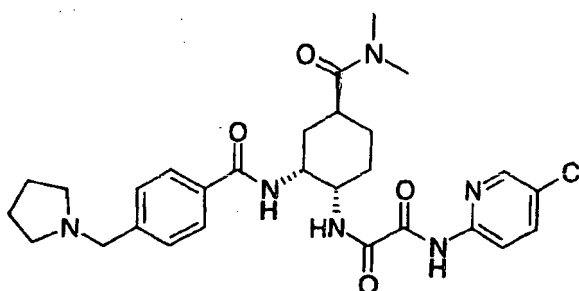
15 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 497, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,68–2,23 (9H, m), 2,33 (1H, d a, $J = 7,4$ Hz), 2,85–3,02 (1H, m), 2,92 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,31 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,61 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4, 13–4,22 (1H, m), 4,54–4,63 (1H, m), 7,28 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,63–7,69 (1H, m), 7,66 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,95 (1H, d a, $J = 5,6$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,54 (1H, d a, $J = 8,3$ Hz), 9,76 (1H, s).

20 EM (ESI) m/z : 569 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 246] (Referencia)

25 Clorhidrato de N^1 –(5-cloropiridin-2-il)– N^2 –((1S, 2R, 4S)–4–[(dimetilamino)–carbonil]–2–[[4–(pirrolidin-1-ilmetil)–benzoil]–amino]–ciclohexil)–etanodiamida



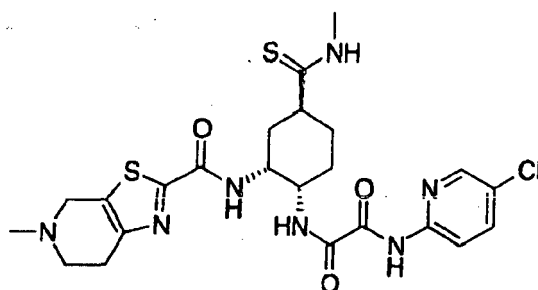
30 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, una sal de litio de un ácido carboxílico que se prepara mediante la hidrolización del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 498 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420, y el producto se trató con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

35 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,43–1,57 (1H, m), 1,62–2,10 (9H, m), 2,78 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,96–3,12 (3H, m), 3,28–3,50 (2H, m), 3,92–4,01 (1H, m), 4,35–4,48 (3H, m), 7,69 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,92 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,99 (2H, s), 8,09 (1H, d a, $J = 7,6$ Hz), 8,44 (1H, s), 8,99 (1H, d a, $J = 8,3$ Hz), 10,27 (1H, s), 10,65–10,80 (1H, a).

EM (ESI) m/z : 555 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 247] (Referencia)

40 Clorhidrato de N^1 –(5-cloropiridin-2-il)– N^2 –((1S, 2R, 4S)–4–[(metilamino)–carbotoil]–2–[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]–piridin-2-il)–carbonil]–amino]–ciclohexil)–etanodiamida



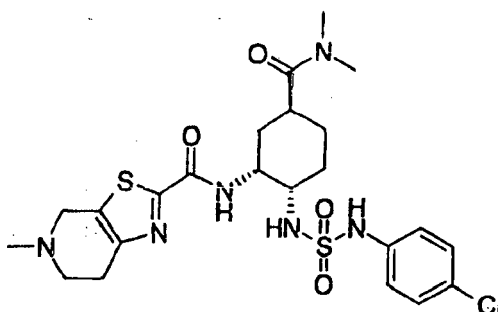
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 501 se trató con HCl 4 N-dioxano para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,60–2,18 (6H, m), 2,70–2,95 (4H, m), 2,90 (3H, s), 3,06–3,40 (2H, m), 3,42–3,54 (1H, a), 3,62–3,78 (1H, a), 3,96–4,05 (1H, m), 4,24–4,34 (1H, a), 4,35–4,52 (1H, a), 4,60–4,76 (1H, m), 7,96–8,04 (2H, m), 8,43 (1H, s), 8,48–8,60 (1H, a), 9,39 (1H, d a, J = 7,8 Hz), 9,91–10,03 (1H, a), 10,18–10,30 (1H, m), 11,72–11,95 (1H, a).

EM (ESI) m/z: 550 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 248] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-[[[4-cloroanilino]sulfonyl]amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida



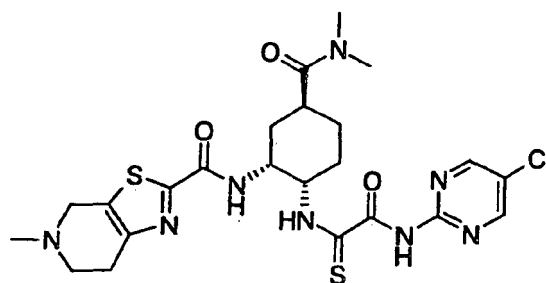
A una disolución de 4-cloroanilina (255 mg) en cloruro de metileno (15 ml), ácido clorosulfúrico (146 μl) se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y, a continuación, durante 2 horas a temperatura ambiente. Pentacloruro de fósforo (458 mg) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de un calentamiento a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253 (731 mg) se añadió a la misma. El pH de la mezcla se ajustó a neutro con trietilamina. La mezcla resultante se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente, y se añadió agua a la mezcla de reacción para repartir la mezcla. La capa acuosa formada se extrajo con cloruro de metileno, y las capas orgánicas se combinaron entre sí, seguido de lavado dos veces con agua y secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 93:7) y, a continuación, dos veces a través de cromatografía de capa delgada fraccionada (cloruro de metileno : metanol = 9:1), para dar de este modo un producto sólido de color amarillo pálido (46 mg). El producto se disolvió en cloruro de metileno, y HCl 1 N en etanol (83 μl) se añadió al mismo. El disolvente se retiró a presión reducida, y pequeñas cantidades de metanol y éter se añadieron al mismo. El precipitado se recogió a través de filtración, para dar de este modo el compuesto del título (34 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,34–1,69 (5H, m), 1,98 (1H, s a), 2,75 (3H, s), 2,85–2,94 (8H, m), 3,17 (2H, s a), 3,50 (1H, s a), 3,69 (1H, s a), 4,39–4,50 (2H, m), 4,69 (1H, s a), 7,08–7,15 (4H, m), 7,74 (1H, s a), 7,98 (1H, s a), 9,90 (1H, s), 11,35 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 555 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 249] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-((2-[[[5-cloropirimidin-2-il]amino]-2-oxoetanoil]amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida



De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 503 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el

compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO) δ : 1,49–1,54 (1H, m), 1,68–1,79 (3H, m), 1,99–2,02 (1H, m), 2,16–2,22 (1H, m), 2,80 (3H, s),

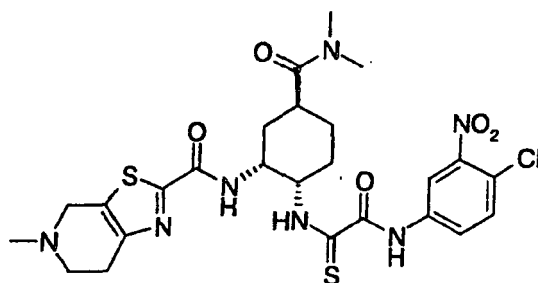
2,91 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,06 (1H, s a), 3,20 (2H, s a), 3,49 (1H, s a), 3,64 (1H, s a), 4,40–4,55 (2H, m), 4,70 (2H,

s a), 8,68 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 8,81 (2H, s), 10,87 (1H, s a), 10,99 (1H, s a), 11,47 (1H, s a).

EM (FAB) m/z : 565 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 250] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-([2-(4-cloro-3-nitroanilino)-2-oxoetanoil]-amino)-5-((dimetilamino)carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxamida



De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 505 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el

compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO) δ : 1,48–1,54 (1H, m), 1,67–1,78 (3H, m), 1,99–2,03 (1H, m), 2,22–2,33 (1H, m), 2,79 (3H, s),

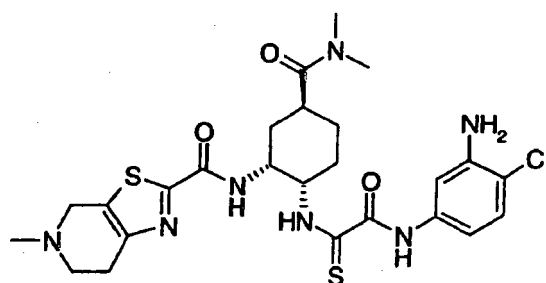
2,91 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,01–3,67 (5H, m), 4,40–4,80 (4H, m), 7,78 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,05 (1H, dd, $J = 8,8, 1,4$

Hz), 8,59 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 8,75 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 10,89–10,92 (2H, m), 11,43 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 608 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 251] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-([2-(3-amino-4-cloroanilino)-2-oxoetanoil]-amino)-5-((dimetilamino)carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxamida



A una disolución del compuesto del ejemplo 250 (458 mg) en etanol (30 ml), paladio al 10 % sobre carbono (1,00 g) se añadió, y la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. El catalizador se retiró a través de filtración, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 94:6). El sólido de color amarillo que se obtiene de este modo

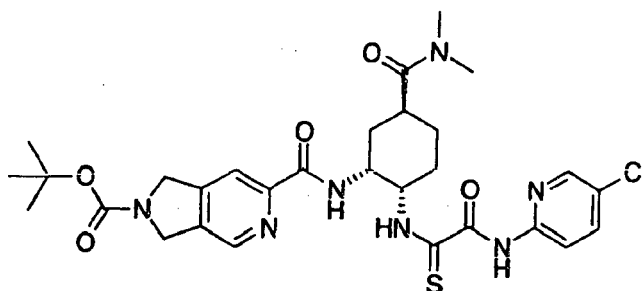
(137 mg) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), y HCl 1 N en etanol (474 μ l) se añadió al mismo. Dietil éter (20 ml) se añadió a la mezcla, y el sólido formado se recogió a través de filtración, seguido de lavado con éter, para dar de este modo el compuesto del título (144 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,46–1,54 (1H, m), 1,70–1,78 (3H, m), 1,98–2,07 (1H, m), 2,21–2,23 (1H, m), 2,79 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,03 (1H, s a), 3,11–3,19 (1H, m), 3,30 (1H, s a), 3,47 (1H, s a), 3,69 (1H, s a), 4,10–4,51 (4H, m), 4,68 (2H, s), 6,95 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,31 (0,5H, s), 7,33 (0,5H, s), 8,74–8,80 (1H, m), 10,18 (1H, d, J = 9,8 Hz), 10,83 (0,5H, d, J = 7,6 Hz), 10,89 (0,5H, d, J = 8,0 Hz), 11,79 (0,5H, s a), 11,87 (0,5H, s a).

EM (ESI) m/z: 578 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 252] (Referencia)

Éster terc-butílico del ácido 6-[[[(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil]amino)-carbonil]-1,3-dihidro-2H-pirrol-3,4-c-piridina-2-carboxílico



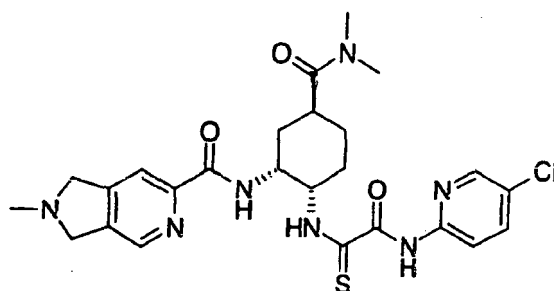
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 428 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 481, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,53 (9H, s), 1,56–2,42 (6H, m), 2,85–2,94, (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,10 (3H, s), 4,45–4,52 (1H, m), 4,70–4,85 (5H, m), 7,67 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,18 (0,5H, s a), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,23 (0,5H, s a), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,40–8,52 (2H, m), 10,29 (1H, s a), 10,60 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 630 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 253] (Referencia)

Clorhidrato de N-[(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil)amino)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c-piridina-6-carboxamida



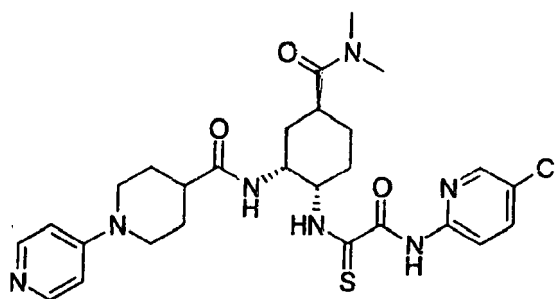
El compuesto que se obtiene en el ejemplo 252 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se metiló de una forma similar a la que se describe en el ejemplo 18, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,46–1,61 (1H, m), 1,62–1,95 (3H, m), 1,95–2,10 (1H, m), 2,10–2,30 (1H, m), 2,79 (3H, s a), 2,84–2,94 (4H, m), 2,95 (3H, s), 4,45–4,60 (3H, m), 4,75 (1H, s a), 4,80–5,00 (2H, m), 7,97–8,13 (2H, m), 8,16 (1H, s a), 8,46 (1H, s a), 8,76 (2H, s a), 10,51 (0,5H, s), 10,55 (0,5H, s), 11,09 (1H, s a), 11,92 (0,5H, s a), 11,99 (0,5H, s a).

