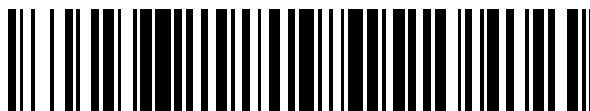


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 417 860**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**C07D 213/56** (2006.01)

**C07D 513/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2001 E 11009091 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 2431370**

54 Título: **1,2-diaminocicloalcanos monoacilados**

30 Prioridad:

**05.04.2000 JP 2000108047**

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

**09.08.2013**

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)  
3-5-1, Nihonbashi Honcho  
Chuo-ku, Tokyo , JP**

72 Inventor/es:

**YOSHINO, TOSHIHARU;  
NAGATA, TSUTOMU;  
HAGINOYA, NORIYASU;  
YOSHIKAWA, KENJI;  
KANNO, HIDEYUKI y  
NAGAMOCHI, MASATOSHI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 417 860 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**

1,2-diaminocicloalcanos monoacilados

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos útiles como compuestos intermedios intermedios para la preparación de compuestos que inhiben el factor X activado de la coagulación sanguínea (en adelante en el presente documento abreviado como "FXa") para exhibir un potente efecto anticoagulante y que se pueden administrar por vía oral.

**Antecedentes de la invención**

15 Kawakubo H. et al, J. Med. Chem. 36 (23), 1993 3526-3532 divulga derivados de 1,2-diaminocicloalcano monoacilado.

En angina inestable, infarto cerebral, embolia cerebral, infarto de miocardio, infarto pulmonar, embolia pulmonar, enfermedad de Buerger, trombosis venosa profunda, síndrome de coagulación intravascular diseminada, formación de trombos después del reemplazo de una válvula, reoclusión después de angioplastia y formación de trombos durante circulación extracorpórea, el estado de hipercoagulación es un factor fundamental. Por lo tanto, existe la demanda para el desarrollo de anticoagulantes excelentes que tengan una buena capacidad de respuesta a la dosis, larga duración, bajo riesgo de hemorragia y pocos efectos secundarios y un rápido comienzo de los efectos adecuados incluso mediante administración oral (Thrombosis Research, Vol. 68, pp. 507- 512, 1992).

25 En base a la investigación de anticoagulantes desarrollada sobre diversos mecanismos de acción, se sugiere que los inhibidores de FXa son anticoagulantes prometedores. El sistema de coagulación sanguínea comprende una serie de reacciones donde se produce una gran cantidad de trombina a través de un proceso de amplificación mediante reacciones enzimáticas en varias etapas para formar fibrina insoluble. En un sistema endógeno, el factor IX activado activa el factor X en una membrana de fosfolípido en presencia de factor VIII activado e iones de calcio después de reacciones en varias etapas posteriores a la activación de un factor de contacto. En un sistema exógeno, el factor VII activado activa el factor X en presencia de un factor tisular. De manera más específica, la activación del factor X en FXa en el sistema de coagulación es una reacción crucial para la formación de trombina. El factor X activado (FXa) descompone la protrombina de manera limitada para producir trombina en ambos sistemas. Dado que la trombina producida activa factores de coagulación en la corriente superior, la formación de trombina se amplifica más. Como se ha descrito anteriormente, dado que el sistema de coagulación en la corriente superior de FXa se divide en el sistema endógeno y el sistema exógeno, la producción de FXa no se puede inhibir lo suficiente mediante las enzimas de inhibición del sistema de coagulación en la corriente superior de FXa, conduciendo a la producción de trombina. Dado que el sistema de coagulación comprende reacciones de autoamplificación, la inhibición del sistema de coagulación se puede conseguir de manera más eficiente mediante la inhibición de FXa en la corriente superior de la trombina que mediante la inhibición de la trombina (Thrombosis Research, Vol. 15, pp. 612-629, 1979).

Otra cualidad excelente de los inhibidores de FXa es la gran diferencia entre una dosis eficaz en un modelo de trombosis y una dosis que prolonga el tiempo de hemorragia en un modelo hemorrágico experimental. A partir de este resultado experimental, se considera que los inhibidores de FXa son anticoagulantes que tienen bajo riesgo de hemorragia.

50 Se han presentado diversos compuestos como inhibidores de FXa. Se conoce que la antitrombina III y los pentasacáridos que dependen de la antitrombina III generalmente no pueden inhibir los complejos de protrombinasa que juegan un papel práctico en la formación de trombos en un organismo vivo (Thrombosis Research, Vol. 68, pp. 507-512, 1992; Journal of Clinical Investigation, Vol. 71, pp. 1383-1389, 1983; Mebio, Vol. 14, número de agosto, pp. 92-97). Además, no exhiben eficacia mediante la administración oral. El péptido anticoagulante de la garrapata (TAP) (Science, Vol. 248, pp. 593-596, 1990) y la antiestatina (AST) (Journal of Biological Chemistry, Vol. 263, pp. 10162-10167, 1988) aislados de los ácaros o de las sanguijuelas, que son hematófagos, también exhiben un efecto antitrombótico. Sin embargo, estos compuestos son péptidos de alto peso molecular y no disponibles para la administración oral. Como se ha descrito anteriormente, se ha llevado a cabo el desarrollo de inhibidores de FXa de bajo peso molecular independientes de la antitrombina III que inhiben directamente los factores de coagulación.

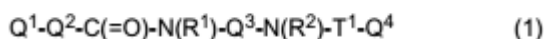
60 Es por lo tanto un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto nuevo que posea un potente efecto de inhibición de FXa y exhiba un efecto antitrombótico rápido, suficiente y persistente mediante la administración por vía oral.

**Divulgación de la invención**

65 Los presentes inventores han investigado la síntesis y los efectos farmacológicos de nuevos inhibidores de FXa. Como resultado, se han descubierto derivados de etilendiamina, sales de los mismos, y solvatos y N-óxidos de los mismos, que exhiben un potente efecto de inhibición de FXa y efecto anticoagulante. También se ha descubierto que

estos compuestos inhiben el FXa de manera inmediata, persistente y potente y presentan un potente efecto anticoagulante y efecto antitrombótico, y son por lo tanto útiles como profilácticos y remedios para diversas enfermedades basadas en el tromboembolismo, conduciendo de esta manera a la realización de la presente invención.

5 La presente invención proporciona un compuesto, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo cómo se define en la reivindicación 1 que es útil como compuesto intermedio por la preparación de un compuesto representado por la fórmula general (1):

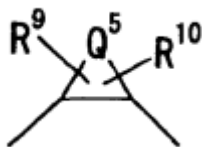


10

donde

15  $R^1$  y  $R^2$ , independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o un grupo alcoxi;

$Q^1$  representa un grupo heterocíclico bicíclico específico que puede ser sustituido;  $Q^2$  representa un enlace sencillo;  $Q^3$  representa un grupo:



20 donde  $Q^5$  significa un grupo alquileo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y  $R^9$  y  $R^{10}$  son sustituyentes específicos del átomo o átomos de carbono de un anillo que comprende  $Q^5$ ;  
 $Q^4$  representa un grupo algo que puede estar sustituido, un grupo arilalquenilo que puede estar sustituido, un grupo heteroarilo que puede estar sustituido, un grupo heteroarilalquenilo que puede estar sustituido, un grupo hidrocarburo condensado bicíclico o tricíclico saturado o insaturado que puede estar sustituido; y  
 25  $T^1$  representa un grupo carbonilo o sulfonilo; y una sal del mismo, un solvato del mismo, o un N-óxido del mismo.

También se divulga una medicina que comprende el compuesto descrito anteriormente, la sal del mismo, el solvato del mismo, o el N-óxido del mismo, como un ingrediente activo.

30 También se divulga una composición medicinal que comprende el compuesto descrito anteriormente, la sal del mismo, el solvato del mismo, o el N-óxido del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se divulga el uso del compuesto descrito anteriormente, la sal del mismo, el solvato del mismo, o el N-óxido del mismo para la preparación de una medicina.

También se divulga un método para el tratamiento de trombosis o embolia, que comprende la administración del compuesto descrito anteriormente, la sal del mismo, el solvato del mismo, o el N-óxido del mismo.

40 También se divulga un método para el tratamiento de infarto cerebral, embolia cerebral, infarto de miocardio, angina de pecho, infarto pulmonar, embolia pulmonar, enfermedad de Buerger, trombosis venosa profunda, síndrome de coagulación intravascular diseminada, formación de trombos después del reemplazo de una válvula o articulación, formación de trombos y reoclusión después de angioplastia, síndrome de reacción inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de enfermedad orgánica múltiple (MODS), formación de trombos durante circulación extracorpórea, o  
 45 coagulación sanguínea tras la acumulación de sangre, que comprende la administración del compuesto descrito anteriormente, la sal del mismo, el solvato del mismo, o el N-óxido del mismo. La presente invención proporciona un compuesto intermedio de acuerdo con la presente invención para la preparación del compuesto (1).

#### Mejor manera para realizar la invención

50 Se describirán a continuación en el presente documento los sustituyentes de los derivados de etilendiamina de acuerdo con la presente invención representados mediante la fórmula general (1).

<Sobre el grupo  $Q^4$ >

55 El grupo  $Q^4$  significa un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo arilalquenilo que puede estar sustituido, un grupo heteroarilo que puede estar sustituido, un grupo heteroarilalquenilo que puede estar sustituido, un grupo hidrocarburo condensado bicíclico o tricíclico saturado o insaturado que puede estar sustituido, o un grupo

heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico saturado o insaturado que puede estar sustituido.

En el grupo Q<sup>4</sup>, el grupo arilo pueden incluir grupos arilo que tienen de 6 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, grupos fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo.

5 El grupo arilalqueno significa un grupo formado por un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo pueden incluir un grupo estirilo.

10 El grupo heteroarilo significa un grupo aromático monovalente que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y átomos de nitrógeno, y los ejemplos del mismo pueden incluir grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros, por ejemplo, grupos piridilo, furilo, tienilo, pirimidinilo y tetrazolilo.

15 El grupo heteroarilalqueno significa un grupo formado por el grupo heteroarilo descrito anteriormente y un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo pueden incluir grupos tieniletieno y piridiletieno.

20 El grupo hidrocarburo condensado bicíclico o tricíclico saturado o insaturado significa un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo condensado bicíclico o tricíclico saturado o insaturado. El hidrocarburo condensado bicíclico o tricíclico saturado o insaturado representa un hidrocarburo condensado bicíclico o tricíclico formado por la condensación de 2 o 3 hidrocarburos cíclicos de 5 o 6 miembros saturados o insaturados que son iguales o diferentes los unos de los otros. En este caso, los ejemplos de los hidrocarburos cíclicos de 5 o 6 miembros saturados o insaturados pueden incluir ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno y benceno. Los ejemplos específicos del grupo hidrocarburo condensado bicíclico o tricíclico saturado o insaturado pueden incluir grupos indenilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Por otra parte, la posición del grupo hidrocarburo condensado bicíclico o tricíclico saturado o insaturado unido a T<sup>1</sup> en la fórmula general (1) no se limita de forma particular.

30 El grupo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico saturado o insaturado significa un grupo monovalente derivado de un anillo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico saturado o insaturado. El anillo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico saturado o insaturado representa el siguiente anillo heterocíclico 1, 2 o 3:

1: un anillo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico formado por la condensación de 2 ó 3 grupos heterocíclicos de 5 o 6 miembros saturados o insaturados que son iguales o diferentes los unos de los otros;

35 2: un anillo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico formado por la condensación de un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado con 1 ó 2 hidrocarburos cíclicos de 5 o 6 miembros saturados o insaturados; o

3: un anillo heterocíclico condensado tricíclico formado por la condensación de 2 anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros saturados o insaturados con un hidrocarburo cíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado.

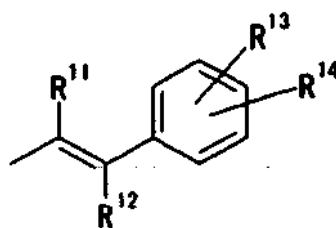
40 La posición del grupo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico saturado o insaturado unido a la T<sup>1</sup> en la fórmula general (1) no se limita de forma particular.