EM (FAB) m/z: 544 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 254] (Referencia)

Clorhidrato de N-[(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil)amino)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-ciclohexil)-1-(piridin-4-il)-4-piperidinacarboxamida

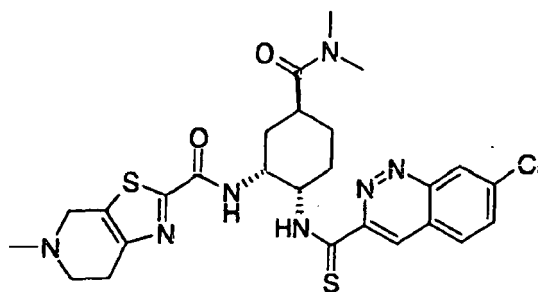


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 428 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con

5 ácido 1-(piridin-4-il)-4-piperidinacarboxílico (Tetrahedron, 1998, vol. 44, pág. 7095), y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.
 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,38–1,52 (1H, m), 1,52–1,73 (4H, m), 1,73–1,88 (3H, m), 1,88–2,02 (2H, m), 2,80 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,10–3,40 (4H, m), 4,14–4,36 (3H, m), 4,48–4,57 (1H, m), 7,18 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,90–8,11 (2H, m), 8,11–8,30 (3H, m), 8,30–8,45 (1H, m), 10,33 (1H, s), 10,56 (1H, d, J = 7,3 Hz), 13,48 (1H, s a).
 10 EM (ESI) m/z: 572 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 255] (Referencia)

15 Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-(((7-clorocinnolin-3-il)-carbotoil)-amino)-5-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida

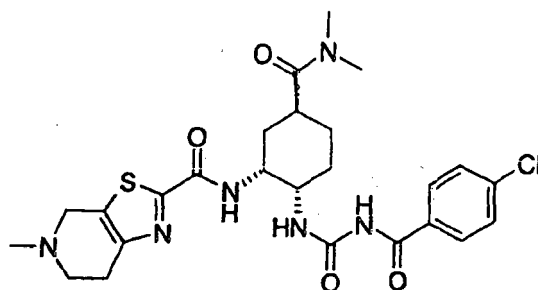


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 509 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,55–1,63 (1H, m), 1,72–1,78 (1H, m), 1,86–1,89 (2H, m), 2,10 (1H, s a), 2,40–2,46 (1H, m), 2,81 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,04 (1H, s a), 3,15–3,20 (1H, m), 3,27 (1H, s a), 3,49 (1H, s a), 3,69 (1H, s a), 4,43 (1H, s a), 4,67 (1H, s a), 4,81 (1H, s a), 4,95 (1H, s a), 8,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,65 (1H, s), 9,06 (1H, s a), 9,20 (1H, s), 11,44 (1H, s a), 11,66 (1H, s a).
 25 EM (ESI) m/z: 572 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 256] (Referencia)

30 Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-(((4-clorobenzoi)amino)carbonil)amino)-5-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida



35 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 511 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,45–1,50 (1H, m), 1,74–1,84 (4H, m), 1,87–1,95 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,92 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,13–3,35 (3H, m), 3,47 (1H, s a), 3,69 (1H, s a), 3,97 (1H, s a), 4,41–4,44 (1H, m), 4,62–4,72 (2H, m), 7,56 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,86–7,88 (2H, m), 8,68 (1H, s a), 8,83 (1H, s a).

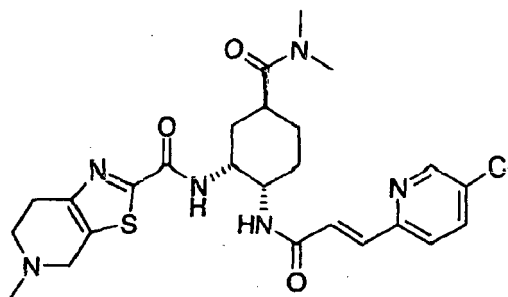
EM (FAB) m/z : 547 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

[Ejemplo 257] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-((E)-3-(5-cloropiridin-2-il)acriloil)-amino)-5-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida

10



De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 513 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

15

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,37–1,52 (1H, m), 1,57–1,92 (5H, m), 2,77 (3H, s), 2,89 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,04–3,20 (2H, m), 3,20–3,38 (1H, m), 3,47 (1H, s a), 3,60–3,90 (1H, m), 3,90–4,03 (1H, m), 4,36–4,48 (1H, m), 4,52–4,62 (1H, m), 4,67 (1H, d a, $J = 16,2$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J = 15,4, 3,9$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,59 (1H, s), 11,72 (0,5, s a), 11,88 (0,5H, s a).

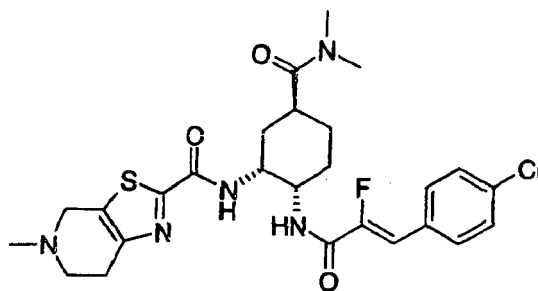
20

EM (ESI) m/z : 531 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 258] (Referencia)

25

N-((1R, 2S, 5S)-2-((Z)-3-(4-clorofenil)-2-fluoroacriloil)-amino)-5-((dimetilamino)-carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-



30

De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 49, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 519 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 516, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

35

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,47–1,75 (4H, m), 1,97–2,20 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,92–2,96 (7H, m), 3,20 (2H, s a), 3,50 (1H, s a), 3,67 (1H, s a), 4,03 (1H, s a), 4,47 (2H, s a), 4,66 (1H, s a), 6,88 (1H, d, $J = 38,6$ Hz), 7,50 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,66 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,52–8,56 (2H, m), 11,36 (1H, s a).

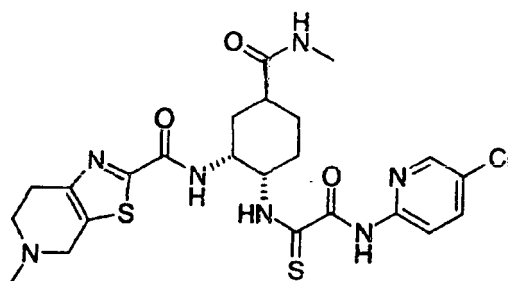
EM (EI) m/z : 597 (M^+).

[Ejemplo 259] (Referencia)

40

Clorhidrato de carboxamida de clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoetanoil)amino)-5-((metilamino)-carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida

45



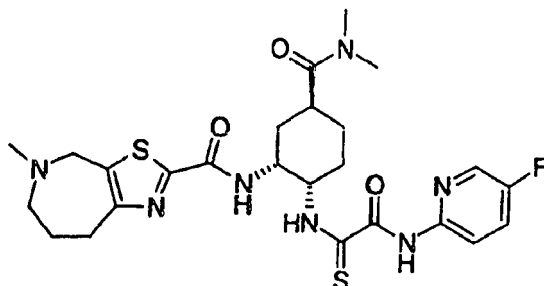
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 521 se trató con HCl 4 N en dioxano para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,48–1,61 (1H, m), 1,61–1,72 (1H, m), 1,72–1,87 (2H, m), 2,02–2,12 (1H, m), 2,15–2,30 (1H, m), 2,33–3,43 (1H, m), 2,52 (3H, d, $J = 4,4$ Hz), 2,86 (3H, s), 3,17 (2H, s a), 3,50 (2H, s a), 4,35–4,60 (4H, m), 7,73–7,80 (1H, m), 8,00 (1H, dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,51–8,58 (1H, m), 10,55 (1H, s), 11,13 (1H, d, $J = 7,8$ Hz).

EM (ESI) m/z : 550 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 260] (Referencia)

- 15 N-[(1R, 2S, 5S)-5-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[(2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanoil)amino]-ciclohexil]-5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo-[5,4-c]-azepina-2-carboxamida



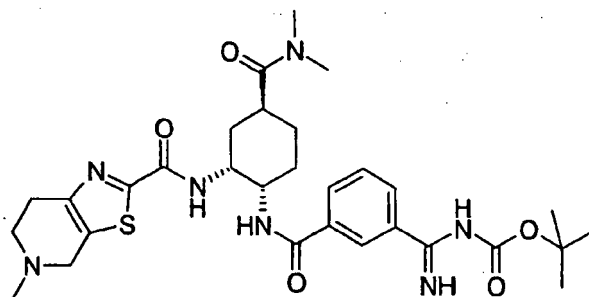
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 522 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 477, y el producto se trató con ácido clorhídrico, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,43–1,60 (1H, m), 1,61–1,90 (3H, m), 1,92–2,18 (3H, m), 2,18–2,35 (1H, m), 2,70–2,88 (6H, m), 2,96 (3H, s a), 2,96–3,00 (1H, m), 3,05–3,27 (2H, m), 3,40–3,52 (1H, a), 3,60–3,80 (1H, a), 4,45–4,60 (1H, m), 4,60–4,75 (2H, m), 4,75–4,90 (1H, m), 7,87 (1H, dt, $J = 2,9, 9,0$ Hz), 8,05–8,27 (1H, m), 8,43 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 8,70–8,82 (1H, m), 10,54 (1H, s), 11,05–11,30 (2H, m).

EM (FAB) m/z : 562 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 261] (Referencia)

- 30 Clorhidrato de éster terc-butílico del ácido (3-(((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-(((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil)-amino)-ciclohexil)amino)carbonil)fenil)-(imino)metilcarbámico



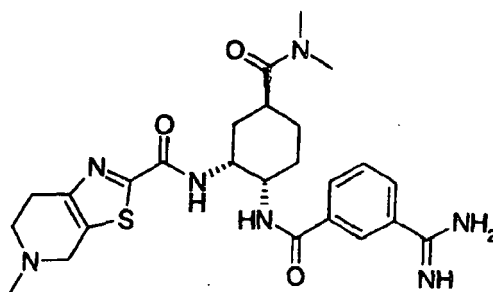
A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 524 (250 mg) en tetrahidrofurano (3,0 ml), se añadieron agua (1,0 ml) e hidróxido de litio (20,5 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 horas y se concentró a continuación a presión reducida. El sólido que se obtiene de este modo y el compuesto que

se obtiene en el ejemplo de referencia 253 (464 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5,0 ml), y, a temperatura ambiente, 1-hidroxibenzotriazol (140 mg) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (330 mg) se añadieron a la disolución. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 21 horas, y el disolvente se retiró a presión reducida. Cloruro de metileno, agua, e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadieron al residuo para repartir la mezcla, y la capa acuosa formada se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se combinó con la capa orgánica, y la mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice a media presión (cloruro de metileno : metanol = 10:1), para dar de este modo el compuesto del título (213 mg) como un sólido espumoso de color marrón pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40–2,32 (6H, m), 1,56 (9H, s), 2,52 (3H, s), 2,77–2,90 (3H, m), 2,90–3,05 (2H, m), 2,96 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,70 (1H, d, J = 15,5 Hz), 3,73 (1H, d, J = 15,5 Hz), 4,15–4,23 (1H, m), 4,58–4,64 (1H, m), 7,43–7,57 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,98 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,23 (1H, s), 9,30–10,00 (2H, a).
EM (ESI) m/z: 612 (M+H)⁺.

[Ejemplo 262] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-((3-[amino(imino)metil]benzoi)amino)-5-((dimetilamino)carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida



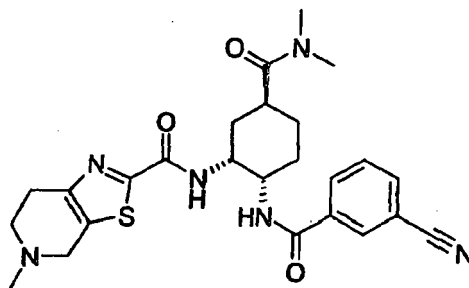
A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo 261 (210 mg) en cloruro de metileno (4,0 ml), se añadió HCl 4 N en dioxano (4,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora, y HCl saturado en etanol (20 ml) se añadió a la mezcla. La mezcla resultante se agitó durante una noche, y el disolvente se retiró a presión reducida. Agua (4,0 ml) se añadió al residuo, y el disolvente se retiró a presión reducida, seguido de secado, para dar de este modo el compuesto del título (210 mg) en forma de un sólido de color pardo pálido.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,20–2,10 (6H, m), 2,78 (3H, s), 2,90–3,20 (1H, m), 2,91 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,20–3,35 (1H, m), 3,35–3,80 (3H, m), 4,00–4,13 (1H, m), 4,35–4,80 (3H, m), 7,60–7,75 (1H, m), 7,85–8,10 (2H, m), 8,10–8,25 (1H, m), 6,40–8,53 (1H, m), 8,53–8,70 (1H, m), 9,25–9,80 (4H, m), 11,91 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 512 (M+H)⁺.

[Ejemplo 263] (Referencia)

N-((1R, 2S, 5S)-2-((3-cianobenzoi)amino)-5-((dimetilamino)carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida



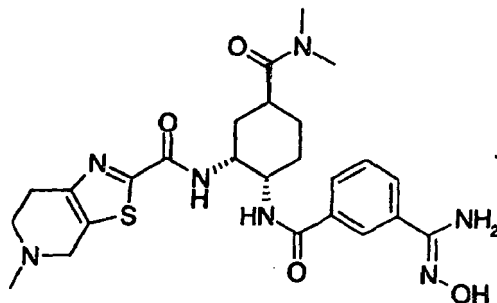
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 525 se trató con HCl 4 N en dioxano para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,50–1,66 (1H, m), 1,74–1,88 (1H, m), 1,90–2,07 (2H, m), 2,22–2,37 (2H, m), 2,53 (3H, s), 2,79–2,91 (3H, m), 2,91–3,03 (2H, m), 2,97 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,73 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,74 (1H, d, J = 15,4 Hz), 4,13–4,21 (1H, m), 4,58–4,64 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,12 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 494 (M+).

[Ejemplo 264] (Referencia)

Clorhidrato de N-[(1R, 2S, 5S)-2-((3-[amino (hidroxiimino)metil]benzoil)amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida

5



Etanol (5,0 ml) y tetrahidrofurano (2,0 ml) se añadieron al compuesto que se obtiene en el ejemplo 263 (270 mg) para su disolución, y clorhidrato de hidroxilamina (114 mg) y trietilamina (230 μ l) se añadieron a la disolución a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de metileno se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla, seguido de la extracción de la capa acuosa formada con cloruro de metileno. El extracto se combinó con la capa orgánica, y la mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 7:1), una columna de Sephadex (metanol), y cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa fraccionada (acetonitrilo-agua-ácido fórmico). El producto se convirtió en un clorhidrato con HCl 1 N, y posteriormente, la sal se purificó a través del uso de una columna de Sephadex (metanol), para dar de este modo el compuesto del título (175 mg) en forma de un sólido de color blanco.

10

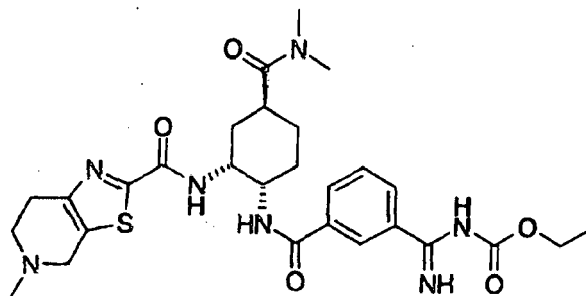
15

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,53–1,67 (1H, m), 1,78–1,97 (5H, m), 2,84 (3H, s), 2,96–3,15 (2H, m), 3,00 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,15–3,26 (2H, m), 3,64 (2H, s a), 4,09–4,18 (1H, m), 4,55 (2H, s a), 7,55 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,01 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,45 (1H, d, J = 7,6 Hz).
EM (ESI) m/z: 528 (M+H) $^+$.