45 El anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado representa un anillo heterocíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, y los ejemplos específicos del mismo pueden incluir furano, pirrol, tiofeno, pirazol, imidazol, oxazol, oxazolidina, tiazol, tiadiazol, furazano, pirano, piridina, pirimidina, piridazina, pirrolidina, piperazina, piperidina, oxazina, oxadiazina, morfolina, tiazina, tiadiazina, tiomorfolina, tetrazol, triazol y triazina. El hidrocarburo cíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado representa el mismo hidrocarburo cíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que se ha mostrado en la descripción del grupo hidrocarburo condensado bicíclico o tricíclico saturado o insaturado. Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico saturado o insaturado pueden incluir grupos benzofurilo, benzotieno, indolilo, indolinilo, isoindolilo, indazolilo, quinolilo, tetrahidroquinolilo, isoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, quinazolilo, dihidroquinazolilo, tetrahidroquinazolilo, quinoxalilo, tetrahidroquinoxalilo, cinnolilo, tetrahidrocinnolilo, indolizínilo, tetrahidroindolizínilo, benzotiazolilo, tetrahidrobenzotiazolilo, naftiridinilo, tetrahidronaftiridinilo, tienopiridilo, tetrahidrotienopiridilo, tiazolopiridilo, tetrahidrotiazolopiridilo, tiazolopiridazinilo, tetrahidrotiazolopiridazinilo, pirrolopiridilo, tetrahidropirrolopiridilo, pirrolopirimidinilo, dihidropirrolopirimidinilo, dihidropiridoquinazolilo, piridopirimidinilo, tetrahidropiridopirimidinilo, piranotiazolilo, dihidropiranotiazolilo, furopiridilo, tetrahidrofuropiridilo, oxazolopiridilo, tetrahidrooxazolopiridilo, oxazolopiridazinilo, tetrahidrooxazolopiridazinilo, pirroloxtiazolilo, dihidropirroloxtiazolilo, pirrolooxazolilo y dihidropirrolooxazolilo. No se impone ninguna limitación en particular en la forma de condensación del grupo heterocíclico condensado. Por ejemplo, el grupo naftiridinilo puede ser cualquiera de los grupos 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- y 2,7-naftiridinilo, el grupo tienopiridilo puede ser cualquiera de los grupos tieno[2,3-b]piridilo, tieno[2,3-c]piridilo, tieno[3,2-b]-piridilo, tieno[3,2-c]piridilo, tieno[3,4-b]piridilo y tieno[3,4-c]piridilo, el grupo tiazolopiridilo puede ser cualquiera de los grupos tiazolo[4,5-b]piridilo, tiazolo[4,5-c]-piridilo, tiazolo[5,4-b]piridilo, tiazolo[5,4-c]piridilo, tiazolo[3,4-a]piridilo y tiazolo[3,2-a]piridilo, el grupo tiazolopiridazinilo puede ser cualquiera de los grupos tiazolo[4,5-c]piridazinilo, tiazolo[4,5-d]piridazinilo, tiazolo[5,4-c]piridazinilo y tiazolo[3,2-b]-piridazinilo, el grupo pirrolopiridilo puede ser cualquiera de los grupos pirrolo[2,3-b]piridilo, pirrolo[2,3-c]piridilo, pirrolo[3,2-b]piridilo, pirrolo[3,2-c]piridilo, pirrolo[3,4-b]piridilo y pirrolo[3,4-c]piridilo, el grupo piridopirimidinilo puede

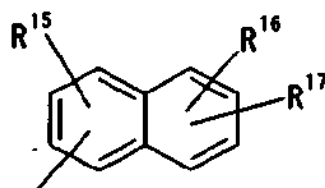
ser cualquiera de los grupos pirido[2,3-d]-pirimidinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]-pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[1,2-c]pirimidinilo y pirido[1,2-a]pirimidinilo, el grupo piranotiazolilo puede ser cualquiera de los grupos pirano[2,3-d]tiazolilo, pirano[4,3-d]tiazolilo, pirano[3,4-d]tiazolilo y pirano[3,2-d]tiazolilo, el grupo furopiridilo puede ser cualquiera de los grupos furo[2,3-b]piridilo, furo[2,3-c]piridilo, furo[3,2-b]piridilo, furo[3,2-c]piridilo, furo[3,4-b]piridilo y furo[3,4-c]piridilo, el grupo oxazolopiridilo puede ser cualquiera de los grupos oxazolo[4,5-b]piridilo, oxazolo[4,5-c]piridilo, oxazolo[5,4-b]-piridilo, oxazolo[5,4-c]piridilo, oxazolo[3,4-a]piridilo y oxazolo[3,2-a]piridilo, el grupo oxazolopiridazinilo puede ser cualquiera de los grupos oxazolo[4,5-c]piridazinilo, oxazolo[4,5-d]piridazinilo, oxazolo[5,4-c]piridazinilo y oxazolo[3,4-b]piridazinilo, el grupo pirrolo[2,3-d]tiazolilo puede ser cualquiera de los grupos pirrolo[2,1-b]tiazolilo, pirrolo[1,2-c]tiazolilo, pirrolo[2,3-d]tiazolilo, pirrolo[3,2-d]tiazolilo y pirrolo[3,4-d]tiazolilo, y el grupo pirrolooxazolilo puede ser cualquiera de los grupos pirrolo[2,1-b]-oxazolilo, pirrolo[1,2-c]oxazolilo, pirrolo[2,3-d]oxazolilo, pirrolo[3,2-d]oxazolilo y pirrolo[3,4-d]oxazolilo. Se pueden permitir otras formas de condensación distintas de las anteriores.

Los grupos arilo, grupos heteroarilo, grupos arilalqueno, grupos heteroarilalqueno, grupos hidrocarburo condensado bicíclico o tricíclico saturado o insaturado y los grupos heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico saturado o insaturado que se han descrito anteriormente pueden tener cada uno de 1 a 3 sustituyentes. Los ejemplos de los sustituyentes pueden incluir un grupo hidroxilo, átomos de halógeno tales como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, grupos halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y de 1 a 3 halógenos como sustituyentes, un grupo amino, un grupo ciano, grupos aminoalquilo, un grupo nitro, grupos hidroxialquilo (por ejemplo, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, etc.), grupos alcoxialquilo (por ejemplo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-metoxietilo, etc.), un grupo carboxilo, grupos carboxialquilo (por ejemplo, un grupo carboximetilo, un grupo 2-carboxietilo, etc.), grupos alcocarbonilalquilo (por ejemplo, un grupo metoxycarbonilmetilo, un grupo etoxycarbonilmetilo, etc.), grupos acilo (por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, etc.), un grupo amidino, un grupo hidroxiamidino, grupos alquilo lineal, ramificado o cíclico (por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, etc.) que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi lineal, ramificado o cíclico (por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, etc.) que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupos amidino (por ejemplo, un grupo metoxycarbonilamidino, un grupo etoxycarbonilamidino, etc.) sustituidos con un grupo alcocarbonilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, grupos alqueno lineal, ramificado o cíclico (por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo alilo, etc.) que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, grupos alquino lineal o ramificado (por ejemplo, un grupo etinilo, un grupo propinilo, etc.) que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, grupos alcocarbonilo lineal, ramificado o cíclico (por ejemplo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, etc.) que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo carbamoilo, grupos mono o dialquilamino (por ejemplo, grupos etilamino, dimetilamino y metiletilamino) sustituidos con 1 o 2 grupos alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno de 5 o 6 miembros (por ejemplo, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, un grupo piperazino, un grupo morfolino, etc.).

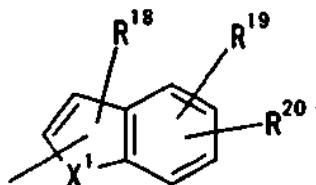
Como grupo Q<sup>4</sup>, son preferentes los siguientes 5 grupos entre los grupos que se han descrito anteriormente. En concreto,



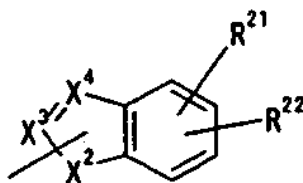
donde R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo acilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo alcocarbonilalquilo, o un grupo fenilo que puede estar sustituido con un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alcoxi, y R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo halogenoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo amidino o un grupo alcocarbonilalquilo;



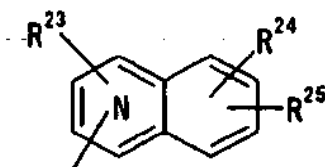
- 5 donde  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  y  $R^{17}$ , independientemente los unos de los otros, representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo amidino o un grupo alcoxicarbonilalquilo;



- 10 donde  $X^1$  representa  $CH_2$ ,  $CH$ ,  $NH$ ,  $NOH$ ,  $N$ ,  $O$  o  $S$ , y  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  y  $R^{20}$ , independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo amidino o un grupo alcoxicarbonilalquilo;



- 15 donde  $X^2$  representa  $NH$ ,  $N$ ,  $O$  o  $S$ ,  $X^3$  representa  $N$ ,  $C$  o  $CH$ ,  $X^4$  representa  $N$ ,  $C$  o  $CH$ , y  $R^{21}$  y  $R^{22}$ , independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo amidino o un grupo alcoxicarbonilalquilo; y
- 20



- 25 donde  $N$  indica que uno de los átomos de carbono del anillo sustituido con  $R^{23}$  se ha sustituido con un átomo de nitrógeno, y  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  y  $R^{25}$ , independientemente los unos de los otros, representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo amidino o un grupo alcoxicarbonilalquilo.
- 30

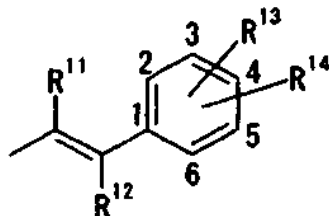
Estos grupos se describirán a continuación en el presente documento.

- 35 En la descripción de  $R^{11}$  a  $R^{25}$ , 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 alquenilo es un grupo alquenilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, el grupo alquinilo es un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, el grupo hidroxialquilo significa el grupo alquilo que se ha descrito anteriormente sustituido con un grupo hidroxilo, el grupo alcoxi es un grupo alcoxi lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, el grupo alcoxialquilo significa el grupo alquilo que se ha descrito anteriormente sustituido con el grupo alcoxi que se ha descrito anteriormente, el grupo carboxialquilo significa el grupo alquilo que se ha descrito anteriormente sustituido con un grupo carboxilo, el grupo acilo es un grupo alcanóilo 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 que se ha descrito anteriormente sustituido en el grupo alcanóilo que se ha descrito anteriormente, el grupo alcoxicarbonilo es un grupo compuesto del grupo alcoxi que se ha descrito anteriormente y un grupo carbonilo, el grupo alcoxicarbonilalquilo significa el grupo alquilo que se ha descrito anteriormente sustituido con el grupo alcoxicarbonilo que se ha descrito anteriormente, y el grupo halogenoalquilo significa el grupo alquilo que se
- 45

ha descrito anteriormente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno. Por otra parte, en la descripción anterior, no se impone ninguna limitación en particular sobre la posición de la sustitución.

En el siguiente grupo:

5



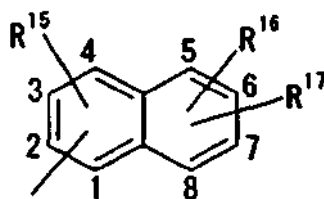
donde  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los numerales 1 a 6 indican posiciones,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son preferentemente átomos de hidrógeno o grupos alquilo. En el caso del grupo alquilo, es preferente un grupo metilo.  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son, independientemente el uno del otro, preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenoilo, un grupo alquinilo o un grupo halogenoalquilo. Es preferente que uno de  $R^{13}$  y  $R^{14}$  sea un átomo de hidrógeno, y el otro sea un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenoilo, un grupo alquinilo o un grupo halogenoalquilo. Entre otros, es particularmente preferente que el otro grupo sea un átomo de halógeno o un grupo alquinilo. En este caso, el átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Como un grupo alquinilo, es particularmente preferente un grupo etinilo. Como ejemplos preferentes específicos del grupo representado mediante la fórmula anterior, se pueden mencionar grupos cloroestirilo, fluoroestirilo, bromoestirilo y etinilestirilo. La posición sustituida con el átomo de halógeno o el grupo alquinilo es de forma particularmente preferente la posición 4 de la fórmula anterior. Como ejemplos preferentes específicos del mismo, se pueden mencionar grupos 4-cloroestirilo, 4-fluoroestirilo, 4-bromoestirilo y 4-etinilestirilo.