20

[Ejemplo 265] Éster etílico del ácido (3-[(1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]ciclohexil)amino]carbonil]fenil)-(imino)metilcarbámico

25



De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 261, una sal de litio de un ácido carboxílico que se prepara a través de la hidrolización del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 526 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 253, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

30

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,55–1,71 (1H, m), 1,73–2,05 (3H, m), 2,05–2,35 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,75–3,05 (5H, m), 2,97 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,67–3,80 (2H, m), 4,10–4,35 (3H, m), 4,55–4,67 (1H, m), 7,09 (1H, s a), 7,40–7,60 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,27 (1H, s), 9,68 (1H, s a).

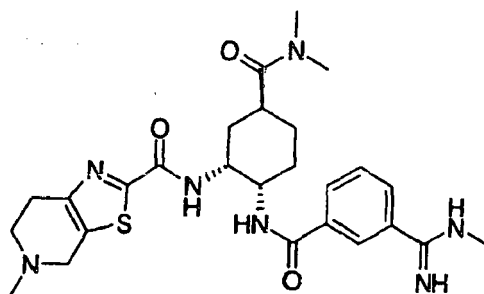
35

EM (ESI) m/z: 584 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 266] (Referencia)

Sal del ácido N-[(1R, 2S, 5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-((3-[imino(metilamino)metil]benzoil)amino)-ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida-fórmico D22-9226

40



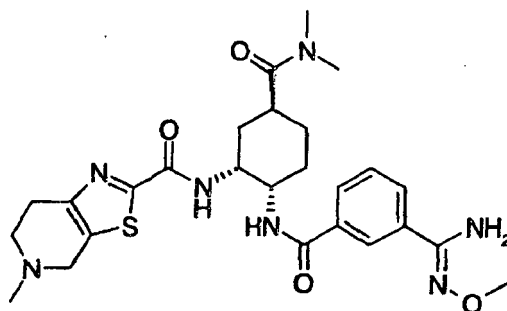
HCl saturado en etanol (30 ml) se añadió al compuesto que se obtiene en el ejemplo 263 (400 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 días y, a continuación, se condensó a presión reducida, dando de este modo un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en metanol (10 ml). A la disolución, metilamina (una disolución de tetrahidrofurano 2,0 M) (30 ml) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas y se concentró a continuación a presión reducida, y el residuo se purificó de forma secuencial a través de cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa fraccionada (acetonitrilo-agua-ácido fórmico) y una columna de Sephadex (metanol), para dar de este modo el compuesto del título (152 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40–1,54 (1H, m), 1,57–1,71 (2H, m), 1,71–1,80 (1H, m), 1,90–2,06 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,68 (2H, d, J = 5,6 Hz), 2,75 (3H, s), 2,75–2,85 (2H, m), 2,91 (3H, s), 2,91–3,00 (1H, m), 3,42 (3H, s a), 3,59 (2H, s), 4,00–4,12 (1H, m), 4,43–4,52 (1H, m), 7,59 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,81 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,15 (1H, s), 8,34–8,47 (2H, m), 8,89 (1H, d, J = 7,6 Hz).

EM (ESI) m/z: 526 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 267] (Referencia)

N-((1R, 2S, 5S)-2-((3-[amino(metoxiimino)metil]benzoil)amino)-5-[(dimetilamino)-carbonil] ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida Clorhidrato de



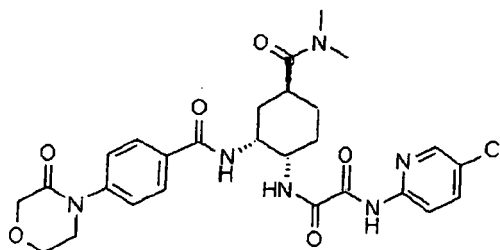
HCl saturado en etanol (30 ml) se añadió al compuesto que se obtiene en el ejemplo 263 (300 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 días y se concentró a continuación a presión reducida, dando de este modo un sólido de color amarillo pálido. El sólido se disolvió en metanol (10 ml). Clorhidrato de O-metilhidroxilamina (1,01 g) y trietilamina (1,69 ml) se añadieron a la disolución a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, y cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla, seguido de la extracción de la capa acuosa con cloruro de metileno. El extracto se combinó con la capa orgánica y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó de forma secuencial a través de cromatografía de gel de sílice a media presión (cloruro de metileno : metanol = 20:1 \rightarrow 7:1) y cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa fraccionada (acetonitrilo-agua-ácido fórmico), y el producto se trató con HCl 1 N, para dar de este modo el compuesto del título (51,8 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,44–1,57 (1H, m), 1,63–1,88 (3H, m), 1,08–2,05 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,85–3,85 (5H, m), 2,90 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,04–4,13 (1H, m), 4,42 (1H, s a), 4,50–4,60 (1H, m), 4,67 (1H, s a), 6,22 (2H, s a), 7,44 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,75 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,99 (1H, s), 8,33–8,50 (2H, m), 11,20–11,60 (1H, a).

EM (ESI) m/z: 542 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 268] (Referencia)

N 1 -(5-cloropiridin-2-il)-N 2 -(1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[[4-(3-oxomorfolin-4-il)-benzoil]-amino]-ciclohexil)-etanodiamida

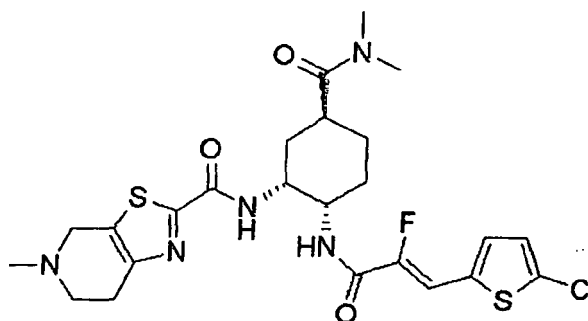


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 531 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,72–2,16 (6H, m), 2,78–2,88 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,76–3,80 (2H, m), 4,01–4,08 (3H, m), 4,32 (2H, s), 4,59–4,65 (1H, m), 7,07 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,38 (2H, dt, $J = 8,6, 2,2$ Hz), 7,70 (1H, dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz), 7,78 (2H, dt, $J = 8,6, 2,2$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,28–8,31 (2H, m), 9,73 (1H, s).
EM (FAB) m/z : 571 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 269] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-(((Z)-3-(5-clorotien-2-il)-2-fluoro-2-propenoil)amino)-5-((dimetilamino)carbonil)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida



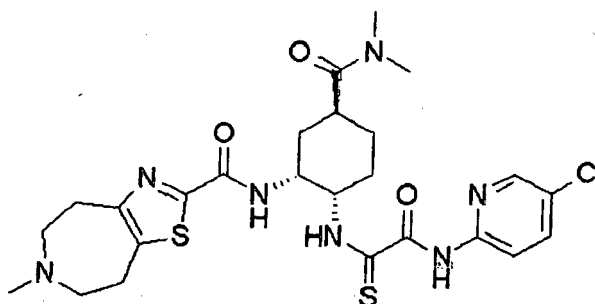
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 49, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 519 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 534, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,42–2,01 (6H, m), 2,79 (3H, s), 2,91–3,02 (7H, m), 3,19 (1H, s a), 3,25 (1H, s a), 3,49 (1H, s a), 3,70 (1H, s a), 3,98–4,05 (1H, m), 4,39–4,50 (2H, m), 4,70 (1H, s a), 7,19 (1H, dd, $J = 3,9, 1,7$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 37,6$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,57 (1H, s a), 11,38–11,53 (1H, m).

EM (FAB) m/z : 554 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 270] (Referencia)

Clorhidrato de N-((1R, 2S, 5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoetanoil)amino)-5-((dimetilamino)carbonil)-ciclohexil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo-[5,4-d]-azepina-2-carboxamida



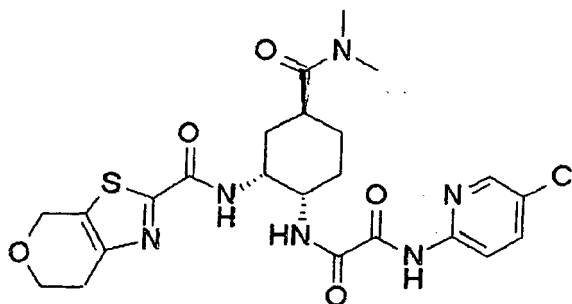
De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 428 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 537, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,44–1,58 (1H, m), 1,62–1,74 (1H, m), 1,74–1,88 (2H, m), 1,95–2,07 (1H, m), 2,15–2,30 (1H, m), 2,45–2,65 (1H, m), 2,79 (3H, s), 2,84–3,08 (7H, m), 3,16–3,72 (7H, m), 4,45–4,55 (1H, m), 4,61–4,70 (1H, m), 8,02 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,59–8,68 (1H, m), 10,56 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 10,85 (1H, s a), 11,00–11,09 (1H, m).

5 EM m/z: 578 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 271] (Referencia)

10 N^1 –(5–cloropiridin–2–il)– N^2 –{(1S, 2R, 4S)–2–[(dimetilamino)–carbonil]–ciclohexil}etanodiamida [(6,7–dihidro–4H–pirano–[4,3–d]–tiazol–2–ilcarbonil)amino]–4–



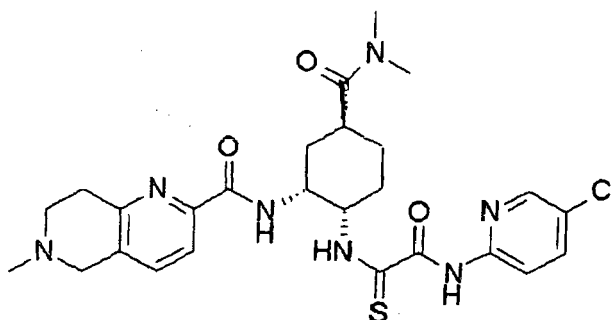
15 De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 26 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,39–1,56 (1H, m), 1,58–1,80 (3H, m), 1,97–2,13 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,92 (6H, s a), 3,90–4,06 (3H, m), 4,35–4,45 (1H, m), 4,83 (2H, s), 7,96–8,06 (2H, m), 8,44 (1H, s a), 8,61 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 9,22 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 10,25 (1H, s a).

20 EM (FAB) m/z: 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 272] (Referencia)

25 N –{(1R, 2S, 5S)–2–{(2–[(5–cloropiridin–2–il)amino]–2–oxoetanoil)amino)–5–[(dimetilamino)–carbonil]–ciclohexil}–6–metil–5,6,7,8–tetrahidro–[1,6]–naftiridina–2–carboxamida



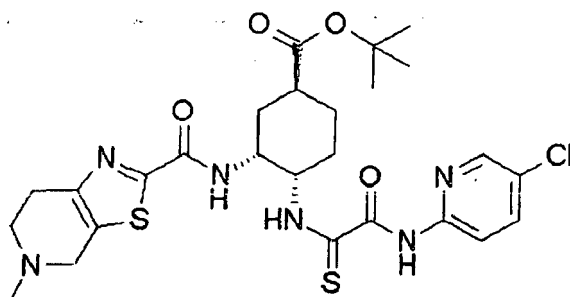
30 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 125, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 428 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 540, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,50–1,75 (2H, m), 1,80–2,10 (3H, m), 2,10–2,20 (1H, m), 2,30–2,45 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,75–2,85 (2H, m), 2,98 (3H, s), 2,95–3,10 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,66 (2H, s), 4,45–4,55 (1H, m), 4,65–4,80 (1H, m), 7,52 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,67 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 10,49 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 10,60 (1H, s).

35 EM (ESI) m/z: 558 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 273] (Referencia)

40 Éster terc–butílico del ácido (1S, 3R, 4S)–4–{(2–[(5–cloropiridin–2–il)amino]–2–oxoetanoil)amino)–3–{[(5–metil–4,5,6,7–tetrahidrotiazolo–[5,4–c]–piridin–2–il)–carbonil]–amino)–ciclohexanocarboxílico



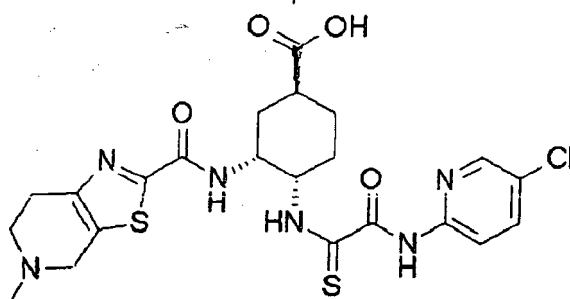
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 2, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 543 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, para dar de este modo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,58–1,78 (2H, m), 1,95–2,33 (4H, m), 2,49–2,61 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,80–2,88 (2H, m), 2,93–3,00 (2H, m), 3,66–3,79 (2H, m), 4,40–4,54 (1H, m), 4,71–4,84 (1H, m), 7,43 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 10,13 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 10,55 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 593 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 247] (Referencia)

Clorhidrato del ácido (1S, 3R, 4S)-4-((2-((5-cloro-2-piridinil)amino)-2-oxoetanoil)amino)-3-(((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil)-amino)-ciclohexanocarboxílico



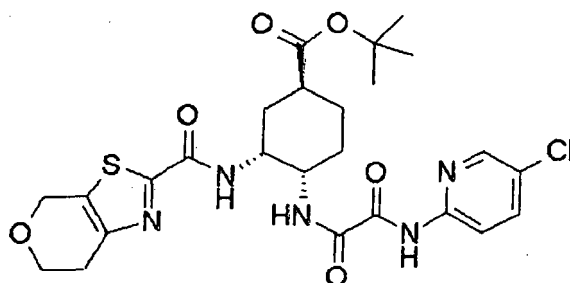
HCl 4 N en dioxano (10 ml) se añadió a una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo 273 (293 mg) en dioxano (8,0 ml), y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró con mezcla reducida, y el residuo se suspendió en diisopropil éter y, a continuación, se recogió a través de filtración. El polvo recogido se disolvió en agua y se neutralizó a continuación con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La disolución acuosa se extrajo con cloruro de metileno, y la capa orgánica formada se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. HCl 1 N en etanol (0,50 ml) se añadió al residuo, y la mezcla se sometió a concentración a presión reducida. El residuo se disolvió en agua, seguido de liofilización, para dar de este modo el compuesto del título (242 mg).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,50–1,64 (1H, m), 1,66–1,86 (2H, m), 1,89–2,04 (1H, m), 2,16–2,32 (2H, m), 2,51–2,64 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,12–3,58 (3H, m), 3,64–3,80 (1H, m), 4,36–4,80 (4H, m), 8,03 (1H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,73 (1H, s a), 10,57 (1H, s), 10,94–11,45 (2H, m).