10

15

20

En el siguiente grupo:



25

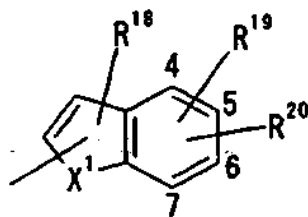
30

35

40

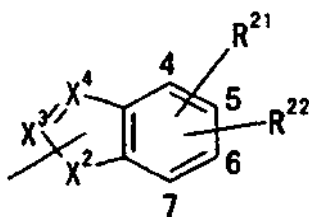
donde  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los numerales 1 a 8 indican posiciones,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  son, independientemente los unos de los otros, preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenoilo, un grupo alquinilo o un grupo halogenoalquilo.  $R^{15}$  es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, siendo particularmente preferente un átomo de hidrógeno. Es preferente que uno de  $R^{16}$  y  $R^{17}$  sea un átomo de hidrógeno, y el otro sea un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenoilo, un grupo alquinilo o un grupo halogenoalquilo. Entre otros, es particularmente preferente que el otro grupo sea un átomo de halógeno o un grupo alquinilo. En este caso, el átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Como grupo alquinilo, es preferente un grupo etinilo. En el grupo naftilo, es preferente un grupo 2-naftilo a un grupo 1-naftilo. En el caso del grupo 2-naftilo, la posición sustituida con un átomo de halógeno o un grupo alquinilo es preferentemente la posición 6 o 7 de la fórmula anterior, siendo la posición 6 la más preferente. Estos grupos naftilo están sustituidos preferentemente con un átomo de cloro, flúor o bromo, un grupo alquinilo, o similares, siendo particularmente preferente un grupo que tiene sustituyentes tales como un átomo de cloro, flúor o bromo, un grupo alquinilo, o similares en la posición descrita anteriormente de la fórmula anterior. Como ejemplos específicos preferentes del mismo, se pueden mencionar 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.

En el siguiente grupo:



donde  $X^1$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  y  $R^{20}$  tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los numerales 4 a 7 indican posiciones,  $X^1$  es preferentemente NH, NOH, N, O o S, siendo particularmente preferente NH, O o S.  $R^{18}$  es preferentemente un átomo de hidrógeno, y  $R^{19}$  y  $R^{20}$  son, independientemente el uno del otro, preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o un grupo halogenoalquilo. Es preferente que uno de  $R^{19}$  y  $R^{20}$  sea un átomo de hidrógeno o de halógeno, preferentemente un átomo de flúor, y el otro sea un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o un grupo halogenoalquilo. Entre otros, es particularmente preferente que el otro grupo sea un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo. En este caso, el átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Como grupo alquilo, es preferente un grupo metilo. Como grupo alquinilo, es preferente un grupo etinilo. La posición sustituida con el átomo de halógeno, el grupo alquilo o el grupo alquinilo es preferentemente la posición 5 o 6 de la fórmula anterior. Como ejemplos específicos preferentes del grupo representado por la fórmula anterior, se pueden mencionar grupos 5-cloroindolilo, 5-fluoroindolilo, 5-bromoindolilo, 5-etinilindolilo, 5-metilindolilo, 5-cloro-4-fluoroindolilo, 6-cloroindolilo, 6-fluoroindolilo, 6-bromoindolilo, 6-etinilindolilo, 6-metilindolilo, 5-clorobenzotienilo, 5-fluorobenzotienilo, 5-bromo-benzotienilo, 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 descrito anteriormente unido a  $T^1$  no se limita de forma particular. Son más preferentes 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, 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-cloro-benzotiofen-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-bromobenzofuran-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, siendo particularmente preferentes 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, 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, 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:

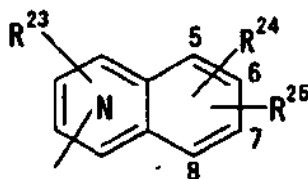


donde  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^{21}$  y  $R^{22}$  tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los numerales 4 a 7 indican posiciones, y cualquiera de  $X^3$  y  $X^4$  es preferentemente CH o C, de forma particularmente preferente C.



R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son, independientemente el uno del otro, preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino o un grupo halogenoalquilo. Es preferente que uno de R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> sea un átomo de hidrógeno, y el otro sea un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino o un grupo halogenoalquilo. Entre otros, es particularmente preferente que otro grupo sea un átomo de halógeno o un grupo alquino. En este caso, el átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Como grupo alquino, es preferente un grupo etinilo. La posición sustituida con el átomo de halógeno o el grupo alquino es preferentemente la posición 5 o 6 de la fórmula anterior. Como ejemplos específicos preferentes del grupo representado por la fórmula anterior, se pueden mencionar los grupos 5-cloroindazolilo, 5-fluoroindazolilo, 5-bromoindazolilo, 5-etinilindazolilo, 6-cloroindazolilo, 6-fluoroindazolilo, 6-bromoindazolilo, 6-etinilindazolilo, 5-clorobenzimidazolilo, 5-fluorobenzimidazolilo, 5-bromobenzimidazolilo, 5-etinilbenzimidazolilo, 6-clorobenzimidazolilo, 6-fluorobenzimidazolilo, 6-bromobenzimidazolilo, 6-etinilbenzimidazolilo, 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-clorobenzisoxazolilo, 5-fluorobenzisoxazolilo, 5-bromobenzisoxazolilo, 5-etinilbenzisoxazolilo, 6-clorobenzisoxazolilo, 6-fluorobenzisoxazolilo, 6-bromobenzisoxazolilo y 6-etinilbenzisoxazolilo. La posición del grupo sustituyente descrito anteriormente unido a T<sup>1</sup> no se limita de forma particular. Son más preferentes los grupos 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-clorobenzimidazol-2-ilo, 5-fluorobenzimidazol-2-ilo, 5-bromobenzimidazol-2-ilo, 5-etinilbenzimidazol-2-ilo, 6-clorobenzimidazol-2-ilo, 6-fluorobenzimidazol-2-ilo, 6-bromobenzimidazol-2-ilo, 6-etinilbenzimidazol-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-etinilbenzoxazol-2-ilo, 5-clorobenzoisotiazol-3-ilo, 5-fluorobenzoisotiazol-3-ilo, 5-bromobenzoisotiazol-3-ilo, 5-etinilbenzoisotiazol-3-ilo, 6-clorobenzoisotiazol-3-ilo, 6-fluorobenzoisotiazol-3-ilo, 6-bromobenzoisotiazol-3-ilo, 6-etinilbenzoisotiazol-3-ilo, 5-clorobenzisoxazol-3-ilo, 5-fluorobenzisoxazol-3-ilo, 5-bromobenzisoxazol-3-ilo, 5-etinilbenzisoxazol-3-ilo, 6-clorobenzisoxazol-3-ilo, 6-fluorobenzisoxazol-3-ilo, 6-bromobenzisoxazol-3-ilo y 6-etinilbenzisoxazol-3-ilo, siendo particularmente preferentes los grupos 5-clorobenzimidazol-2-ilo, 5-fluorobenzimidazol-2-ilo, 5-bromobenzimidazol-2-ilo, 5-etinilbenzimidazol-2-ilo, 6-clorobenzimidazol-2-ilo, 6-fluorobenzimidazol-2-ilo, 6-bromobenzimidazol-2-ilo, 6-etinilbenzimidazol-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-etinilbenzoxazol-2-ilo.

40 En el siguiente grupo:



45 donde N indica que uno cualquiera de los átomos de carbono del anillo sustituido con R<sup>23</sup> se ha sustituido con un átomo de nitrógeno, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los numerales 5 a 8 indican posiciones, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> son, independientemente los unos de los otros, preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino o un grupo halogenoalquilo. R<sup>23</sup> es de forma particularmente preferente un átomo de hidrógeno. Es preferente que uno de R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> sea un átomo de hidrógeno, y el otro sea un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino o un grupo halogenoalquilo. Entre otros, es particularmente preferente que el otro grupo sea un átomo de halógeno o un grupo alquino. En este caso, el átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Como grupo alquino, es preferente un grupo etinilo. La posición sustituida con el átomo de halógeno o el grupo alquino es preferentemente la posición 6 o 7 de la fórmula anterior. Como ejemplos específicos preferentes del mismo, se pueden mencionar los grupos quinolinilo e isoquinolinilo. Son más preferentes los grupos 6-cloroquinolinilo, 6-fluoroquinolinilo, 6-bromoquinolinilo, 6-etinilquinolinilo, 6-cloroisoquinolinilo, 6-fluoroisoquinolinilo, 6-bromoisoquinolinilo y 6-etinilisoquinolinilo, siendo particularmente preferentes los grupos 6-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 y 7-etinilisoquinolin-3-ilo.

<Sobre el grupo Q<sup>1</sup>>

- 5 En la presente invención, Q<sup>1</sup> significa un grupo heterocíclico bicíclico específico que puede estar sustituido.

De estos grupos heterocíclicos, los grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno pueden estar en forma de un N-óxido. Por otra parte, la posición del grupo sustituyente anterior unido a Q<sup>2</sup> no se limita de forma particular.

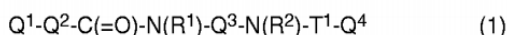
- 10 Específicamente, Q<sup>1</sup> se selecciona entre grupos heterocíclicos bicíclicos, en concreto 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, 5-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, 5-carboximetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, 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[4,5-c]piridin-2-ilo, 6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-ilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-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-tetrahidrooxazolo[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, y un grupo 4-(4-piridil)fenilo.

- 20 <Sobre el grupo Q<sup>2</sup>>

El grupo Q<sup>2</sup> significa un enlace sencillo.

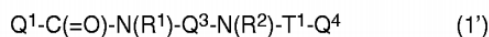
El hecho de que Q<sup>2</sup> sea un enlace sencillo significa que la fórmula general (1):

25



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup> y T<sup>1</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, se convierte en la siguiente fórmula general (1'):

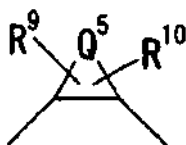
30



donde Q<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup> y T<sup>1</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

- 35 <Sobre el grupo Q<sup>3</sup>>

El grupo Q<sup>3</sup> representa un grupo:



40

donde Q<sup>5</sup> significa un grupo alqueno que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son, independientemente el uno del otro, sustituyentes específicos sobre un átomo de carbono del anillo que comprende Q<sup>5</sup>.

- 45 R<sup>9</sup> es un átomo de hidrógeno. El sustituyente R<sup>10</sup> se describirá en detalle. El átomo de halógeno significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico (por ejemplo, un grupo metilo, un grupo ciclopropilo, un grupo isobutilo y similares). Los ejemplos del grupo alqueno incluyen grupos alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y un doble enlace (por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo alilo y similares). Los ejemplos del grupo alqueno incluyen grupos alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y un triple enlace (por ejemplo, un grupo etinilo, un grupo propinilo y similares). Los ejemplos del grupo acilo incluyen grupos alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo, un grupo formilo, un grupo acetilo y similares), grupos aroilo C<sub>7</sub>-C<sub>15</sub> tales como un grupo benzoilo y un grupo naftoilo, y grupos arilalcanoilo que son grupos alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituidos con un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> (por ejemplo, un grupo fenacetilo y similares). Los ejemplos del grupo alcoxi incluyen grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico (por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo ciclopropoxi, un grupo isopropoxi y similares). Los ejemplos de grupo alcoxilquilo incluyen los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituidos con el grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo y similares). Los ejemplos del grupo hidroxialquilo incluyen los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituidos con un grupo hidroxilo (por ejemplo, un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo y similares). Los ejemplos del grupo alcoxicarbonilo incluyen grupos que se componen del grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo carbonilo (por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, un

grupo etoxicarbonilo y similares). Los ejemplos del grupo alcoxicarbonilalquilo incluyen los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituidos con el grupo alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo, un grupo metoxicarboniletilo, un grupo etoxicarboniletilo y similares). Los ejemplos del grupo N-alquilcarbamoilo incluyen grupos carbamoilo sustituidos con el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo, un grupo N-metilcarbamoilo, un grupo N-isopropilcarbamoilo, un grupo N-ciclopropilcarbamoilo y similares). Los ejemplos del grupo N,N-dialquilcarbamoilo incluyen grupos carbamoilo sustituidos con dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que son iguales o diferentes el uno del otro (por ejemplo, un grupo N,N-dimetilcarbamoilo, un grupo N-etil-N-metilcarbamoilo y similares). Los ejemplos del grupo N-alquilcarbamoilalquilo incluyen los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituidos con el grupo N-alquilcarbamoilo (por ejemplo, un grupo N-metilcarbamoilmetilo, un grupo N-metilcarbamoiletilo y similares). Los ejemplos del grupo N,N-dialquilcarbamoilalquilo incluyen los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituidos con el grupo N,N-dialquilcarbamoilo (por ejemplo, un grupo N,N-dimetilcarbamoilmetilo, un grupo N,N-dimetilcarbamoiletilo y similares).

El siguiente grupo se describirá en detalle a continuación.



donde Q<sup>5</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los numerales 1 y 2 indican posiciones.

Una parte de la estructura cíclica que tiene el grupo Q<sup>5</sup> es un grupo hidrocarburo cíclico divalente de 3 a 10 miembros, preferentemente un grupo hidrocarburo cíclico divalente de 3 a 8 miembros, más preferentemente un grupo hidrocarburo cíclico divalente de 5 a 7 miembros es un grupo alquileno. Este grupo hidrocarburo cíclico puede tener tanto la estructura cis como la estructura trans en la relación entre la posición 1 y la posición 2. Sin embargo, la forma trans es preferente en el caso del anillo de 5 miembros, mientras que tanto la forma cis como la forma trans son preferentes en el anillo de 6 o 7 miembros.

Los sustituyentes R<sup>10</sup> se describirán en detalle a continuación.

El grupo alquilo, grupo alqueno, grupo alquino, átomo de halógeno, grupo halogenoalquilo, grupo cianoalquilo, grupo acilo, grupo acilalquilo, grupo alcoxi, grupo alcoxilalquilo, grupo hidroxialquilo, grupo carboxialquilo, grupo alcoxicarbonilo, grupo alcoxicarbonilalquilo, grupo arilo, grupo aralquilo, grupo heteroarilo y el grupo heteroarilalquilo son iguales a como se han descrito anteriormente. Los ejemplos del grupo acilamino que puede estar sustituido incluyen los grupos amino sustituidos con el grupo acilo (por ejemplo, un grupo formilamino, un grupo acetilamino y similares) y además grupos acilo que tienen de 1 a varios sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno, un grupo hidroxilo, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo amino, grupos N-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupos N,N-di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo carboxilo, grupos alcoxicarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y similares (por ejemplo, un grupo 2-metoxiacetilamino, un grupo 3-aminopropionilamino y similares). Los ejemplos del grupo acilaminoalquilo incluyen los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituidos con el grupo acilamino (por ejemplo, un grupo formilaminometilo, un grupo acetilaminometilo y similares). Los ejemplos del grupo N-alquilaminoalquilo incluyen los grupos aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituidos con el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en el átomo de nitrógeno (por ejemplo, un grupo N-metilaminometilo, un grupo N-metilaminoetilo y similares). Los ejemplos del grupo N,N-dialquilaminoalquilo incluyen los grupos aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituidos respectivamente con dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en los átomos de nitrógeno (por ejemplo, un grupo N,N-dimetilaminometilo, un grupo N-etil-N-metilaminoetilo y similares). Los ejemplos del grupo N-alquencilcarbamoilo incluyen grupos carbamoilo sustituidos con un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado (por ejemplo, un grupo alilcarbamoilo y similares). Los ejemplos del grupo N-alquencilcarbamoilalquilo incluyen grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituidos con el grupo N-alquencilcarbamoilo (por ejemplo, un grupo alilcarbamoiletilo y similares). Los ejemplos del grupo N-alquencil-N-alquilcarbamoilo incluyen los grupos N-alquencilcarbamoilo sustituidos con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado en el átomo de nitrógeno (por ejemplo, un grupo N-alil-N-metilcarbamoilo y similares). Ejemplo del grupo N-alquencil-N-alquilcarbamoilalquilo incluyen los grupos N-alquencilcarbamoilalquilo sustituidos con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado en el átomo de nitrógeno (por ejemplo, un grupo N-alil-N-metilcarbamoilmetilo y similares). Ejemplo del grupo N-alcoxicarbamoilo incluyen grupos carbamoilo sustituidos con un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado (por ejemplo, un grupo metoxicarbamoilo y similares). Los ejemplos del grupo N-alquil-N-alcoxicarbamoilo incluyen grupos carbamoilo sustituidos con un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo, un grupo N-etil-N-metoxicarbamoilo y similares). Los ejemplos del grupo N-alquil-N-alcoxicarbamoilalquilo incluyen grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados sustituidos con el grupo N-alquil-N-alcoxicarbamoilo (por ejemplo, un grupo N-etil-N-metoxicarbamoilmetilo y similares). Los ejemplos del grupo carbazoilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo incluyen un grupo carbazoilo, y además los grupos carbazoilo sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados (por ejemplo, un grupo 1-metilcarbazoilo, un grupo 1,2-dimetilcarbazoilo y similares). Los ejemplos del grupo alquilsulfonilo incluyen grupos alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados (por ejemplo, un grupo metanosulfonilo y similares). Los ejemplos del grupo alquilsulfonilalquilo incluyen grupos alquilo

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados sustituidos con el grupo alquilsulfonilo (por ejemplo, un grupo metanosulfonilmetilo y similares). Los ejemplos del grupo alcocarbonilamino incluyen grupos amino sustituidos con el grupo alcocarbonilo (por ejemplo, un grupo metocarbonilamino, un grupo terc-butoxicarbonilamino y similares). El grupo N-alquilcarbamoilo significa un grupo carbamoilo sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico, y ejemplos del mismo incluyen un grupo N-metilcarbamoilo, un grupo N-etilcarbamoilo, un grupo N-isopropilcarbamoilo, y similares. El grupo N-dialquilcarbamoilo incluye un grupo carbamoilo sustituido con 2 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales, ramificados o cíclicos, y ejemplos del mismo incluyen un grupo N,N-dimetilcarbamoilo, un grupo N,N-dietilcarbamoilo, un grupo N-etil-N-metilcarbamoilo, un grupo N-isopropil-N-metilcarbamoilo, y similares. El grupo N-alquilcarbamoilalquilo incluye un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado sustituido con el grupo N-alquilcarbamoilo (por ejemplo, un grupo N-metilcarbamoilmetilo, un grupo N-(2-hidroxietil)-carbamoilmetilo y similares). Los ejemplos del grupo N,N-dialquilcarbamoilalquilo incluyen grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados sustituidos con el grupo N,N-dialquilcarbamoilo (por ejemplo, un grupo N,N-dimetilcarbamoilmetilo, y similares).

El grupo carbonilo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene nitrógeno es un grupo compuesto de un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, que contiene nitrógeno y un grupo carbonilo. El anillo heterocíclico que contiene nitrógeno significa un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos de 1 a 3 átomos de nitrógeno y puede contener de forma adicional un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. Como ejemplos específicos de los mismos, se pueden mencionar un grupo azolidinilcarbonilo, un grupo azetidilcarbonilo, un grupo piperidinilcarbonilo, un grupo piperidinilcarbonilo, un grupo piperazinilcarbonilo y un grupo morfolinilcarbonilo.

Los ejemplos de los grupos carboniloxialquilo heterocíclicos de 3 a 6 miembros que contienen nitrógeno incluyen los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituidos con el grupo carboniloxi heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene nitrógeno que está compuesto por el grupo carbonilo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido y un átomo de oxígeno (por ejemplo, un grupo piperidinilcarboniloxietilo, un grupo morfolinilcarboniloximetilo y similares).

Un ejemplo del grupo carbamoilalquilo incluye los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituidos con un grupo carbamoilo (por ejemplo, un grupo carbamoilmetilo, un grupo carbamoiletilo y similares).

Los ejemplos del grupo N,N-dialquilcarbamoiloxialquilo incluyen los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituidos con el grupo N,N-dialquilcarbamoiloxi que está compuesto por el grupo N,N-dialquilcarbamoilo, y un átomo de oxígeno (por ejemplo, un grupo N,N-dimetilcarbamoiloximetilo, un grupo N-etil-N-metilcarbamoiloxietilo y similares).

Los ejemplos del grupo alquilsulfonilamino incluyen los grupos amino sustituidos con el grupo alquilsulfonilo que tiene un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo, un grupo metilsulfonilamino, un grupo isopropilsulfonilamino y similares).

Los ejemplos del grupo alquilsulfonilaminoalquilo incluyen los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituidos con el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, un grupo metilsulfonilaminometilo, un grupo metilsulfonilaminoetilo y similares).

El grupo aciloxi significa un grupo compuesto por el grupo acilo y un átomo de oxígeno (por ejemplo, un grupo formiloxi, un grupo acetiloxi y similares).

R<sup>9</sup> es un átomo de hidrógeno, y R<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroximino, un grupo N-alquilaminoalquilo, un grupo N,N-dialquilaminoalquilo, un grupo acilo, un grupo acilamino, un grupo acilaminoalquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo alcocarbonilalquilo, un grupo alcocarbonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo N-alquilcarbamoilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilo, un grupo N-alquenilcarbamoilo, un grupo N-alquenilcarbamoilalquilo, un grupo N-alquenil-N-alquilcarbamoilo, un grupo N-alquenil-N-alquilcarbamoilalquilo, un grupo N-alcoxycarbamoilo, un grupo N-alquil-N-alcocarbamoilo, un grupo N-alquil-N-alcocarbamoilalquilo, un grupo carbazoilo puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilalquilo, un grupo carbonilo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene nitrógeno, un grupo carboniloxialquilo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene nitrógeno, un grupo carbamoilalquilo, un grupo N,N-dialquil-carbamoiloxialquilo, un grupo N-alquilcarbamoilalquilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilalquilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilaminoalquilo, un grupo oxo, y un grupo aciloxi.

De estos, como ejemplos de R<sup>10</sup>, son particularmente preferentes el átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo, grupo N,N-dialquilaminoalquilo, grupo acilamino, grupo acilaminoalquilo, grupo alcoxi, grupo alcoxialquilo, grupo hidroxialquilo, grupo alcocarbonilo, grupo alcocarbonilamino, grupo carbamoilo, grupo N-alquilcarbamoilo, grupo N,N-dialquilcarbamoilo, grupo N-alquenilcarbamoilo, grupo N-alquenilcarbamoilalquilo, grupo N-alquenil-N-alquilcarbamoilo, grupo N-alquenil-N-alquil-carbamoilalquilo, grupo N-alquil-N-alcocarbamoilo, grupo carbazoilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo, grupo alquilsulfonilo, grupo alquilsulfonilalquilo, grupo carbonilo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene nitrógeno, grupo N,N-dialquilcarbamoiloxialquilo, grupo N-alquilcarbamoilalquilo, grupo N,N-dialquilcarbamoilalquilo, grupo alquilsulfonilamino, grupo alquilsulfonilaminoalquilo, y un grupo aciloxi.

65

Como ejemplos específicos preferentes de  $R^{10}$ , se pueden mencionar un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo N,N-dimetilaminometilo, un grupo N,N-dimetilaminoetilo, un grupo N,N-dietilaminometilo, un grupo acetilamino, un grupo metoxiacetilamino, un grupo acetilaminometilo, un grupo acetilaminoetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo metoximetilo, un grupo metoxietilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxi-1-metiletilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo metoxicarbonilamino, un grupo etoxicarbonilamino, un grupo N-alilcarbamoilo, un grupo N-alilcarbamoilmetilo, un grupo N-alil-N-metilcarbamoilo, un grupo N-alil-N-metilcarbamoilmetilo, un grupo N-metoxi-N-metilcarbamoilo, un grupo N,N-dimetilcarbazoilo, un grupo N,N,N'-trimetilcarbazoilo, un grupo metanosulfonilo, un grupo metanosulfonilmetilo, un grupo etanosulfonilmetilo, un grupo N-metilcarbamoilo, un grupo N-etilcarbamoilo, un grupo N-propilcarbamoilo, un grupo N-isopropilcarbamoilo, un grupo N-terc-butilcarbamoilo, un grupo N-ciclopropilcarbamoilo, un grupo N-ciclopropilmetilcarbamoilo, un grupo N,N-dimetilcarbamoilo, un grupo N,N-dietilcarbamoilo, un grupo N-etil-N-metilcarbamoilo, un grupo N-isopropil-N-metilcarbamoilo, un grupo N-metil-N-propilcarbamoilo, un grupo azetidino-carbonilo, un grupo 3-metoxiazetidino-carbonilo, un grupo 3-hidroxiacetidinocarbonilo, un grupo pirrolidinocarbonilo, un grupo piperidinocarbonilo, un grupo piperazinocarbonilo, un grupo morfolinocarbonilo, un grupo N-metilcarbamoilmetilo, un grupo N-metilcarbamoiletilo, un grupo N-etilcarbamoilmetilo, un grupo N,N-dimetilcarbamoilmetilo, un grupo N,N-dimetilcarbamoiletilo, un grupo 2-(N-etil-N-metilcarbamoilo)etilo, un grupo metilsulfonilamino, un grupo etilsulfonilamino, un grupo metilsulfonilaminometilo y un grupo metilsulfonilaminoetilo. Como se ha descrito anteriormente, es preferente que  $R^9$  sea un átomo de hidrógeno, y  $R^{10}$  sea uno de estos sustituyentes especificados. Sin embargo,  $R^9$  y  $R^{10}$  no se limitan en absoluto a estos sustituyentes específicos.