EM (ESI) m/z : 537 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 275] (Referencia)

Éster terc-butílico del ácido (1S, 3R, 4S)-4-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-3-((6,7-dihidro-4H-pirano-[4,3-d]-tiazol-2-ilcarbonil)amino)-ciclohexanocarboxílico



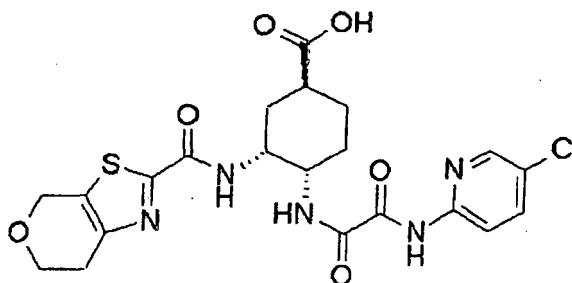
HCl 1 N-acetato de etilo (3,09 ml) se añadió al compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 544 (307 mg), y la suspensión resultante se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. HCl 2 N-acetato de etilo (40 ml) se añadió adicionalmente a la suspensión, y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida, y se añadió dietil éter al residuo. El sólido precipitado se recogió a través de filtración y se secó a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml). El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 26 (191 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (288 mg), y 1-hidroxibenzotriazol (135 mg) se añadieron a la disolución, y la mezcla resultante se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. El disolvente se redujo a presión reducida, cloruro de metileno y una disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se añadieron al residuo para repartir la mezcla, y la capa orgánica formada se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a continuación a presión reducida, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol : cloruro de metileno = 1:49), para dar de este modo el compuesto del título (124 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,58–1,76 (2H, m), 1,90–2,21 (4H, m), 2,45–2,55 (1H, m), 2,97 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,99–4,14 (3H, m), 4,62–4,71 (1H, m), 4,88 (2H, s a), 7,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,70 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 564 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 276] (Referencia)

Ácido (1S, 3R, 4S)-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-3-[(6,7-dihidro-4H-pirano-[4,3-d]-tiazol-2-ilcarbonil)amino]-ciclohexanocarboxílico



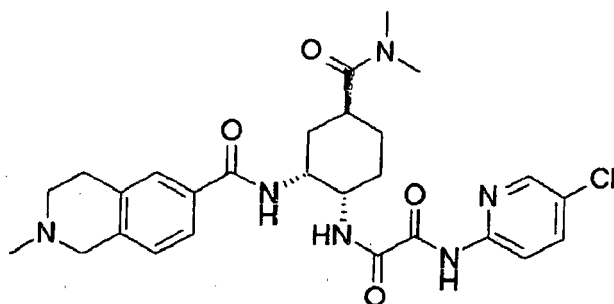
De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo 274, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 275.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,44–1,80 (3H, m), 1,83–2,11 (2H, m), 2,17–2,27 (1H, m), 2,45–2,54 (1H, m), 2,92 (2H, s a), 3,90–4,10 (3H, m), 4,33 (1H, s a), 4,84 (2H, s a), 7,98–8,07 (2H, m), 8,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,59 (1H, d, J = 7,4 Hz), 9,19 (1H, d, J = 8,1 Hz), 10,27 (1H, s), 12,23 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 508 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 277] (Referencia)

Clorhidrato de N 1 -(5-cloropiridin-2-il)-N 2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)-carbonil]-2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida

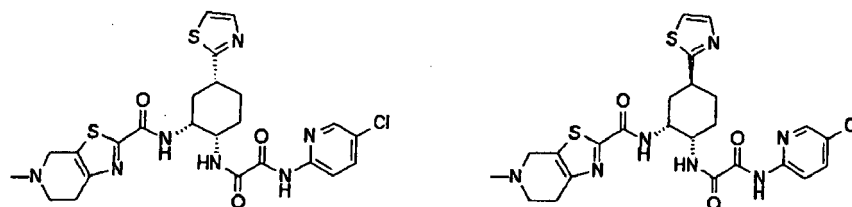


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 2, una sal de litio de un ácido carboxílico que se prepara a través de la hidrolización del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 545 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 420, y el producto se trató con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,31–1,46 (1H, m), 1,49–1,72 (3H, m), 1,75–2,01 (2H, m), 2,68 (3H, s), 2,80 (3H, s), 2,86 (3H, s), 2,90–3,06 (1H, m), 3,05–3,42 (3H, m), 3,49–3,61 (1H, m), 3,80–3,92 (1H, m), 4,13–4,48 (3H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,64 (1H, s), 7,85–7,95 (2H, m), 7,95–8,05 (1H, m), 8,34 (1H, s), 8,84–8,96 (1H, m), 10,16 (1H, s), 11,10 (1H, s a).

EM m/z: 541 (M+H)⁺.

5 [Ejemplo 278] Clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S, 2R, 4R)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]carbonil]-amino]-4-(tiazol-2-il)-ciclohexil]etanodiamida y clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S, 2R, 4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]carbonil]-amino]-4-(tiazol-2-il)-ciclohexil]etanodiamida



10 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 549 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y los dos estereoisómeros resultantes se trataron con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvieron los compuestos del título.

Compuesto poco polar:

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,60–1,84 (2H, m), 1,86–1,97 (1H, m), 2,00–2,14 (2H, m), 2,21–2,34 (1H, m), 2,89 (3H, s a), 3,01–3,52 (4H, m), 3,61–3,74 (1H, m), 4,06–4,49 (3H, m), 4,63–4,75 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,98–8,10 (2H, m), 8,44 (1H, s a), 8,78–8,87 (1H, m), 9,13–9,29 (1H, m), 10,34–10,42 (1H, m), 11,66 (1H, s a).

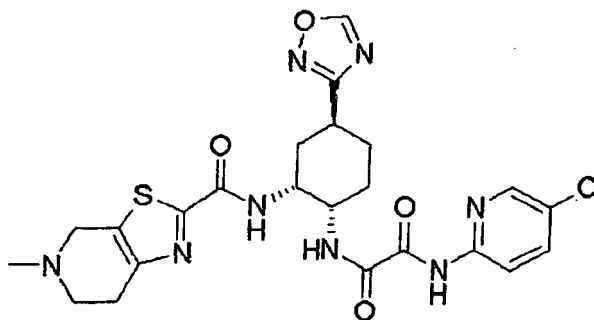
EM (FAB) m/z: 560 (M+H)⁺.

20 Compuesto muy polar:

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,67–1,80 (2H, m), 1,89–1,99 (1H, m), 2,10–2,25 (2H, m), 2,30–2,46 (1H, m), 2,90 (3H, s a), 3,08–3,53 (4H, m), 3,65–3,76 (1H, m), 4,05–4,53 (3H, m), 4,64–4,75 (1H, m), 7,62 (1H, s a), 7,73 (1H, s a), 7,97–8,10 (2H, m), 8,44 (1H, s a), 8,69–8,81 (1H, m), 9,18–9,34 (1H, m), 10,20–10,35 (1H, m), 11,48–11,92 (1H, m).

EM (FAB) m/z: 560 (M+H)⁺.

25 [Ejemplo 279] Clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S, 2R, 4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]carbonil]-amino]-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclohexil]etanodiamida

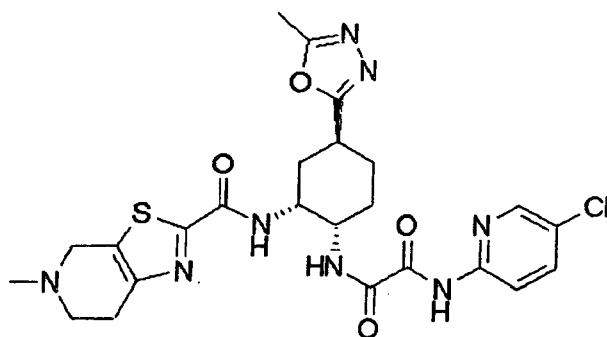


30 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 550 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,64–1,79 (2H, m), 1,84–1,95 (1H, m), 2,01–2,22 (2H, m), 2,30–2,43 (1H, m), 2,91 (4H, s a), 3,19 (2H, s a), 3,34–3,79 (2H, m), 4,06–4,17 (1H, m), 4,35–4,75 (3H, m), 7,97–8,06 (2H, m), 8,42 (1H, s), 8,81 (1H, d, J = 7,1 Hz), 9,21 (1H, s a), 9,51 (1H, s), 10,28 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 545 (M+H)⁺.

40 [Ejemplo 280] Clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S, 2R, 4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]carbonil]-amino]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexil]etanodiamida

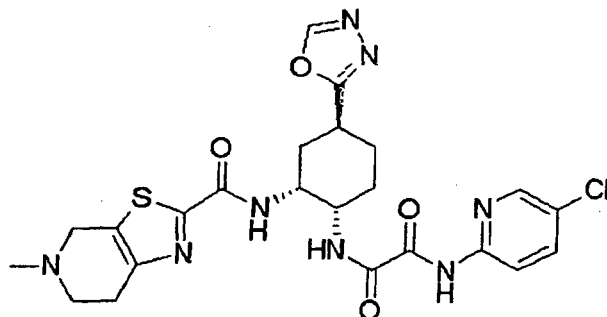


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 552 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,66–1,80 (2H, m), 1–: 87–1,96 (1H, m), 2,04–2,20 (2H, m), 2,35–2,43 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,93 (3H, s), 3,16–3,31 (2H, m), 3,43–3,57 (2H, m), 3,63–3,80 (1H, m), 4,08–4,19 (1H, m), 4,37–4,52 (2H, m), 4,65–4,82 (1H, m), 7,99–8,08 (2H, m), 8,44–8,48 (1H, m), 3,84 (1H, d, J = 6,8 Hz), 9,22 (1H, s a), 10,30 (1H, s), 10,96–11,25 (1H, m).

EM (EI) m/z: 558 (M+).

[Ejemplo 281] N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1S, 2R, 4S)-2-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino]-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexil]etanodiamida

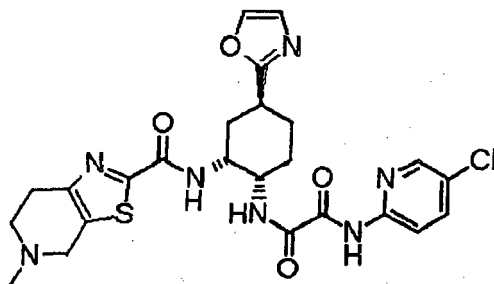


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 554 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,72–2,00 (2H, m), 2,13–2,23 (2H, m), 2,28–2,36 (1H, m), 2,39–2,46 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,80–2,91 (2H, m), 2,93–3,00 (2H, m), 3,28–3,38 (1H, m), 3,69–3,79 (2H, m), 4,14–4,24 (1H, m), 4,68–4,77 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,38 (1H, s), 9,72 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 545 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 282] Clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1S, 2R, 4S)-2-[[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino]-4-(1,3-oxazol-2-il)-ciclohexil]-etanodiamida

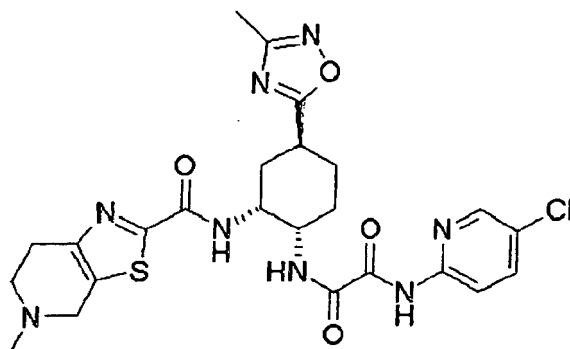


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 556 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,65–1,82 (2H, m), 1,85–2,00 (1H, m), 2,01–2,22 (2H, m), 2,31–2,48 (1H, m), 2,94 (3H, s),

3,08–3,74 (4H, m), 3,65–3,83 (1H, m), 4,06–4,20 (1H, m), 4,36–4,55 (2H, m), 4,65–4,82 (1H, m), 7,14 (1H, s), 8,00–8,17 (3H, m), 8,48 (1H, s), 8,77–8,90 (1H, m), 9,14–9,34 (1H, m), 10,25–10,40 (1H, m), 11,35–11,68 (1H, m).
EM m/z: 544 (M+H)⁺.

- 5 [Ejemplo 283] Clorhidrato de N¹–(5-cloropiridin-2-il)-N²–((1S, 2R, 4S)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[[[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil]-etanodiamida

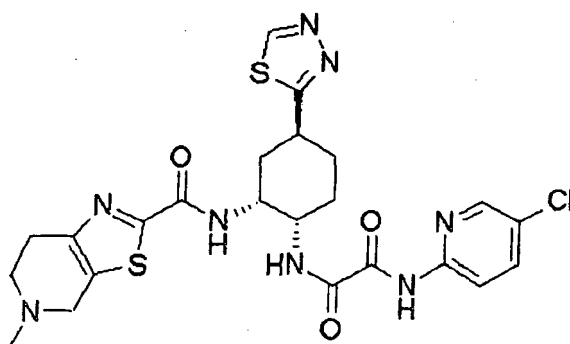


- 10 El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 560 (110 mg) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), y HCl 4 N en dioxano (5 ml) se añadió a la disolución, seguido de agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida, y el sólido de color amarillo que se obtiene se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml). A la disolución, se añadieron de forma secuencial el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266 (71,1 mg), 1-hidroxibenzotriazol (42,7 mg), y clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (80,9 mg), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa orgánica formada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó a través de cromatografía (metanol : cloruro de metileno = 1:19). HCl 1 N en etanol se añadió a la forma libre que se obtiene de este modo, y la mezcla se concentró. Se añadió dietil éter al residuo, y el polvo incoloro precipitado se recogió a través de filtración, para dar de este modo el compuesto del título (69,8 mg).

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,65–1,85 (2H, m), 1,89–1,92 (1H, m), 2,05–2,22 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,35–2,46 (1H, m), 2,93 (3H, s a), 3,05–3,56 (4H, m), 3,65–3,78 (1H, m), 4,05–4,18 (1H, m), 4,35–4,53 (2H, m), 4,65–4,83 (1H, m), 7,97–8,10 (2H, m), 8,46 (1H, s a), 8,78–8,90 (1H, m), 9,15–9,32 (1H, m), 10,30 (1H, s a), 10,90–11,30 (1H, m)

- 25 EM (FAB) m/z: 559 (M+H)⁺.