El grupo  $T^1$  es un grupo carbonilo un grupo sulfonilo, y es preferentemente un grupo carbonilo dado que el grupo  $Q^1$  es un grupo heterocíclico bicíclico específico, y el grupo  $Q^2$  es un enlace sencillo.

$R^1$  y  $R^2$  son, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o grupo alcoxi, preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, más preferentemente un átomo de hidrógeno.

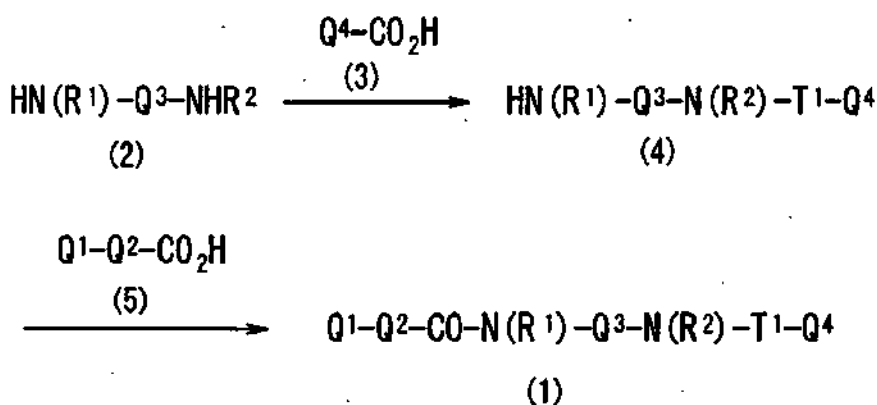
Los estereoisómeros o isómeros ópticos derivados a partir de un átomo de carbono asimétrico pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (1). Sin embargo, estos estereoisómeros, isómeros ópticos y las mezclas de los mismos están todos incluidos en la presente invención.

No se impone ninguna limitación particular a las sales de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (1) mientras que sean sales farmacéuticamente aceptables, sin embargo, los ejemplos específicos de las mismas incluyen las sales de ácidos minerales tales como hidroclouros, hidrobromuros, hidroyoduros, fosfatos, nitratos y sulfatos; benzoatos; sulfonatos orgánicos tales como metanosulfonatos, 2-hidroxi-etanosulfonatos 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 por la fórmula general (1) tengan un grupo ácido, pueden ser sales de iones de metales alcalinos o iones de metales alcalinotérreos. No se impone ninguna limitación particular a los solvatos de los mismos mientras que sean solvatos farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, como ejemplos específicos de los mismos, se pueden mencionar hidratos y solvatos con etanol. Cuando un átomo de nitrógeno está presente en la fórmula general (1), tal compuesto se puede convertir en un N-óxido del mismo.

Los procesos de preparación de los derivados de etilendiamina (1) de acuerdo con la presente invención se describirán a continuación en el presente documento.

[Proceso de Preparación 1]

Un derivado de etilendiamina representado por la fórmula general (1), una sal del mismo, un solvato del mismo, o un N-óxido del mismo se puede preparar de acuerdo con, por ejemplo, el siguiente proceso de referencia:



donde Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y T<sup>1</sup> representa un grupo carbonilo.

5

Un anhídrido de ácido mixto, un haluro de ácido, o un éster activado o similares, que derivan del ácido carboxílico (3), pueden reaccionar con la diamina (2), obteniéndose el compuesto (4). El compuesto resultante (4) puede reaccionar con el ácido carboxílico (5) en las mismas condiciones, obteniéndose el compuesto (1) de acuerdo con la presente invención. En las etapas de reacción anteriores, se pueden aplicar los reactivos y las condiciones que se usan generalmente en la síntesis de péptidos. El anhídrido de ácido mixto se puede preparar, por ejemplo, mediante reacción de un cloroformiato tal como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo con el ácido carboxílico (3) en presencia de una base. El haluro de ácido se puede preparar mediante el tratamiento del ácido carboxílico (3) con un haluro de ácido tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. El éster activado incluye diversas clases de ésteres. Tal éster se puede preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un fenol tal como p-nitrofenol, N-hidroxibenzotriazol, o N-hidroxisuccinimida con el ácido carboxílico (3) usando un agente de condensación tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida o hidroccloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida. El éster activado también se puede preparar mediante la reacción del ácido carboxílico (3) con trifluoroacetato de pentafluorofenilo o similares, mediante la reacción del ácido carboxílico (3) con hexafluorofosfito de 1-benzotriazoliloxi-tripirrolidinofosfonio, mediante la reacción del ácido carboxílico (3) con cianofosfonato de dietilo (método de Shioiri), mediante la reacción del ácido carboxílico (3) con trifenilfosfina y disulfuro de 2,2'-dipiridilo (método de Mukaiyama) o similares. El anhídrido de ácido mixto, el haluro de ácido o el éster activado del ácido carboxílico (3) obtenidos de esta manera pueden reaccionar con la diamina (2) de -78 °C a 150 °C en presencia de una base apropiada en un disolvente inerte, obteniéndose el compuesto (4). El compuesto (4) obtenido de esta manera puede reaccionar con un anhídrido de ácido mixto, un haluro de ácido o un éster activado del ácido carboxílico (5) en las mismas condiciones, obteniéndose el compuesto (1) de acuerdo con la presente invención. Los reactivos y las condiciones de reacción de la reacción del compuesto (4) con el ácido carboxílico (5) son los mismos que los empleados en la reacción de la diamina (2) con el ácido carboxílico (3).

30

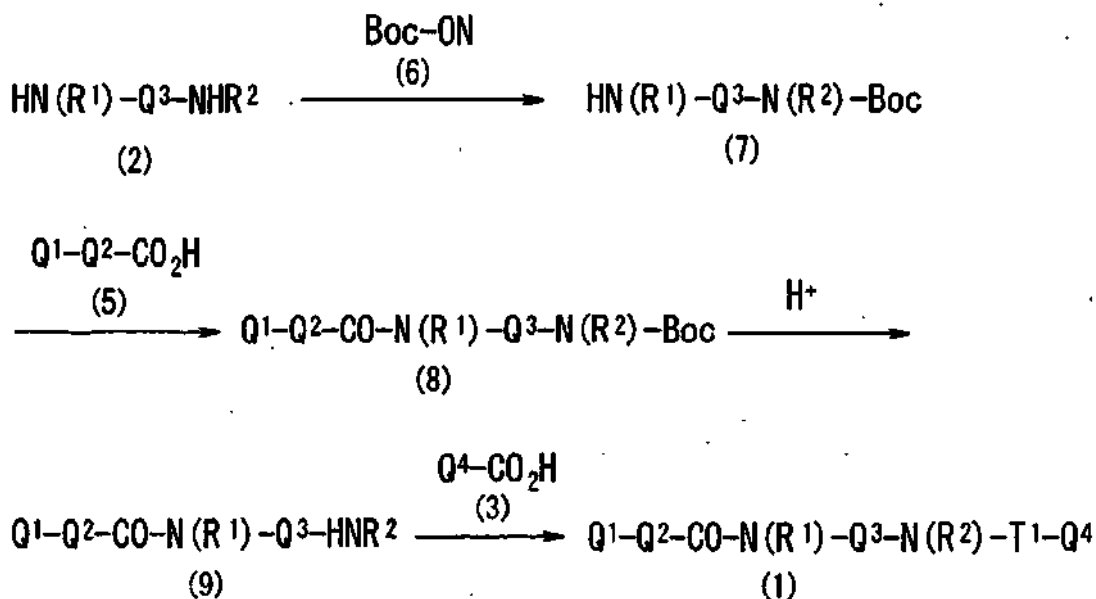
Como ejemplos específicos de la base usada en cada etapa, se pueden mencionar carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como carbonato sódico y carbonato potásico, alcóxidos de metales alcalinos tales como etóxido sódico y butóxido potásico, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico, e hidruros de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como hidruro sódico e hidruro potásico, bases organometálicas ejemplificadas mediante alquililitio tales como n-butillitio, y dialquilaminolitio tales 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).

35

Los ejemplos del disolvente inerte usado en esta reacción incluyen los disolventes de tipo haluro de alquilo tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono, disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y dioxano, disolventes aromáticos tales como benceno y tolueno, y disolventes de tipo amida tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Además de estos disolventes, se pueden utilizar en algunos casos disolventes de tipo sulfóxido tales como dimetilsulfóxido o sulfolano, disolventes de tipo cetona tales como acetona o metil etil cetona, o similares.

45 [Proceso de Preparación 2]

El Compuesto (1) se puede preparar mediante el uso del compuesto intermedio de acuerdo con la presente invención de acuerdo con el siguiente proceso:



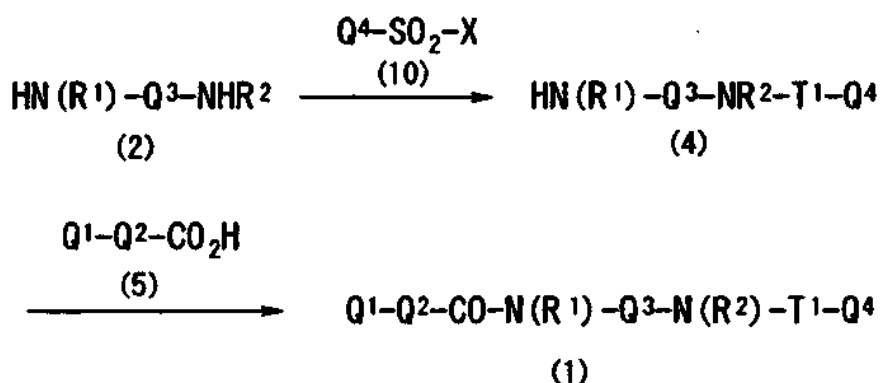
5 donde Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, T<sup>1</sup> representa un grupo carbonilo, Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo, y Boc-ON representa un 2-(terc-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetnitrilo.

10 Como se ha descrito anteriormente, la diamina (2) se trata con Boc-ON (6) para preparar el compuesto (7) en la que uno de los dos grupos amino se ha protegido con un grupo terc-butoxicarbonilo. El compuesto resultante (7) reacciona con el ácido carboxílico (5) y proporciona el compuesto (8). El compuesto (8) se trata sucesivamente con un ácido para obtener el compuesto (9) de la presente invención. El compuesto (9) de la presente invención reacciona a continuación con un ácido carboxílico (3), obteniéndose el compuesto (1) de acuerdo con la presente invención. El compuesto (7) se puede preparar en las siguientes condiciones. La reacción se realiza de -10 °C a 40 °C en presencia de trietilamina en un disolvente tal como diclorometano. La reacción del compuesto (7) con el anhídrido de ácido mixto, el haluro de ácido o el éster activado del ácido carboxílico (5) se realiza usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que los que se han descrito en el Proceso de Preparación 1, mediante lo cual se puede preparar el compuesto (8). El compuesto resultante (8) se trata con ácido trifluoroacético o similares de -20 °C a 70 °C, mediante lo cual se puede preparar la amina (9) de la presente invención. En la reacción entre la amina (9) de la presente invención resultante con el ácido carboxílico (3), se pueden usar los mismos reactivos y condiciones que los que se han descrito en el Proceso de Preparación 1.

20 A propósito, el grupo terc-butoxicarbonilo del compuesto (7) se puede reemplazar por otros grupos protectores de amino. En este caso, el reactivo (6) también se cambia por otros reactivos, y se deben usar condiciones de reacción y similares de acuerdo con los reactivos. Como ejemplos de otros grupos protectores para grupos amino, se pueden mencionar grupos protectores normales de tipo acilo, es decir, grupos alcanóilo tales como un grupo acetilo, grupos alcoxycarbonilo tales como grupos metoxycarbonilo y etoxycarbonilo, grupos arilmtoxycarbonilo 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 se pueden seleccionar para su uso de acuerdo con la naturaleza y similares del compuesto en el que se tiene que proteger el grupo amino. Hasta la salida de dicho grupo protector, se pueden emplear reactivos y condiciones de acuerdo con el grupo protector.

[Proceso de Preparación 3]

35 El compuesto (1) de acuerdo con la presente invención se puede preparar por reacción de la diamina (2) con un haluro de sulfonilo (10).



donde Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, T<sup>1</sup> representa un grupo sulfonilo, y X representa un átomo de halógeno.

5

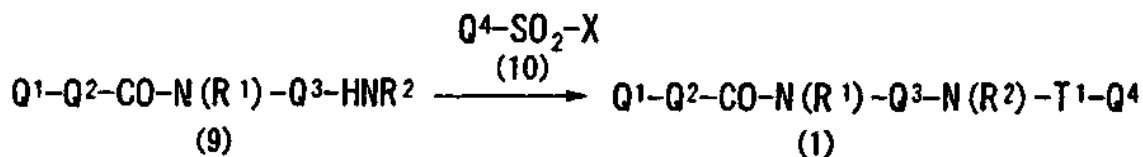
La diamina (2) reacciona con un haluro de sulfonilo (10) de -10 °C a 30 °C en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente inerte, proporcionando el compuesto (4). El disolvente inerte y la base se pueden seleccionar adecuadamente para su uso entre los que se han descrito en el Proceso de Preparación 1. El compuesto resultante (4) se condensa con un ácido carboxílico (5) usando los reactivos y las condiciones que se han descrito en el Proceso de Preparación 1, con lo que se puede preparar el compuesto (1) de acuerdo con la presente invención. El haluro de sulfonilo (10) se puede sintetizar en una base apropiada de acuerdo con procesos conocidos en la bibliografía (documentos WO96/10022, \*WO00/09480) o un proceso de acuerdo con el mismo.

10

[Proceso de Preparación 4]

15

El compuesto (1) también se puede preparar mediante el uso del compuesto intermedio de acuerdo con la presente invención de acuerdo con el siguiente proceso:



20

donde Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y T<sup>1</sup> representa un grupo sulfonilo.

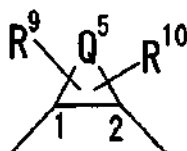
25

Más específicamente, la amina (9) de la presente invención puede reaccionar con un haluro de sulfonilo (10) de -10 °C a 30 °C en presencia de una base en un disolvente inerte, proporcionando el compuesto (1). El disolvente inerte y la base se pueden seleccionar adecuadamente para su uso entre los que se han descrito en el Proceso de Preparación 1.

[Proceso de Preparación 5]

30

En los compuestos (1) de acuerdo con la presente invención, están presentes isómeros geométricos de la forma trans y la forma cis en la relación entre la posición 1 y la posición 2 cuando Q<sup>3</sup> es el siguiente grupo:



35

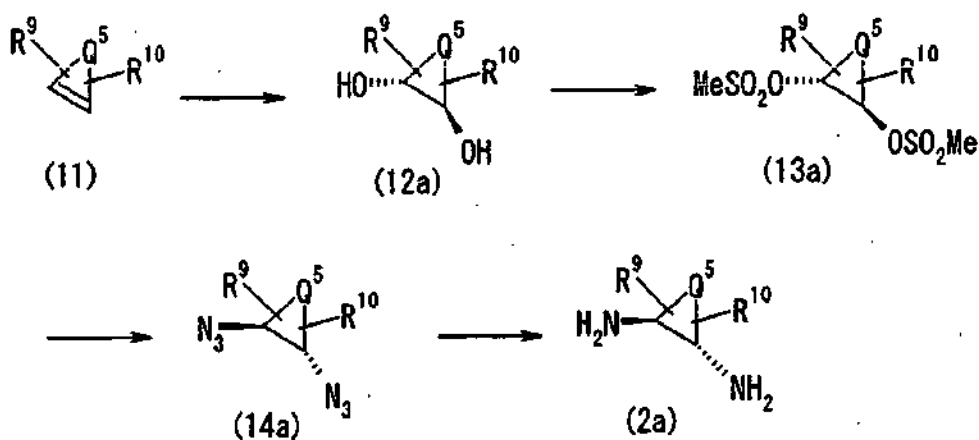
donde R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y Q<sup>5</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y los numerales 1 y 2 indican posiciones.

40

Los procesos de preparación de los compuestos (1) que tienen la forma trans y la forma cis en Q<sup>3</sup> se describirán a continuación en el presente documento.



<Proceso de preparación de la forma trans>



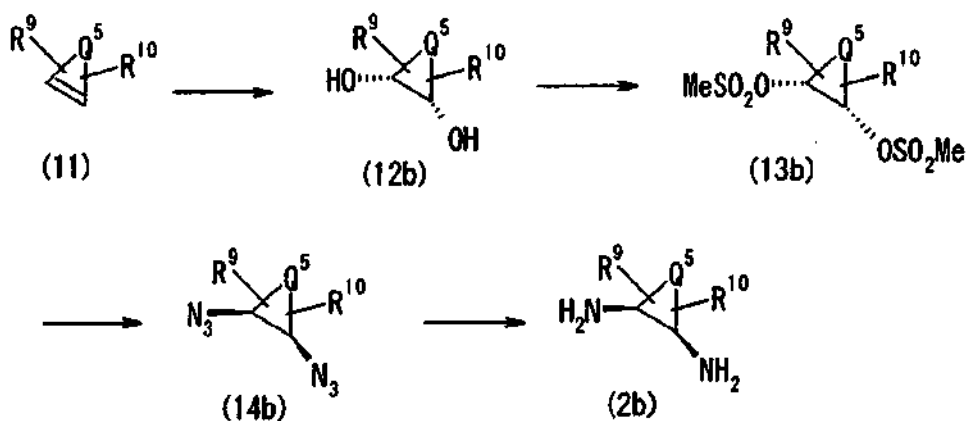
5 donde  $Q^5$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Como ejemplo de la preparación del trans-diol (12a) a partir del alqueno cíclico (11), se conoce, por ejemplo, la conversión de ciclohexeno en trans-ciclohexanodiol (Organic Synthesis, 1995, Vol. III, p. 217). Como ejemplo de la preparación de la trans-diamina (2a) a partir del trans-diol (12a), se ha informado de la conversión de trans-ciclopentanodiol en trans-ciclopentanodiamina (documento de Patente WO98/30574). La trans-diamina (2a) se puede preparar a partir del alqueno cíclico (11) de acuerdo con estos informes.

La trans-diamina (2a) preparada de acuerdo con los procesos descritos anteriormente se puede convertir en el compuesto trans (1) mediante cualquiera de los Procesos de Preparación 1 a 4 que se han descrito anteriormente.

15

<Proceso de preparación de la forma cis>



20 donde  $Q^5$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Como ejemplo de la preparación del cis-diol (12b) a partir del alqueno cíclico (11), se conoce la conversión de ciclohexeno en cis-ciclohexanodiol (J. Org. Chem., 1998, Vol. 63, p. 6094). Como ejemplo de la preparación de la cis-diamina (2b) a partir del cis-diol (12a), se ha informado de la conversión de cis-ciclopentanodiol en cis-ciclopentanodiamina (documento de Patente WO98/30574). La cis-diamina (2b) se puede preparar a partir del alqueno cíclico (11) de acuerdo con estos informes.

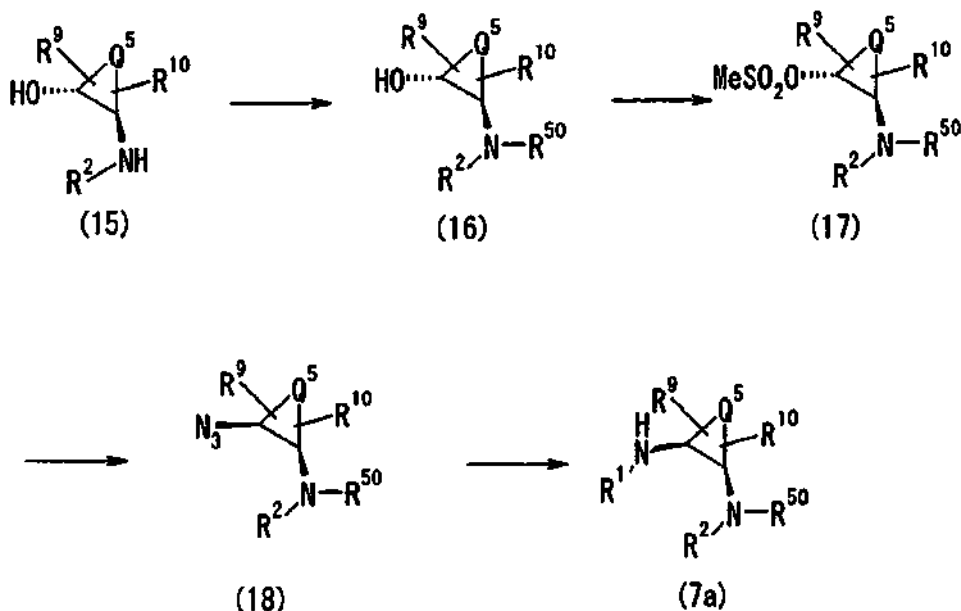
25

La cis-diamina (2b) preparada de acuerdo con los procesos descritos anteriormente se puede convertir en el compuesto cis (1) mediante cualquiera de los Procesos de Preparación 1 a 4 que se han descrito anteriormente.

30

## [Proceso de Preparación 6]

Como se ha descrito anteriormente, la forma cis o la forma trans generadas en Q<sup>3</sup> se pueden presentar en los compuestos (1), y por lo tanto se presentan isómeros geométricos. Además, se pueden presentar isómeros ópticos en los respectivos isómeros geométricos. Los procesos de preparación de un compuesto ópticamente activo se describirán a continuación en el presente documento.



10 donde Q<sup>5</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y R<sup>50</sup> representa un grupo protector para el grupo amino.

Con respecto a los procesos de preparación del derivado de aminoalcohol ópticamente activo (15) de la forma 1,2-trans, por ejemplo, se conoce el proceso de preparación de 1,2-trans-2-aminociclopentanol ópticamente activo a partir de óxido de ciclopenteno o el proceso de preparación de 1,2-trans-2-aminociclohexanol ópticamente activo a partir de ciclohexeno (Tetrahedron: Asymmetry, 1996, Vol. 7, p. 843; J. Org. Chem., 1985, Vol. 50, p. 4154; J. Med. Chem., 1998, Vol. 41, p. 38). Cuando el grupo amino del derivado de aminoalcohol ópticamente activo (15) preparado mediante tal proceso conocido, o mediante la aplicación de tal proceso, reacciona con un reactivo protector adecuado, se puede producir el compuesto (16). Como grupo protector que corresponde a R<sup>50</sup> en el compuesto (16), es preferente, entre los grupos protectores normales de tipo acilo, un grupo alcoxycarbonilo tal como un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o terc-butoxycarbonilo, un grupo arilmetoxycarbonilo tal como un grupo benciloxycarbonilo, p-metoxibenciloxycarbonilo o p- u o-nitrobenciloxycarbonilo, o un grupo arilsulfonilo tal como un grupo 2,4-dinitrobencenosulfonilo u o-nitrobencenosulfonilo. Cuando el grupo amino está protegido con, por ejemplo, un grupo terc-butoxycarbonilo, el derivado de aminoalcohol (15) puede reaccionar con dicarbonato de di-terc-butilo de -78 °C a 50 °C en un disolvente inerte, obteniéndose el compuesto (16). El disolvente inerte se puede seleccionar de forma adecuada para su uso entre los que se han descrito en el Proceso de Preparación 1.

El compuesto (16) puede reaccionar con cloruro de metanosulfonylo de -78 °C a 50 °C en presencia de una base en un disolvente inerte, obteniéndose el compuesto (17). El disolvente inerte se puede seleccionar de forma adecuada para su uso entre los que se han descrito en el Proceso de Preparación 1. Como base, es preferente una base orgánica tal como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina o diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-eno (DBU).

El compuesto (17) puede reaccionar con azida sódica de -10 °C a 150 °C en un disolvente apropiado, obteniéndose el compuesto (18). Como disolvente, es adecuado un disolvente de tipo amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidin-2-ona, un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol, un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o dioxano, un disolvente bencenoide tal como tolueno, un haluro de alquilo tal como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono, acetona, dimetilsulfóxido, o una mezcla de tal disolvente con agua.