[Ejemplo 284] Clorhidrato de N¹–(5-cloropiridin-2-il)-N²–[(1S, 2R, 4S)-2-[[[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]amino]-4-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-ciclohexil]etanodiamida



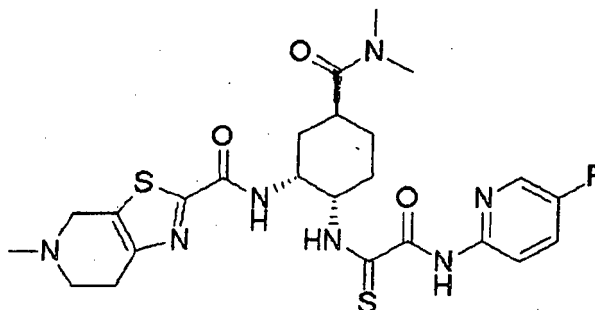
- 30 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 283, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 562 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,68–1,86 (2H, m), 1,96–2,08 (1H, m), 2,11–2,28 (2H, m), 2,38–2,47 (1H, m), 2,94 (3H, s), 3,10–3,30 (1H, m), 3,37–3,62 (2H, m), 3,63–3,80 (1H, m), 4,11–4,23 (1H, m), 4,38–4,51 (2H, m), 4,65–4,81 (1H, m), 7,99–8,08 (2H, m), 8,44–8,48 (1H, m), 8,76–8,84 (1H, m), 9,20–9,34 (1H, m), 9,52 (1H, s), 10,29 (1H, s a), 10,99–11,33 (1H, m).

- 40 EM (ESI) m/z: 561 (M+H)⁺.

[Ejemplo 285] (Referencia)

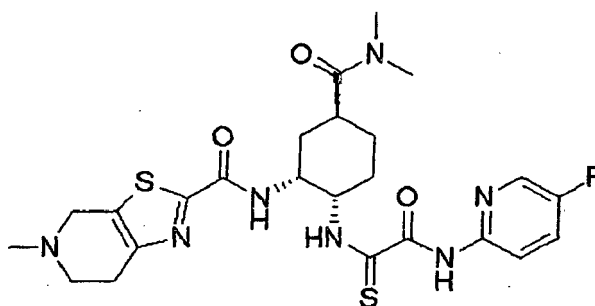
N-[(1R, 2S, 5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanoil)amino]-ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida



5 A una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 563 (76,3 g) en N,N-dimetilformamida (1,0 l), se añadieron el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 (38,4 g), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (28,8 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (37,6 g), y diisopropiletilamina (35 ml), y la mezcla se agitó durante 63 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y cloruro de metileno (1,2 l) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (500 ml) se añadieron al residuo. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno, y la capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 50:1 → 10:1), y el polvo obtenido (77,2 g) se disolvió en cloruro de metileno (500 ml). Las sustancias insolubles se retiraron a través de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Cloruro de metileno (250 ml) se añadió al residuo, y dietil éter (1 l) se añadió gota a gota al mismo. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C, seguido de filtración, para dar de este modo el compuesto del título (71,5 g).
 10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,61–1,75 (1H, m), 1,78–2,21 (5H, m), 2,19 (3H, s), 2,27–2,37 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,77–2,95 (4H, m), 2,96 (3H, s), 3,70 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,75 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,48–4,57 (1H, m), 4,76–4,85 (1H, m), 7,40–7,49 (2H, m), 8,21 (2H, dd, J = 8,2, 4,8 Hz), 10,06 (1H, d a, J = 7,6 Hz), 10,55 (1H, s a).
 15 EM (ESI) m/z: 548 (M+H)⁺.

[Ejemplo 286] (Referencia)

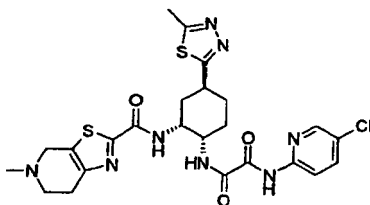
25 N-[(1R, 2S, 5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanoil)amino]-ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamida ácido cítrico monohidratado



30 El compuesto que se obtiene en el ejemplo 285 (6,26 g) se suspendió en etanol hidratado al 20 % (100 ml), y ácido cítrico acuoso 1 M (11,4 ml) se añadió a la suspensión. Con agitación a 60 °C, etanol hidratado al 20 % se añadió de forma gradual a lo anterior para disolver la suspensión. Después de la filtración con calentamiento, la disolución se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación y después se dejó en reposo durante 1 día. Los cristales precipitados se recogieron a través de filtración y después se secaron durante 2 horas a temperatura ambiente a presión reducida, y el residuo se dejó en reposo durante 1 día, para dar de este modo el compuesto del título (6,95 g).
 35 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1–44–1–56 (1H, m), 1,64–1,72 (1H, m), 1,74–1,84 (2H, m), 2,05 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,21–2,32 (1H, m), 2,47–2,53 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,71 (2H, d, J = 15,1 Hz), 2,62 (2H, d, J = 15,6 Hz), 2,79 (3H, s), 2,94–3,01 (2H, m), 2,94 (3H, s), 4,48–4,56 (1H, m), 4,62–4,68 (1H, m), 7,86–7,90 (1H, dt, J = 8,2 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 9,2, 3,7 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,72 (1H, d, J = 6,9 Hz), 10,53 (1H, s), 11,11 (1H, d, J = 7,8 Hz).
 40 Análisis elemental: C₂₄H₃₀FN₇O₃S₂·C₆H₈O₇·H₂O.
 Calculado: C: 47,55, H: 5,32, N: 12,94, F: 2,51, S: 8,46.
 Encontrado: C: 47,48, H: 5,10, N: 13,05, F: 2,55, S: 8,61.
 p. f. (descompuesto): 176 a 179 °C

45 [Ejemplo 287] (Referencia)

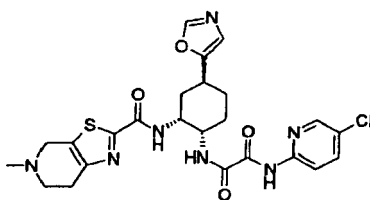
Clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S, 2R, 4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]amino]-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-ciclohexil]etanodiamida



5 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 283, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 566 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,67-1,82 (2H, m), 1,92-2,03 (1H, m), 2,06-2,26 (2H, m), 2,35-2,44 (1H, m), 2,68 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,13-3,27 (2H, m), 3,40-3,56 (2H, m), 3,66-3,80 (1H, m), 4,09-4,22 (1H, m), 4,37-4,51 (2H, m), 4,64-4,82 (1H, m), 7,98-8,07 (2H, m), 8,44-8,48 (1H, m), 8,79 (1H, s), 9,16-9,34 (1H, m), 10,29 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 575 (M+H)⁺.

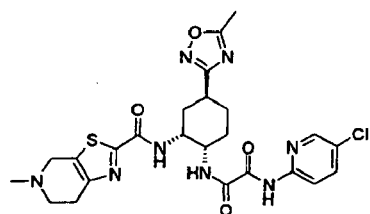
15 [Ejemplo 288] Clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S, 2R, 4S)-2-[[5-metil-9,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,9-c]-piridin-2-il)-carbonil]amino]-4-(1,3-oxazol-5-il)-ciclohexil]etanodiamida



20 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 568 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,50-1,87 (3H, m), 1,97-2,90 (3H, m), 2,93 (3H, s), 2,96-3,83 (5H, m), 4,04-4,16 (1H, m), 4,30-4,53 (2H, m), 4,62-4,80 (1H, m), 6,93 (1H, s), 7,96-8,10 (2H, m), 8,22 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,66-8,80 (1H, m), 9,17-9,37 (1H, m), 10,24-10,37 (1H, m), 11,20-11,54 (1H, m).
EM (ESI) m/z: 544 (M+H)⁺.

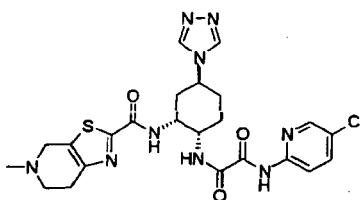
30 [Ejemplo 289] Clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S, 2R, 4S)-9-(5-metil-1,2,9-oxadiazol-3-il)-2-[[5-metil-9,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]amino]-ciclohexil]-etanodiamida



35 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 283, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 572 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,63-1,79 (2H, m), 1,80-1,94 (1H, m), 1,98-2,24 (2H, m), 2,27-2,41 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,83 (3H, s), 3,04-3,88 (6H, m), 4,06-4,18 (1H, m), 4,29-4,53 (2H, m), 7,98-8,10 (2H, m), 8,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,79 (1H, d, J = 6,8 Hz), 9,23 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,31 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 559 (M+H)⁺.

45 [Ejemplo 290] Clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S, 2R, 4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]amino]-4-(9H-1,2,9-triazol-4-il)-ciclohexil]-etanodiamida

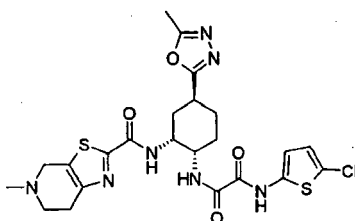


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 576 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 564, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,69–1,79 (1H, m), 1,87–2,00 (1H, m), 2,04–2,14 (1H, m), 2,17–2,40 (3H, m), 2,92 (3H, s), 3,02–3,84 (4H, m), 4,13–4,22 (1H, m), 4,35–4,63 (4H, m), 7,99–8,05 (2H, m), 8,45–8,47 (1H, m), 8,65 (2H, s), 8,69–8,76 (1H, m), 9,39 (1H, d, J = 8,1 Hz), 10,29 (1H, s), 11,49 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 544 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 291] Sal del ácido N^1 -(5-cloro-2-tienil)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-(5-metil-1,3,9-oxadiazol-2-il)-2-[[5-metil-9,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)-etanodiamid-cítrico

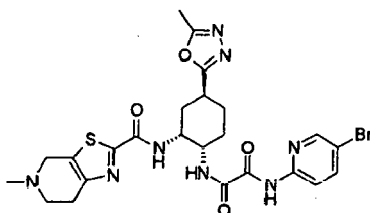


El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 577 (317 mg) y una sal de litio (249 mg) de un ácido carboxílico que se obtiene a través de la hidrolización del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 356 se disolvió en N,N-dimetilformamida (8 ml), y clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (308 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (159 mg) se añadieron a la disolución a 0 °C, seguido de agitación durante 11 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y, a continuación, se lavó de forma secuencial con ácido cítrico acuoso al 10 %, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se concentró a presión reducida, y el sólido producido se disolvió en cloruro de metileno (10 ml). HCl 4 N en dioxano (10 ml) se añadió a la disolución, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (8 ml). El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10 (262 mg), 1-hidroxibenzotriazol (174 mg), clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (308 mg), y trietilamina (149 μl) se añadieron a la disolución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 19 horas, se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se concentró a presión reducida, y el producto concentrado se purificó a través de cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 10:1). El compuesto que se obtiene de este modo se disolvió en etanol, y hexano se añadió a la disolución, y el sólido precipitado se recogió a través de filtración. Etanol (15 ml) y ácido cítrico monohidratado (138 mg) se añadieron al sólido (371 mg) para disolver el sólido en lo anterior, y la disolución se concentró a presión reducida, seguido de ebullición conjunta tres veces con agua y secado a continuación, para dar de este modo el compuesto del título (503 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,69–1,84 (2H, m), 1,87–1,99 (1H, m), 2,05–2,22 (2H, m), 2,35–2,52 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,65 (2H, d, J = 15,4 Hz), 2,75 (2H, d, J = 15,4 Hz), 2,98 (3H, s), 3,03–3,84 (5H, m), 3,84–3,95 (2H, m), 4,10–4,21 (1H, m), 4,38–4,48 (1H, m), 6,93 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,98 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,77 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,22 (1H, d, J = 8,4 Hz), 12,34 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 564 (M+H) $^+$.

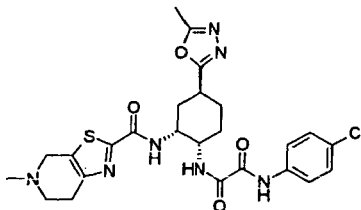
[Ejemplo 292] Clorhidrato de N^1 -(5-bromo-2-piridinil)- N^2 -((1S, 2R, 9S)-4-(5-metil-1,3,9-oxadiazol-2-il)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino]-ciclohexil)-etanodiamida.



De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 579 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 564, y el producto se trató con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,70–2,15 (5H, m), 2,32–2,43 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,92 (3H, s), 3,10–3,30 (3H, m), 3,49 (2H, s a), 3,70 (1H, s a), 4,09–4,17 (1H, m), 4,38–4,52 (2H, m), 4,69 (1H, s a), 7,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,83 (1H, s a), 9,22 (1H, s a), 10,28 (1H, s), 11,43 (1H, s a).
EM (FAB) m/z: 603 (M+H) $^+$.

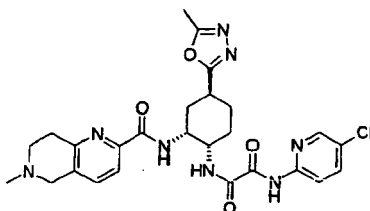
- 10 [Ejemplo 293] Sal del ácido N 1 -(4-clorofenil)-N 2 -((1S, 2R, 4S)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[[5-metil-9,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamid-cítrico



- 15 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 291, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 577 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 374, y el producto condensado se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató con ácido cítrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

- 20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,66–1,82 (2H, m), 1,85–1,97 (1H, m), 2,02–2,23 (2H, m), 2,34–2,48 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,63 (2H, d, J = 15,4 Hz), 2,72 (2H, d, J = 15,4 Hz), 2,95 (3H, s), 3,03–3,82 (5H, m), 3,84–3,92 (2H, m), 4,07–4,20 (1H, m), 4,37–4,46 (1H, m), 7,42 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,78 (1H, d, J = 7,3 Hz), 9,13 (1H, d, J = 8,1 Hz), 10,83 (1H, s).
EM (ESI) m/z: 558 (M+H) $^+$.