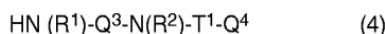
Como proceso para la conversión del derivado de azida (18) en el compuesto (7a), existen multitud de procesos tales como un proceso de hidrogenación con un catalizador de paladio, catalizador de níquel Raney o catalizador de

platino, una reacción que utiliza un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico o borohidruro de cinc, una reacción que utiliza cinc en presencia de cloruro de níquel o cloruro de cobalto, y una reacción que utiliza trifenilfosfina. Las condiciones adecuadas de reacción se pueden seleccionar de acuerdo con la naturaleza del compuesto. Por ejemplo, el derivado de azida (18) se hidrogena a una temperatura de -10 °C a 70 °C utilizando como catalizador paladio del 1 al 20% sobre carbono en un disolvente adecuado, mediante lo cual se puede preparar el compuesto (7a). La presión de hidrógeno se puede aumentar a una presión mayor que la presión atmosférica. Como disolvente, es adecuado un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol, un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o dioxano, un disolvente de tipo amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidin-2-ona, un disolvente de tipo éster tal como acetato de etilo, ácido acético, ácido clorhídrico, agua, o una mezcla de los mismos.

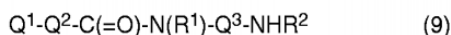
La amina ópticamente activa (7a) preparada de acuerdo con el proceso descrito anteriormente se puede convertir en el compuesto ópticamente activo (1) de acuerdo con el Proceso de Preparación 2 descrito anteriormente. También se puede preparar la imagen especular (1) de la sustancia ópticamente activa (1) obtenida a partir de la amina ópticamente activa (7a) de acuerdo con un proceso similar.

El compuesto ópticamente activo (1) se puede preparar mediante la separación del compuesto racémico (1) a través de una columna compuesta de un vehículo ópticamente activo. También es posible separar el compuesto intermedio (2), (4), (7), (8) o (9) de la preparación del compuesto racémico (1) a través de una columna compuesta de un vehículo ópticamente activo para aislar el compuesto 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 ó 2. Como proceso para el aislamiento del compuesto intermedio ópticamente activo (1), (2), (4), (7), (8) o (9), se puede usar un proceso de cristalización fraccionada de una sal con un ácido carboxílico ópticamente activo, o por el contrario un proceso de cristalización fraccionada de una sal con una base ópticamente activa.

Las siguientes aminas (4) utilizadas en los Procesos de Preparación 1 a 4 descritos anteriormente:

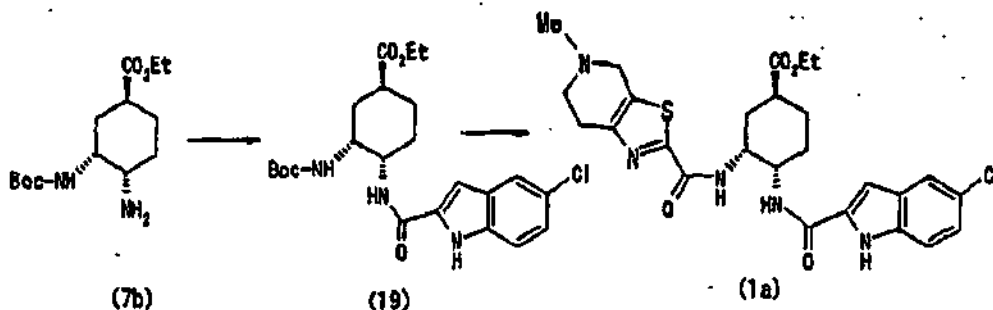


donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup> y T<sup>1</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, o las siguientes aminas (9) de acuerdo con la presente invención:



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> y Q<sup>3</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, son compuestos útiles desde el punto de vista de los productos intermedios para la preparación de los compuestos (1).

Las aminas ópticamente activas (7a) también son productos intermedios útiles. En particular, la siguiente amina (7b) se puede convertir en tal compuesto ópticamente activo (1a) como se describe a continuación de acuerdo con el Proceso de Preparación 2 descrito anteriormente. El compuesto (1a) se puede convertir de forma adicional en derivados que tienen un grupo carboxilo, un grupo amido o similares mediante la conversión del grupo éster del anillo de ciclohexano del compuesto.



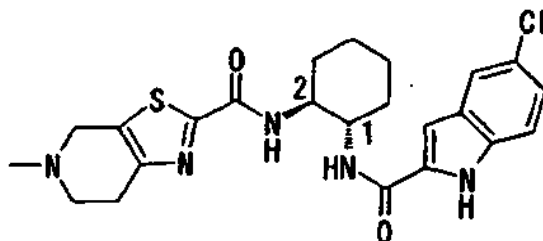
donde Boc tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Los procesos de preparación específicos y los efectos de la inhibición de FXa de los derivados de etilendiamina de acuerdo con la presente invención se describirán a continuación en el presente documento.

## Ejemplos

En la presente realización, los derivados de etilendiamina de acuerdo con la presente invención se nombran como alcanodiaminas sustituidas. Por ejemplo, el siguiente compuesto:

5

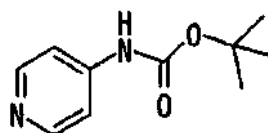


se nombra ( $\pm$ )-trans-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina.

10

[Ejemplo de Referencia 1]

4-[(terc-Butoxicarbonil)amino]piridina:



15

Se disolvió 4-aminopiridina (10 g) en tetrahidrofurano (500 ml), se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (25,5 g) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida, y los sólidos depositados se lavaron con hexano para obtener el compuesto del título (16,9 g) en forma de un sólido incoloro.

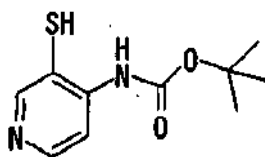
20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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).  
MS (FAB) m/z: 195 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 2]

25

4-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-3-mercaptopiridina:



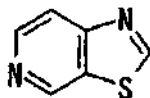
30

Se disolvió 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]piridina (61,6 g) en tetrahidrofurano (2000 ml), y la solución se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota una solución de n-butilitio en hexano (1,59 mol/l, 500 ml) a la solución, y la mezcla se agitó durante 10 minutos y a continuación durante 2 horas con refrigeración en hielo. Después de enfriar la mezcla de reacción a -78 °C, se añadió azufre en polvo (12,2 g), y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (1000 ml) a la mezcla de reacción para separar una fase acuosa. Después de añadir a la fase acuosa ácido clorhídrico 3 N para ajustar el pH de la fase acuosa de 3 a 4, se añadió diclorometano para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1) para obtener el compuesto del título (33,2 g) en forma de una sustancia espumosa de color amarillo pálido.

40

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 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).  
MS (FAB) m/z: 227 (M+H)<sup>+</sup>.

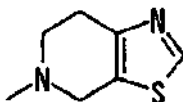
[Ejemplo de Referencia 3] Tiazolo[5,4-c]piridina:



- 5 Se disolvió 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-mercaptopiridina (33,2 g) en ácido fórmico (250 ml), y la solución se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron una solución acuosa 5 N (100 ml) de hidróxido potásico y éter al residuo para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 25:1) para obtener el compuesto del título (9,03 g) en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 137 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 4]

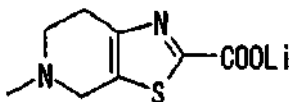
- 15 5-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina:



- 20 Se disolvió tiazolo[5,4-c]piridina (1,61 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml), y a la solución se añadió yoduro de metilo (1,50 ml), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (100 ml), se añadió borohidruro sódico (1,53 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo una solución acuosa saturada de carbonato potásico y éter para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 25:1) para obtener el compuesto del título (1,28 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.
- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 155 (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 [Ejemplo de Referencia 5]

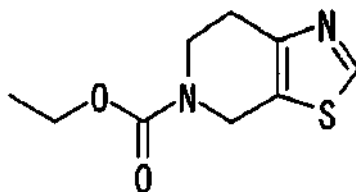
5-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio:



- 35 Se disolvió 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (6,43 g) en tetrahidrofurano absoluto (200 ml), se añadió a la solución n-butililitio (solución 1,47 N en hexano, 34,0 ml) gota a gota a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 40 minutos. Después de pasar una corriente de gas de dióxido de carbono en la mezcla de reacción a -78 °C durante 1 hora, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (9,42 g) en forma de un sólido espumoso de color pardo pálido.
- 40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,37 (3H, s), 2,64-2,77 (4H, m), 3,54 (2H, s).  
MS (FAB) m/z: 199 (M+H)<sup>+</sup>.

- 45 [Ejemplo de Referencia 6]

5-Etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina:



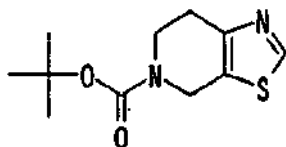
Se suspendió pentasulfuro fosforoso (500 g) en formamida (3000 ml) con refrigeración en hielo, y la suspensión se agitó durante una noche. Se añadieron agua y éter dietílico a la mezcla de reacción, y se separó una fase orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación para obtener un aceite de color amarillo. Después de disolver el aceite en n-butanol (350 ml), y sintetizar 3-cloro-1-etoxicarbonilpiperidin-4-ona (150 g) de acuerdo con el proceso descrito en la bibliografía (Tetrahedron, 1983, Vol. 39, p. 3767) se añadieron a la solución, y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita. El filtrado resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano-acetato de etilo:hexano = 1:2) para obtener el compuesto del título (79,0 g) en forma de un aceite de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 213 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 7]

5-terc-Butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridina:



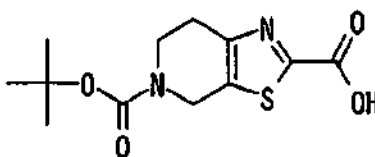
Se añadió una solución acuosa 3,5 N de hidróxido sódico (250 ml) a 5-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (33,5 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (103 g) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de añadir ácido clorhídrico 3 N a la mezcla de reacción para ajustar el pH de la misma de 1 a 2, se añadió diclorometano. Después de la separación de una fase orgánica, se lavó la fase orgánica de forma sucesiva con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrar la fase orgánica a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:2) para obtener el compuesto del título (21,1 g) en forma de un aceite de color pardo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,49 (9H, s), 2,94 (2H, s a), 3,76 (2H, s a), 4,68 (2H, s), 8,67 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 241 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 8]

Ácido 5-terc-butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridina-2-carboxílico:



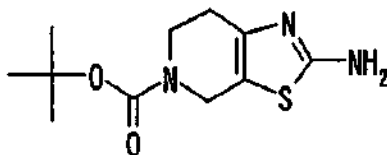
A una solución de 5-terc-butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (845 mg) en tetrahidrofurano absoluto (20 ml), se añadió gota a gota n-butillitio (solución 1,65 N en hexano, 2,13 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos con refrigeración en hielo. Después de pasar una corriente de gas de dióxido de carbono en la mezcla de reacción a -78 °C durante 1 hora, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico y éter dietílico para separar una fase acuosa. Se

añadió ácido clorhídrico 6 N a la fase acuosa para ajustar el pH de la misma de 1 a 2. Después de la adición de diclorometano, la fase orgánica separada se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (562 mg) en forma de una sustancia espumosa de color amarillo pálido.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,50 (9H, s), 3,00 (2H, s a), 3,78 (2H, s a), 4,74 (2H, s a).  
MS (FAB) m/z: 241 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 9]

- 10 2-Amino-5-terc-butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina:

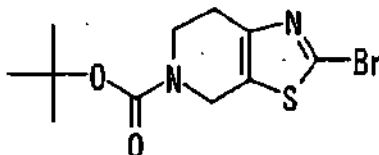


- 15 Se disolvió 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidona (40,0 g) en ciclohexano (80 ml), y a la solución se añadieron monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (191 mg) y pirrolidina (17,6 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas mientras se eliminaba el agua usando un purgador Dean-Stark. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (60 ml), y se añadió azufre en polvo (6,42 g). Se añadió gota a gota lentamente una solución de cianamida (8,44 g) en metanol (10 ml) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Los materiales sólidos precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (31,0 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,41 (9H, s), 2,40-2,46 (2H, m), 3,57 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,29 (2H, s), 6,79 (2H, s).  
MS (EI) m/z: 255 (M<sup>+</sup>).