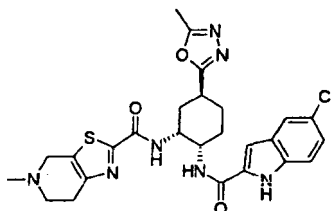
- 25 [Ejemplo 294] Sal del ácido N 1 -(5-cloropiridin-2-il)-N 2 -((1S, 2R, 4S)-4-(S-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[[6-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,6]-naftiridin-2-il]-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamid-cítrico



- 30 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 291, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 577 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, y el producto condensado se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 540, y el producto se trató con ácido cítrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

- 35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,70–1,87 (2H, m), 1,90–2,21 (3H, m), 2,29–2,40 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,62 (2H, d, J = 15,4 Hz), 2,71 (2H, d, J = 15,4 Hz), 2,90–3,80 (5H, m), 3,87–3,95 (2H, m), 4,08–4,19 (1H, m), 4,48–4,58 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,98–8,07 (2H, m), 8,44–8,48 (1H, m), 8,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,31 (1H, s).
40 EM (ESI) m/z: 553 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 295] Sal del ácido N-[(1R, 2S, 5S)-2-[[5-cloro-1H-indol-2-il]-carbonil]-amino]-5-(5-metil-1,3,9-oxadiazol-2-il)-ciclohexil)-5-metil-9,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,9-c]piridina-2-carboxamid-cítrico



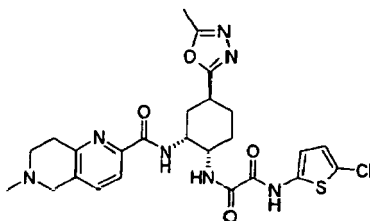
45

De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 291, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 577 se condensó con ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico, y el producto condensado se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató con ácido cítrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,71–1,85 (2H, m), 1,90–2,21 (3H, m), 2,31–2,43 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,63 (2H, d, J = 15,2 Hz), 2,72 (2H, d, J = 15,2 Hz), 2,94 (3H, s), 3,05–3,95 (7H, m), 4,20–4,31 (1H, m), 4,49–4,58 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,40 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,44 (1H, d, J = 7,6 Hz), 11,79 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 559 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 296] Sal del ácido N 1 -(5-cloro-2-tienil)-N 2 -((1S, 2R, 4S)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[[6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]-naftiridin-2-il)-carbonil]-amino]-ciclohexil)-etanodiamid-cítrico

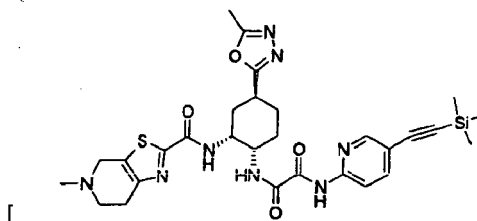


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 291, una sal de litio de un ácido carboxílico que se prepara a través de la hidrolización del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 356 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 577, y el producto condensado se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 540, y el producto se trató con ácido cítrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,70–1,86 (2H, m), 1,90–2,21 (3H, m), 2,27–2,39 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,58 (3H, s), 2,61 (2H, d, J = 15,4 Hz), 2,71 (2H, d, J = 15,4 Hz), 2,98–3,95 (7H, m), 4,09–4,19 (1H, m), 4,47–4,56 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,95 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,32 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 558/(M+H) $^+$.

[Ejemplo 297] N 1 -((1S, 2R, 4S)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]amino]-ciclohexil)-N 2 -[5-[2-(trimetilsilil)etnil]piridin-2-il]etanodiamida

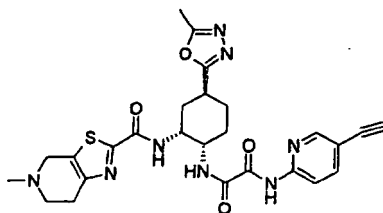


De una forma similar a la que se emplea en el ejemplo de referencia 455, el compuesto del título se preparó a partir del compuesto que se obtiene en el ejemplo 292.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 0,26 (9H, s), 1,77–1,92 (2H, m), 2,08–2,43 (4H, m), 2,52 (6H, s), 2,81–2,89 (2H, m), 2,93–2,98 (2H, m), 3,19–3,28 (1H, m), 3,68–3,77 (2H, m), 4,13–4,22 (1H, m), 4,68–4,74 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 8,11–8,17 (2H, m), 8,44 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,73 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 621 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 298] N 1 -(5-etnilpiridin-2-il)-N 2 -((1S, 2R, 4S)-4-(5-metil-1,3,9-oxadiazol-2-il)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida



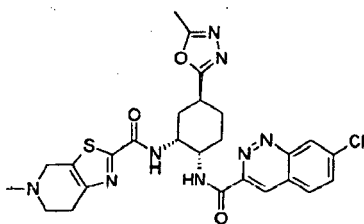
Fluoruro de potasio (116 mg) se añadió a una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo 297 (617 mg) en metanol (30 ml), y la mezcla se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión

reducida, y cloruro de metileno y agua se añadieron al residuo para repartir la mezcla. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 93:7). El sólido que se obtiene de este modo se disolvió en metanol, se añadió agua al mismo, y el disolvente se retiró a presión reducida,

5 para dar de este modo el compuesto del título (287 mg).
 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,81–1,96 (2H, m), 2,07–2,19 (2H, m), 2,27 (1H, s a), 2,41 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 2,52 (3H, s), 2,58 (3H, s), 2,88–3,07 (4H, m), 3,22 (1H, s), 3,27 (1H, s a), 3,76–3,92 (2H, m), 4,20 (1H, s), 4,71–4,76 (1H, m), 7,60 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 8,45 (1H, s), 9,81 (1H, s).

10 EM (FAB) m/z : 549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 299] Sal del ácido 7-cloro-N-((1S, 2R, 4S)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-3-cinnolincarboxamid-cítrico

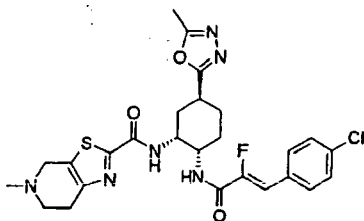


15 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 580 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató con ácido cítrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

20 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,75–1,90 (2H, m), 1,91–2,03 (1H, m), 2,10–2,22 (1H, m), 2,25–2,52 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,63 (2H, d, $J = 15,4$ Hz), 2,73 (2H, d, $J = 15,4$ Hz), 2,96 (3H, s), 3,00–3,95 (7H, m), 4,41–4,58 (2H, m), 8,02 (1H, ddd, $J = 8,8, 2,0, 2,0$ Hz), 8,39 (1H, dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz), 8,65–8,70 (1H, m), 8,90–8,94 (1H, m), 9,00 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 9,66 (1H, d, $J = 8,4$ Hz).

25 EM (ESI) m/z : 567 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 300] Sal del ácido N-[(1R, 2S, 5S)-2-[[Z]-3-(4-clorofenil)-2-fluoroacriloil]-amino]-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridina-2-carboxamid-cítrico



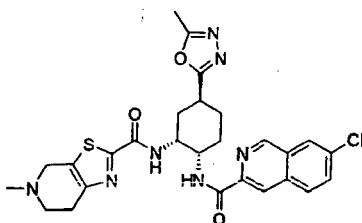
30 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 291, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 577 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 516, y el producto condensado se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató con ácido cítrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

35 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,66–1,80 (2H, m), 1,85–1,96 (1H, m), 2,00–2,16 (2H, m), 2,30–2,41 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,63 (2H, d, $J = 15,6$ Hz), 2,72 (2H, d, $J = 15,6$ Hz), 2,96 (3H, s), 3,10–3,95 (7H, m), 4,11–4,22 (1H, m), 4,40–4,50 (1H, m), 6,90 (1H, d, $J = 38,8$ Hz), 7,51 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,68 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,54 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,62 (1H, d, $J = 7,6$ Hz).

40 EM (ESI) m/z : 559 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 301] Sal del ácido 7-cloro-N-((1S, 2R, 4S)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-3-isoquinolinicarboxamid-cítrico

45

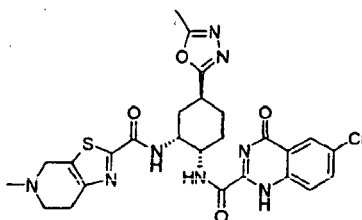


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 581 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató con ácido cítrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,69–1,86 (2H, m), 1,89–2,03 (1H, m), 2,05–2,19 (1H, m), 2,20–2,34 (1H, m), 2,34–2,49 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,63 (2H, d, $J = 15,4$ Hz), 2,72 (2H, d, $J = 15,4$ Hz), 2,96 (3H, s), 3,00–3,80 (5H, m), 3,84–3,91 (2H, m), 4,30–4,42 (1H, m), 4,47–4,56 (1H, m), 7,91 (1H, dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,37–8,41 (1H, m), 8,61 (1H, s), 8,95 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 9,08 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 9,36 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 566 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 302] Sal del ácido 6-cloro-N-((1S, 2R, 4S)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-carbonil]-amino)-ciclohexil)-4-oxo-1,4-dihidro-2-quinazolinacarboxamid-cítrico

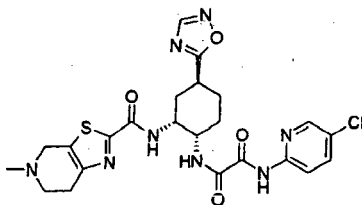


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 291, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 577 se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 349, y el producto condensado se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató con ácido cítrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,71–1,88 (2H, m), 1,90–2,02 (1H, m), 2,07–2,26 (2H, m), 2,34–2,44 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,63 (2H, d, $J = 15,9$ Hz), 2,73 (2H, d, $J = 15,4$ Hz), 2,95 (3H, s), 3,17–3,94 (7H, m), 4,18–4,30 (1H, m), 4,46–4,56 (1H, m), 7,76 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,89–7,94 (1H, m), 8,08–8,13 (1H, m), 8,76–8,85 (1H, m), 8,96–9,06 (1H, m).

EM (ESI) m/z : 583 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 303] Clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[[1S, 2R, 4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo(5,4-c)piridin-2-il]-carbonil]amino]-4-(1,2,4-oxadiazol-5-il)-ciclohexil]etanodiamida

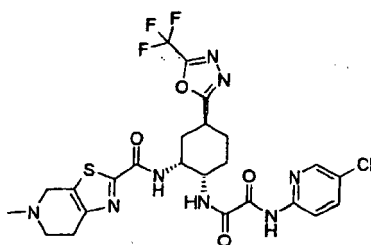


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 283, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 583 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 266, y el producto se trató con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,65–1,85 (2H, m), 1,92–2,05 (1H, m), 2,09–2,23 (2H, m), 2,37–2,50 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,11–3,57 (4H, m), 3,71 (1H, s a); 4,14 (1H, s a), 4,44 (2H, s a), 4,64–4,79 (1H, m), 7,98–8,09 (2H, m), 8,46 (1H, s a), 8,84 (1H, s a), 8,91 (1H, s a), 9,15–9,33 (1H, m), 10,29 (1H, s a), 11,36–11,67 (1H, m).

EM (FAB) m/z : 545 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 304] Clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[[1S, 2R, 4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-carbonil]-amino]-9-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-ciclohexil]etanodiamida

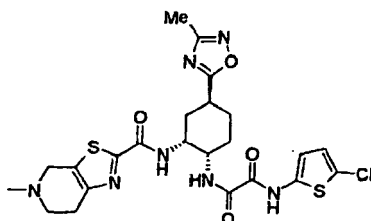


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 586 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,70–1,88 (2H, m), 1,95–2,06 (1H, m), 2,10–2,23 (2H, m), 2,42–2,49 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,09–3,81 (5H, m), 4,15 (1H, s a), 4,33–4,56 (2H, m), 4,57–4,79 (1H, m), 7,99–8,08 (2H, m), 8,46 (1H, s a), 8,86 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 9,24 (1H, s a), 10,30 (1H, s), 11,48 (1H, s a).

EM (ESI) m/z : 613 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 305] Clorhidrato de N^1 -(5-cloro-2-tienil)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida

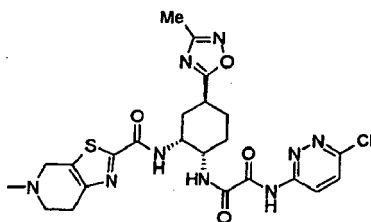


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 283, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 560 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con una sal de litio de un ácido carboxílico que se prepara a través de la hidrolización del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 356, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,65–1,82 (2H, m), 1,90–1,99 (1H, m), 2,06–2,18 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,36–2,46 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,21 (2H, s a), 3,32–3,38 (1H, m), 3,50 (1H, s a), 3,68 (1H, s a), 4,08–4,16 (1H, m), 4,37–4,74 (3H, m), 6,91 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 8,83 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 9,15 (1H, s a), 11,43 (1H, s a), 12,31 (1H, s).

EM (FAB) m/z : 569 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 306] Clorhidrato de N^1 -(6-cloropiridazin-3-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino)-ciclohexil)-etanodiamida

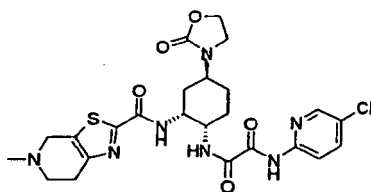


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 283, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 560 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con una sal de litio de un ácido carboxílico que se prepara a través de la hidrolización del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 264, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,69–1,82 (2H, m), 1,97–2,03 (1H, m), 2,08–2,20 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,39–2,45 (1H, m), 2,81–2,83 (4H, m), 3,10–3,53 (3H, m), 4,10–4,18 (1H, m), 4,36–4,46 (4H, m), 7,98 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,79 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 9,27 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 11,06 (1H, s).

EM (FAB) m/z : 560 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 307] N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1S, 2R, 4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,9-c]-piridin-2-il]-carbonil]-amino]-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-ciclohexil]etanodiamida

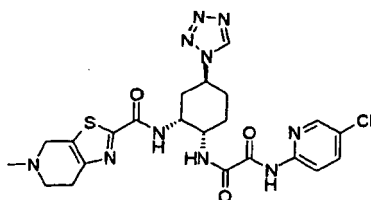


Ácido p-toluenosulfónico monohidratado (301 mg) se añadió a una disolución del compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 589 (696 mg) en metanol (70 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Ácido p-toluenosulfónico monohidratado (82 mg) se añadió adicionalmente a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante dos horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml). El compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 564 (338 mg), clorhidrato de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etilcarbodiimida (552 mg), y 1-hidroxibenzotriazol (97 mg) se añadieron a la disolución, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Trietilamina (599 μ l) se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó durante una noche a 45 °C. Agua y acetato de etilo se añadieron a la mezcla de reacción para repartir la mezcla, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 93:7). La fracción de interés se concentró y se añadió dietil éter al residuo. El sólido precipitado de este modo se recogió a través de filtración, para dar de este modo el compuesto del título (83 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,58–1,65 (2H, m), 1,79–2,05 (4H, m), 3,47–3,55 (2H, m), 3,84–3,93 (2H, m), 4,29 (1H, s a), 4,33–4,39 (2H, m), 5,08 (1H, s a), 7,70 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), B.10 (1H, s a), 8,19 (1H, dd, J = 8,8, 0,7 Hz), 8,31 (1H, dd, J = 2,5, 0,7 Hz), 9,71 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 562 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 308] N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1S, 2R, 4S)-2-([(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,9-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-4-(tetrazol-1-il)-ciclohexil]etanodiamida

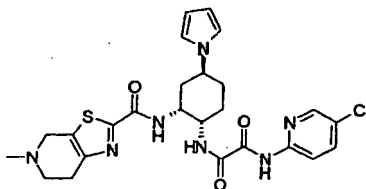


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 592 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,90–2,02 (1H, m), 2,16–2,29 (2H, m), 2,40–2,52 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,59–2,66 (1H, m), 2,80–2,91 (2H, m), 2,94–2,98 (2H, m), 3,68–3,78 (2H, m), 4,23–4,32 (1H, m), 4,78–4,92 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,9, 2,6 Hz), 8,05 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 8,9, 0,6 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 2,6, 0,6 Hz), 8,72 (1H, s), 9,72 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 595 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 309] Clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -[(1S, 2R, 4S)-2-([(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-4-(1H-pirrol-1-il)-ciclohexil]etanodiamida

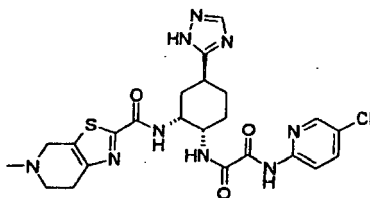


De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 594 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 564, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,67–1,78 (1H, m), 1,82–1,95 (1H, m), 1,97–2,06 (1H, m), 2,13–2,31 (3H, m), 2,94 (3H, s), 3,29–3,39 (2H, m), 3,51 (1H, s a), 3,73 (1H, s a), 4,12–4,30 (2H, m), 4,43 (2H, s a), 4,66–4,80 (1H, m), 5,96 (2H, s a), 6,85 (2H, s a), 7,98–8,06 (2H, m), 8,46 (1H, s a), 8,72 (1H, s a), 9,36 (1H, s a), 10,28 (1H, s a), 11,20–11,48 (1H, m).

EM (FAB) m/z: 592 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 310] Clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S, 2R, 4S)-2-[[5-metil-9,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-4-(1,2,4-triazol-5-il)-ciclohexil]etanodiamida

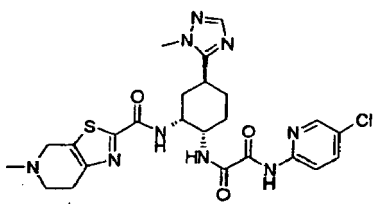


5 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 597 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 564, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,64–1,79 (2H, m), 1,83–1,95 (1H, m), 1,97–2,08 (1H, m), 2,09–2,21 (1H, m), 2,28–2,38 (1H, m), 2,89 (3H, s), 2,97–3,63 (5H, m), 4,04–4,16 (1H, m), 4,34–4,62 (3H, m), 7,81 (1H, s a), 8,01 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,74 (1H, d, J = 6, Hz), 9,24 (1H, s a), 10,28 (1H, s), 13,67 (1H, s a).

EM (FAB) m/z: 544 (M+H)⁺.

15 [Ejemplo 311] Clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S, 2R, 4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]amino]-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-ciclohexil]etanodiamida



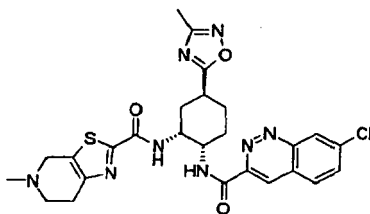
20 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 599 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 564, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,60–1,76 (2H, m), 1,77–1,88 (1H, m), 1,94–2,04 (1H, m), 2,05–2,18 (1H, m), 2,25–2,36 (1H, m), 2,85–2,98 (4H, m), 3,15–3,67 (4H, m), 3,78 (3H, s), 4,08 (1H, s a), 4,31–4,70 (3H, m), 7,97–8,08 (2H, m), 8,30 (1H, s), 8,44 (1H, s a), 8,71 (1H, d, J = 6,8 Hz), 9,14–9,26 (1H, m), 10,27 (1H, s).

EM (FAB) m/z: 558 (M+H)⁺.

EM (FAB) m/z: 544 (M+H)⁺.

30 [Ejemplo 312] Clorhidrato de 7-cloro-N-((1S, 2R, 4S)-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino)-ciclohexil)-3-cinnolincarboxamida

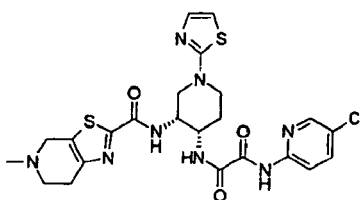


35 De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 283, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 560 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 298, y el producto se trató de nuevo con ácido clorhídrico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,76–1,90 (2H, m), 1,97–2,06 (1H, m), 2,16–2,23 (1H, m), 2,28–2,38 (4H, m), 2,44–2,52 (1H, m), 2,88 (3H, s), 3,21 (2H, s a), 3,27–3,42 (1H, m), 3,55 (2H, s a), 4,41–4,56 (4H, m), 8,01 (1H, dd, J = 8,8, 1,7 Hz), 8,38 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,67 (1H, s), 8,91 (1H, s), 9,06 (1H, d, J = 6,9 Hz), 9,64 (1H, d, J = 7,8 Hz).

EM (ESI) m/z: 567 (M+H)⁺.

45 [Ejemplo 313] Clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((3R, 4S)-3-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]amino)-1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)-etanodiamida



De una forma similar a la que se describe en el ejemplo 120, el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 603 se trató con ácido clorhídrico para su desprotección. El compuesto desprotegido se condensó con el compuesto que se obtiene en el ejemplo de referencia 10, y el producto se trató con ácido clorhídrico, mediante lo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,73–1,87 (1H, m), 2,21–2,37 (1H, m), 2,91 (3H, s), 3,03–3,29 (2H, m), 3,31–3,52 (2H, m), 3,84–4,53 (5H, m), 4,64–4,76 (1H, m), 6,91 (1H, s a), 7,23 (1H, s a), 8,02 (2H, s), 8,46 (1H, s), 8,70–8,93 (1H, m), 9,28, 9,36 (total 1H, cada uno d, J = 7,8 Hz), 10,28, 10,33 (total 1H, cada uno s a), 11,30–11,64 (1H, a).

EM (ESI) m/z: 561 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de prueba 1] Determinación del efecto de inhibición de FXa humano (valor de CI_{50}):

Disoluciones de DMSO al 5 % (10 μl) de cada compuesto de prueba (las concentraciones de las cuales se ajustaron adecuadamente por etapas), tampón Tris (Tris 100 mM, cloruro de potasio 200 mM, BSA al 0,2 %, pH 7,4) (40 μl), y 0,0625 U/ml de FXa humano (Enzyme Research Laboratories, Inc., disuelto y diluido con tampón Tris) (10 μl) se colocaron en unos pocillos respectivos de una microplaca de 96 pocillos, y una disolución acuosa 750 μM (40 μl) de S-2222 (Chromogenix Co.) se añadió al mismo. La absorbancia a 405 nm se midió durante 10 minutos a temperatura ambiente, y se calculó el aumento en la absorbancia ($\Delta\text{OD}/\text{min}$). Como control, se usó tampón Tris en lugar del compuesto de prueba.

El porcentaje de inhibición (%) calculado usando la siguiente ecuación a la concentración final del compuesto de prueba y la concentración final del compuesto de prueba se representaron gráficamente en el eje de las ordenadas y el eje de las abscisas de un papel de probabilidad normal logarítmica, respectivamente, y se calculó la concentración de un 50 % de inhibición (valor de CI_{50}).

$$\text{Porcentaje de inhibición (\%)} = [1 - (\Delta\text{OD}/\text{min del compuesto de prueba}) \div (\Delta\text{OD}/\text{min del control})] \times 100$$

(Resultado)

Tal como se muestra en la Tabla 1, se encontró que los compuestos de la presente invención tenían un potente efecto de inhibición de FXa.

Tabla 1

Compuesto	Efecto de inhibición de FXa humano (CI_{50}): nM	Compuesto	Efecto de inhibición de FXa humano (CI_{50}): nM
Ej. 3 *	86	Ej. 100 *	5,0
Ej. 7 *	83	Ej. 110 *	1,5
Ej. 11 *	92	Ej. 152 *	3,1
Ej. 54 *	4,2	Ej. 153 *	1,9
Ej. 62 *	3,5	Ej. 154 *	5,4
Ej. 63 *	2,5	Ej. 280	1,0
Ej. 74 *	1,4	Ej. 281	1,3
		Ej. 283	1,2
		Ej. 290	1,1
		Ej. 291	0,72
		Ej. 292	1,1
		Ej. 298	1,1
Ej. 97 *	1,2	Ej. 309	1,0
Ej. 98 *	2,0		

* Referencia

[Ejemplo de prueba 2] (Referencia)

Determinación de la actividad anti-FXa en plasma de rata después de la administración oral:

(A) Administración y extracción de sangre:

5 Una disolución de fármaco (1 mg/ml) que se obtiene disolviendo o suspendiendo un compuesto de prueba (10 mg) en metil–celulosa (MC) al 0,5 % se administró por vía oral a ratas (10 ml/kg). Después de 0,5, 1, 2 y 4 horas a partir de la administración de fármaco, la sangre (0,5 ml) se recogió a través de la vena yugular usando una jeringuilla que contenía una disolución acuosa al 3,13 % (p/v) (50 µl) de citrato de trisodio dihidratado (cantidad de sangre recogida: 0,45 ml). Para ratas de un grupo de control, la misma recolección de sangre se llevó a cabo después que se administrara una disolución de MC al 0,5 %. Cada muestra de sangre se centrifugó a 1.500 x g durante 10 minutos a 4 °C para separar el plasma, y el plasma se conservó a –40 °C hasta que éste se usó en la siguiente determinación de la actividad anti–FXa en plasma.

10 (B) Determinación de la actividad de inhibición de FXa en plasma:

En la determinación de la actividad anti–FXa en plasma, S–2222 se usó como sustrato. Se mezclaron tampón Tris (Tris 100 mM, cloruro de potasio 200 mM, BSA al 0,2 %, pH 7,4) (5.456 µl), FXa humano (2,5 U/ml, 44 µl) y agua (550 µl). La disolución de FXa humano resultante se usó en la siguiente prueba.

15 El plasma de rata (5 µl) que se obtiene de acuerdo con el procedimiento (A) que se describe anteriormente se colocó en los pocillos de una microplaca de 96 pocillos, y la disolución de FXa humano que se describe anteriormente (55 µl) y una disolución acuosa de 750 µM (40 µl) de S–2222 se añadieron de forma secuencial. Inmediatamente después de lo anterior, la absorbancia a 405 nm se midió a temperatura ambiente y una velocidad de reacción (ΔOD/min) se calculó con un espectrómetro SPECTRAMax 340 o 190 (Molecular Devices Co., EE. UU.).

20 La actividad anti–FXa, es decir, el porcentaje de inhibición (%), se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación:

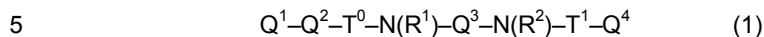
$$25 \quad \text{Porcentaje de inhibición (\%)} = [1 - (\Delta\text{OD}/\text{min del compuesto de prueba}) \div (\text{valor promedio de } \Delta\text{OD}/\text{min del grupo de control})] \times 100$$

(Resultado)

30 Los compuestos que se describen en los ejemplos 63, 97, 98, 100, y 110 mostraron una potente actividad de inhibición de FXa en plasma (es decir, de un 62 % a un 96 %) a una dosis oral de 10 mg/kg.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado mediante la fórmula (1):



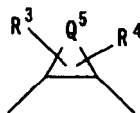
en el que

10 cada uno de R^1 y R^2 representan de forma independiente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

15 Q^1 representa un grupo tienopiridilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahidrotienopiridilo que puede estar sustituido, un grupo tiazolopiridilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahidrotiazolopiridilo que puede estar sustituido, un grupo tiazolopiridazinilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahidrotiazolopiridazinilo que puede estar sustituido, un grupo piranotiazolilo que puede estar sustituido, un grupo dihidropiranotiazolilo que puede estar sustituido, un grupo furopiridilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahydrofuropiridilo que puede estar sustituido, un grupo oxazolopiridilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahydro-oxazolopiridilo que puede estar sustituido, un grupo pirrolpiridilo que puede estar sustituido, un grupo dihidropirrolpiridilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahidropirrolpiridilo que puede estar sustituido, un grupo pirrolopirimidinilo que puede estar sustituido, un grupo dihidropirrolpirimidinilo que puede estar sustituido, un grupo oxazolopiridazinilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahydro-oxazolopiridazinilo que puede estar sustituido, un grupo pirrolotiazolilo que puede estar sustituido, un grupo dihidropirrolotiazolilo que puede estar sustituido, un grupo pirrolo-oxazolilo que puede estar sustituido, un grupo dihidropirrolo-oxazolilo que puede estar sustituido, un grupo benzotiazolilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahydrobenzotiazolilo que puede estar sustituido, un grupo tiazolopirimidinilo que puede estar sustituido, un grupo dihidrotiazolopirimidinilo que puede estar sustituido, un grupo benzoazepinilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahydrobenzoazepinilo que puede estar sustituido, un grupo tiazoloazepinilo que puede estar sustituido, un grupo tienoazepinilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahydrotienoazepinilo que puede estar sustituido, un grupo 4,5,6,7-tetrahydro-5,6-tetrametilenotiazolopiridazinilo que puede estar sustituido, o un grupo 5,6-trimetileno-4,5,6,7-tetrahydrotiazolopiridazinilo que puede estar sustituido, en el que el/los sustituyente(s) en el grupo Q^1 son de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, grupos halogenoalquilo, un grupo amino, un grupo ciano, un grupo amidino, un grupo hidroxiamidino, grupos alquilo C_1-C_6 , grupos cicloalquil(C_3-C_5)-alquilo C_1-C_6 , grupos hidroxi-alquilo C_1-C_6 , grupos alcoxilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi(C_1-C_6)-alquilo C_1-C_6 , un grupo carboxilo, grupos carboxialquilo C_2-C_6 , grupos alcocixarbonil(C_2-C_6)-alquilo C_1-C_6 , grupos amidino sustituidos por un grupo alcocixarbonilo C_2-C_6 , grupos alqueno C_2-C_6 , grupos alquinilo C_2-C_6 , grupos alcocixarbonilo C_2-C_6 , grupos amino-alquilo C_1-C_6 , grupos alquilamino(C_1-C_6)-alquilo C_1-C_6 , grupos di(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6 , grupos alcocixarbonilamino(C_2-C_6)-alquilo C_1-C_6 , grupos alcanoililo C_1-C_6 , grupos alcanoilamino(C_1-C_6)-alquilo C_1-C_6 , grupos alquilsulfonilo C_1-C_6 , grupos alquilsulfonilamino(C_1-C_6)-alquilo C_1-C_6 , un grupo carbamoilo, grupos alquilcarbamoilo C_1-C_6 , grupos N,N-di(alquil C_1-C_6)-carbamoilo, grupos alquilamino C_1-C_6 , grupos di(alquil C_1-C_6)amino, grupos aminosulfonilo, grupos arilsulfonilo, grupos arilcarbonilo que pueden tener un sustituyente tal como un átomo de halógeno, grupos alcocixarbonil(C_2-C_6)(alquil C_1-C_6)-amino-alquilo C_1-C_6 , grupos alquilsulfonil(C_1-C_6)-alquilo C_1-C_6 , grupos heterocíclicos de 5 o 6 miembros que contienen uno de nitrógeno, oxígeno y azufre o los mismos o diferentes dos átomos de los mismos, grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros grupo alquilo C_1-C_4 , grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros-grupos carbonilo, grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros-grupos amino-alquilo C_1-C_4 , grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros-grupos amino, grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros-grupos oxilo, grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros-grupos carbonil-alquilo C_1-C_4 y grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros-grupos (alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_4 ;

50 Q^2 representa un enlace sencillo;

Q^3 representa el siguiente grupo:



55 en el que

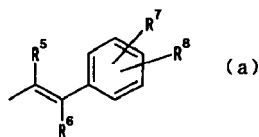
Q^5 representa un grupo alquilenilo que tiene 4 átomos de carbono, y

R^3 representa un átomo de hidrógeno y

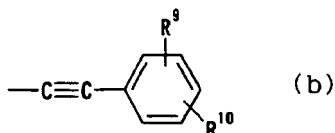
R^4 representa un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido;

60

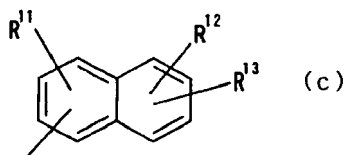
Q^4 representa cualquiera de siguientes grupos:



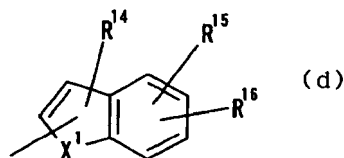
5 en el que cada uno de R^5 y R^6 representa de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, R^7 representa un átomo de hidrógeno y R^8 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;



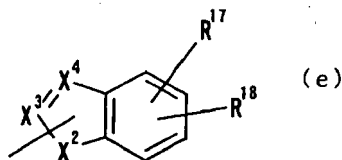
10 en el que R^9 representa un átomo de hidrógeno y R^{10} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;



15 en el que cada uno de R^{11} y R^{12} representa un átomo de hidrógeno y R^{13} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;

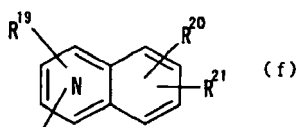


20 en el que X^1 representa NH, NOH, N, O o S, R^{14} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo acilo, un grupo N-alquilcarbamoilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilo o un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, R^{15} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R^{16} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;

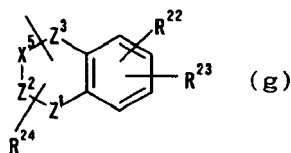


30 en el que X^2 representa NH, O o S, X^3 representa N, C o CH, X^4 representa N, C o CH, R^{17} representa un átomo de hidrógeno y R^{18} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, excluyendo los casos en los que X^3 y X^4 son una combinación de C y CH y son C o CH de forma simultánea;

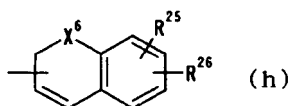
35



5 en el que N indica que 1 o 2 átomos de carbono del anillo sustituido por R¹⁹ se han sustituido por un átomo de nitrógeno, cada uno de R¹⁹ y R²⁰ representa un átomo de hidrógeno y R²¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno lineal, ramificado o cíclico que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono o un grupo halogenoalquilo;

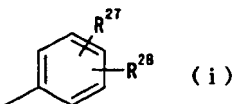


10 en el que X⁵ representa CH₂, CH, N o NH, Z¹ representa N, NH u O, Z² representa CH₂, CH, C o N, Z³ representa CH₂, CH, S, SO₂ o C=O, X⁵-Z² indica que X⁵ y Z² están unidos uno a otro mediante un enlace sencillo o un enlace doble, R²² representa un átomo de hidrógeno, R²³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y R²⁴ representa un átomo de hidrógeno;

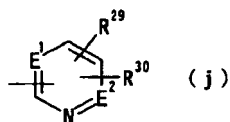


15 en el que X⁶ representa O, R²⁵ representa un átomo de hidrógeno y R²⁶ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;

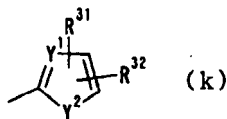
20



25 en el que R²⁷ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R²⁸ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;

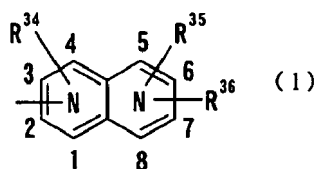


30 en el que cada uno de E¹ y E² representan de forma independiente N o CH, R²⁹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R³⁰ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;



35 en el que Y¹ representa CH o N, Y² representa -N(R³³)- (en el que R³³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono), O o S, R³¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R³² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;

40 y

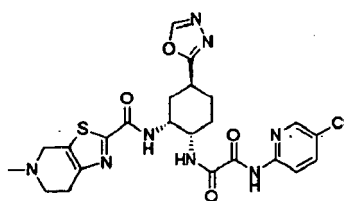


en el que los números 1 a 8 indican las posiciones, cada N indica que cada uno de uno cualquiera de los átomos de carbono de las posiciones 1 a 4 y uno cualquiera de los átomos de carbono de las posiciones 5 a 8 se ha sustituido por un átomo de nitrógeno, R^{34} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R^{35} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R^{36} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; T^0 representa un grupo carbonilo o tiocarbonilo; y T^1 representa un grupo carbonilo, un grupo $-C(=O)-C(=O)-N(R')$, un grupo $-C(=S)-C(=O)-N(R')$, un grupo $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ o un grupo $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ (en el que R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono); una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.

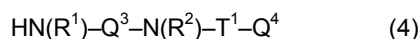
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo, en el que el grupo Q^4 en la fórmula (1) es un grupo 4-cloroestirilo, 4-fluoroestirilo, 4-bromoestirilo, 4-etinilestirilo, 4-clorofeniletinilo, 4-fluorofeniletinilo, 4-bromofeniletinilo, 4-etinilfeniletinilo, 6-cloro-2-naftilo, 6-fluoro-2-naftilo, 6-bromo-2-naftilo, 6-etinil-2-naftilo, 7-cloro-2-naftilo, 7-fluoro-2-naftilo, 7-bromo-2-naftilo, 7-etinil-2-naftilo, 5-cloroindol-2-ilo, 5-fluoroindol-2-ilo, 5-bromoindol-2-ilo, 5-etinilindol-2-ilo, 5-cloro-4-fluoroindol-2-ilo, 5-cloro-3-fluoroindol-2-ilo, 3-bromo-5-cloroindol-2-ilo, 3-cloro-5-fluoroindol-2-ilo, 3-bromo-5-fluoroindol-2-ilo, 5-bromo-3-cloroindol-2-ilo, 5-bromo-3-fluoroindol-2-ilo, 5-cloro-3-formilindol-2-ilo, 5-fluoro-3-formilindol-2-ilo, 5-bromo-3-formilindol-2-ilo, 5-etinil-3-formilindol-2-ilo, 5-cloro-3-(N,N-dimetilcarbamoil)-indol-2-ilo, 5-fluoro-3-(N,N-dimetilcarbamoil)-indol-2-ilo, 5-bromo-3-(N,N-dimetilcarbamoil)-indol-2-ilo, 5-etinil-3-(N,N-dimetilcarbamoil)-indol-2-ilo, 6-cloroindol-2-ilo, 6-fluoroindol-2-ilo, 6-bromoindol-2-ilo, 6-etinilindol-2-ilo, 6-metilindol-2-ilo, 5-clorobenzotiofen-2-ilo, 5-fluorobenzotiofen-2-ilo, 5-bromobenzotiofen-2-ilo, 5-etinilbenzotiofen-2-ilo, 5-metilbenzotiofen-2-ilo, 5-cloro-4-fluorobenzotiofen-2-ilo, 5-cloro-4-fluorobenzotiofen-2-ilo, 6-clorobenzotiofen-2-ilo, 6-fluorobenzotiofen-2-ilo, 6-bromobenzotiofen-2-ilo, 6-etinilbenzotiofen-2-ilo, 6-metilbenzotiofen-2-ilo, 5-clorobenzofuran-2-ilo, 5-fluorobenzofuran-2-ilo, 5-bromobenzofuran-2-ilo, 5-etinilbenzofuran-2-ilo, 5-metilbenzofuran-2-ilo, 5-cloro-4-fluorobenzofuran-2-ilo, 6-clorobenzofuran-2-ilo, 6-fluorobenzofuran-2-ilo, 6-bromobenzofuran-2-ilo, 6-etinilbenzofuran-2-ilo, 6-metilbenzofuran-2-ilo, 5-clorobenzoimidazol-2-ilo, 5-fluorobenzoimidazol-2-ilo, 5-bromobenzoimidazol-2-ilo, 5-etinilbenzoimidazol-2-ilo, 6-cloroquinolin-2-ilo, 6-fluoroquinolin-2-ilo, 6-bromoquinolin-2-ilo, 6-etinilquinolin-2-ilo, 7-cloroquinolin-3-ilo, 7-fluoroquinolin-3-ilo, 7-bromoquinolin-3-ilo, 7-etinilquinolin-3-ilo, 7-cloroisoquinolin-3-ilo, 7-fluoroisoquinolin-3-ilo, 7-bromoisoquinolin-3-ilo, 7-etinilisoquinolin-3-ilo, 7-clorocinnolin-3-ilo, 7-fluorocinnolin-3-ilo, 7-bromocinnolin-3-ilo, 7-etinilcinnolin-3-ilo, 7-cloro-2H-cromen-3-ilo, 7-fluoro-2H-cromen-3-ilo, 7-bromo-2H-cromen-3-ilo, 7-etinil-2H-cromen-3-ilo, 6-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-etinil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 6-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 6-etinil-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-etinilfenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-bromofenilo, 3-etinilfenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-dibromofenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-bromo-3-metilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 4-bromo-2-metilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-dibromofenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-cloro-2-piridilo, 4-fluoro-2-piridilo, 4-bromo-2-piridilo, 4-etinil-2-piridilo, 4-cloro-3-piridilo, 4-fluoro-3-piridilo, 4-bromo-3-piridilo, 4-etinil-3-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 5-fluoro-2-piridilo, 5-bromo-2-piridilo, 5-etinil-2-piridilo, 4-cloro-5-fluoro-2-piridilo, 5-cloro-4-fluoro-2-piridilo, 5-cloro-3-piridilo, 5-fluoro-3-piridilo, 5-bromo-3-piridilo, 5-etinil-3-piridilo, 6-cloro-3-piridazinilo, 6-fluoro-3-piridazinilo, 6-bromo-3-piridazinilo, 6-etinil-3-piridazinilo, 5-cloro-2-tiazolilo, 5-fluoro-2-tiazolilo, 5-bromo-2-tiazolilo o 5-etinil-2-tiazolilo.

3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo, en el que el grupo T^1 en la fórmula (1) es un grupo $-C(=O)-C(=O)-N(R')$, un grupo $-C(=S)-C(=O)-N(R')$, un grupo $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ o un grupo $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ (en el que R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono).

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es $N^1-(5\text{-cloropiridin-2-il})-N^2-[(1S, 2R, 4S)-2-[(5\text{-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]-piridin-2-il)-carbonil]-amino]-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-ciclohexil]etanodiamida$ de la siguiente fórmula:

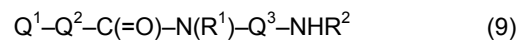


5. Un fármaco que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.
- 5
6. Un inhibidor de factor X de coagulación sanguínea activado que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.
7. Un anticoagulante que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.
- 10
8. Un agente para prevenir y/o tratar la trombosis o la embolia, que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.
- 15
9. Un agente para prevenir y/o tratar el infarto cerebral, la embolia cerebral, el infarto de miocardio, la angina de pecho, el infarto pulmonar, la embolia pulmonar, la enfermedad de Buerger, la trombosis venosa profunda, el síndrome de coagulación intravascular diseminada, la formación de trombos después de una sustitución de articulación o válvula artificial, la formación y reoclusión de trombos después de una angioplastia, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), el síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS), la formación de trombos durante la circulación extracorpórea, o la coagulación sanguínea tras la extracción de sangre, que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.
- 20
10. Una composición de fármaco que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25
11. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo para la preparación de un fármaco.
- 30
12. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo para la preparación de un inhibidor de factor X de coagulación sanguínea activado.
- 35
13. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo para la preparación de un anticoagulante.
- 40
14. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo para la preparación de un agente para prevenir y/o tratar la trombosis o la embolia.
- 45
15. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo para la preparación de un agente para prevenir y/o tratar el infarto cerebral, la embolia cerebral, el infarto de miocardio, la angina de pecho, el infarto pulmonar, la embolia pulmonar, la enfermedad de Buerger, la trombosis venosa profunda, el síndrome de coagulación intravascular diseminada, la formación de trombos después de una sustitución de articulación o válvula artificial, la formación y reoclusión de trombos después de una angioplastia, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), el síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS), la formación de trombos durante la circulación extracorpórea, o la coagulación sanguínea tras la extracción de sangre.
- 50
16. Un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (4):



- 55 (en la que R^1 , R^2 , Q^3 , Q^4 y T^1 tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1), una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.

17. Un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (9):



(en la que Q¹, Q², Q³, R¹ y R² tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1), una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.