[Ejemplo de Referencia 10]

- 25 2-Bromo-5-terc-butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina:

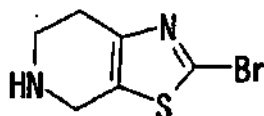


- 30 Se suspendió bromuro de cobre (II) (1,05 g) en N,N-dimetilformamida, y se añadió nitrito de terc-butilo (0,696 ml). Después de añadir 2-amino-5-terc-butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (1,00 g) con refrigeración en hielo, la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 40 °C durante 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 obtener el compuesto del título (568 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48 (9H, s), 2,85 (2H, s a), 3,72 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,56 (2H, s a).  
MS (FAB) m/z: 319 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 11]

- 40 Trifluoroacetato de 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina:

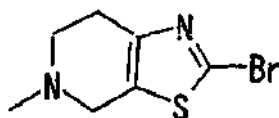


- 45 Se disolvió 2-bromo-5-terc-butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (890 mg) en diclorometano (2 ml), y se añadió a la solución ácido trifluoroacético (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió éter dietílico al residuo. Los materiales sólidos

precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (867 mg) en forma de un sólido incoloro.  
 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,98 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,72 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,35 (2H, s), 9,53 (2H, s a).  
 MS (FAB) m/z: 219 (M+H) $^+$ .

5 [Ejemplo de Referencia 12]

2-Bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridina:

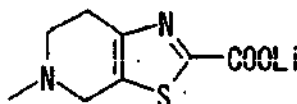


10 Se suspendió trifluoroacetato de 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (422 mg) en diclorometano (10 ml), se añadió trietilamina (0,356 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron ácido acético (0,216 ml) y una solución acuosa de formaldehído (solución al 35%, 0,202 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (428 mg) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (10 ml) a la mezcla de reacción y se separó una fase orgánica. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1) para obtener el compuesto del título (286 mg) en forma de un aceite de color pardo pálido.

15 RMN  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2,49 (3H, s), 2,79 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,88-2,93 (2H, m), 3,58 (2H, s).  
 20 MS (FAB) m/z: 233 (M+H) $^+$ .

[Ejemplo de Referencia 13]

25 5-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridina-2-carboxilato de litio:

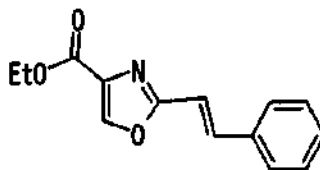


30 Se disolvió 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridina (531 mg) en éter dietílico absoluto (20 ml), se añadió gota a gota n-butilitio (solución 1,54 N en hexano, 1,63 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos con refrigeración en hielo. Después de pasar una corriente de dióxido de carbono en la mezcla de reacción a -78 °C durante 1 hora, la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (523 mg) en forma de un sólido de color pardo pálido.

35 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,37 (3H, s), 2,64-2,77 (4H, m), 3,54 (2H, s).  
 MS (FAB) m/z: 199 (M+H) $^+$ .

[Ejemplo de Referencia 14]

40 4-Etoxicarbonil-2-(trans-estiril)oxazol:



45 La síntesis se realizó de acuerdo con el informe de Panek et al. (J. Org. Chem., 1996, Vol. 61, p. 6496). Se añadieron hidrogenocarbonato sódico (22,8 g) y bromopiruvato de etilo (10,5 ml) a una solución de cinamamida (10,0 g) en tetrahidrofurano (250 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de Celita y a continuación se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Se añadió anhídrido trifluoroacético (30 ml) a una solución de este

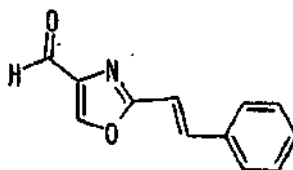


residuo en tetrahidrofurano (30 ml) a 0 °C, y la mezcla se calentó de forma gradual a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla durante 63 horas, se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (500 ml) y acetato de etilo (150 ml) a la mezcla de reacción, y se separó una fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (150 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1 → 3:1) para obtener el compuesto del título (10,9 g) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

[Ejemplo de Referencia 15]

4-Formil-2-(trans-estiril)oxazol:



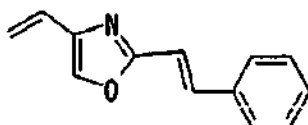
Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (solución 1,0 N en hexano, 66 ml) a una solución de 4-etoxicarbonil-2-(trans-estiril)oxazol (8,57 g) en diclorometano (80 ml) a -78 °C. Después de 15 minutos, se añadió gota a gota metanol (11 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita, y la sustancia pastosa resultante se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml), y se separó una fase orgánica. A continuación se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 100 ml). Se recogieron las fases orgánicas resultantes y se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y solución salina saturada (100 ml), se combinaron con el filtrado obtenido mediante la filtración a través de Celita y a continuación se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:acetato de etilo = 5:1 → diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (5,86 g) en forma de cristales incoloros con forma de aguja.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 200 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 16]

2-(trans-Estiril)-4-viniloxazol:



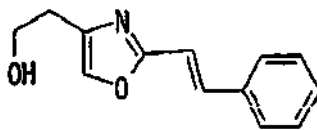
Se añadió gota a gota n-butilitio (solución 1,54 N en hexano, 14,2 ml) a una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (8,16 g) en tetrahidrofurano (80 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C, se añadió una solución de 4-formil-2-(trans-estiril)oxazol (3,64 g) en tetrahidrofurano (20 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, se añadieron agua (200 ml) y acetato de etilo (100 ml) y se separó una fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Después de combinarse las fases orgánicas, se lavaron con solución salina saturada (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → 3:1) para obtener el compuesto del título (2,84 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 198 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 17]

4-(2-Hidroxietil)-2-(trans-estiril)oxazol:

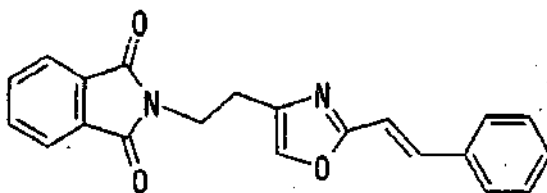


Se añadió 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (solución 0,5 N en tetrahidrofurano, 158 ml) a una solución de 2-(trans-estiril)-4-viniloxazol (13,0 g) en tetrahidrofurano (500 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron de forma sucesiva agua (10 ml), una solución acuosa 3 N de hidróxido sódico (80 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso (80 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de añadir agua (600 ml) y acetato de etilo (200 ml) a la mezcla de reacción resultante para separar una fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Después de recoger las fases orgánicas, se lavaron con solución salina saturada (200 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 → acetato de etilo sólo) para obtener el compuesto del título (14,1 g) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 216 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 18]

N-[2-[2-(trans-Estiril)oxazol-4-il]etil]ftalimida:

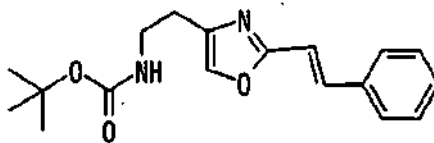


Se añadieron ftalimida (200 mg), trifetilfosfina (357 mg) y azodicarboxilato de dietilo (0,214 ml) a una solución de 4-(2-hidroxietil)-2-(trans-estiril)oxazol (292 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4 horas. El disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (447 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 345 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 19]

4-[2-(terc-Butoxicarbonilamino)etil]-2-(trans-estiril)oxazol:



Después de añadir monohidrato de hidrazina (1,50 ml) a una solución de N-[2-[2-(trans-estiril)oxazol-4-il]-etil]ftalimida (6,40 g) en etanol (150 ml) a temperatura ambiente, y de agitar la mezcla durante 1 hora, se añadió de nuevo monohidrato de hidrazina (0,500 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción diclorometano (150 ml), una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (150 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (13,4 g) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, se separó una fase acuosa y se extrajo con diclorometano (50 ml). Las fases orgánicas resultantes se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 → 1:1) para obtener el

compuesto del título (5,06 g) en forma de un sólido incoloro.

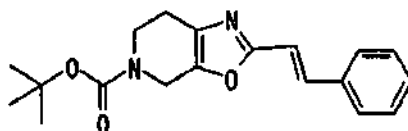
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,75 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,46 (2H, dt, J = 5,9, 6,6 Hz), 4,92 (1H, s a), 6,91 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,29-7,45 (4H, m), 7,48 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,52 (2H, d, J = 7,3 Hz).

MS (FAB) m/z: 315 (M+H)<sup>+</sup>, 259 (M-isobuteno+H)<sup>+</sup>, 315 (M-Boc+H)<sup>+</sup>.

5

[Ejemplo de Referencia 20]

5-(terc-Butoxicarbonil)-2-(trans-estiril)-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridina:



10

Se añadieron paraformaldehído (54,5 mg) y ácido p-toluenosulfónico (7,2 mg) a una solución de 4-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etil]-2-(trans-estiril)oxazol (190 mg) en tolueno (15 ml) a temperatura ambiente. Después de calentar a reflujo durante 1 hora, la mezcla de reacción se dejó enfriar, y se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo (15 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (15 ml) para separar una fase orgánica. Después de extraer la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml), las fases orgánicas resultantes se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 → 2:1) para obtener el compuesto del título (153 mg) en forma de un aceite incoloro.

15

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

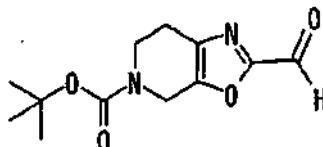
20

MS (FAB) m/z: 327 (M+H)<sup>+</sup>, 271 (M-isobuteno+H)<sup>+</sup>, 227 (M-Boc+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 21]

25

5-(terc-Butoxicarbonil)-2-formil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridina:



Se añadieron acetona (8,0 ml), agua (4,0 ml), óxido de N-metilmorfolina (577 mg) y tetraóxido de osmio (0,039 M, 3,20 ml) a una solución de 5-(terc-butoxicarbonil)-2-(trans-estiril)-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo-[5,4-c]piridina (803 mg) en tetrahidrofurano (16 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa al 10% de tiosulfato sódico (50 ml) para separar una fase orgánica. A continuación se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml). Después de combinar las fases orgánicas resultantes y de secarlas sobre sulfato sódico anhidro, se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se añadieron metanol (8,0 ml), agua (8,0 ml) y metaperyodato sódico (790 mg) a una solución del residuo en tetrahidrofurano (16 ml). Después de agitar durante 3 horas, se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo (30 ml) y agua (50 ml) para separar una fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Después de combinar las fases orgánicas resultantes, de lavarlas con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y de secarlas sobre sulfato sódico anhidro, se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → 2:1) para obtener el compuesto del título (234 mg) en forma de una sustancia amorfa incolora. Dado que este aldehído era inestable, se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción.

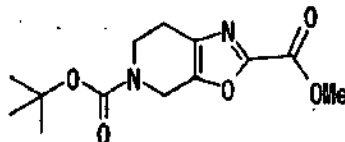
35

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,49 (9H, s), 2,77 (2H, s a), 3,77 (2H, s a), 4,62 (2H, s), 9,70 (1H, s).

45

[Ejemplo de Referencia 22]

5-(terc-Butoxicarbonil)-2-metoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridina:



5

Se añadieron cianuro sódico (220 mg) y dióxido de manganeso (780 mg) a una solución de 5-(terc-butoxicarbonil)-2-formil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridina (225 mg) en metanol (9,0 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se filtró a través de Celita con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua (50 ml) y solución salina saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación se retiró el disolvente 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 obtener el compuesto del título (120 mg) en forma de una sustancia amorfa incolora.

10

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,49 (9H, s), 2,73 (2H, s a), 3,74 (2H, s a), 4,01 (3H, s), 4,59 (2H, s).

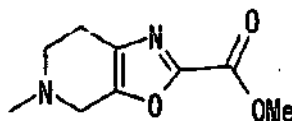
15

MS (FAB) m/z: 283 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 23]

2-Metoxicarbonil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo-[5,4-c]piridina:

20



Se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) a una solución de 5-(terc-butoxicarbonil)-2-metoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridina (500 mg) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron diclorometano (20 ml), trietilamina (0,495 ml), ácido acético (205 ml), formalina (0,230 ml) y triacetoxiborohidruo sódico (570 mg) al residuo resultante a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 minutos, se añadieron diclorometano (20 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) para separar una fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Después de combinar las fases orgánicas resultantes y de secarlas sobre sulfato sódico anhidro, se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1 → 10:1) para obtener el compuesto del título (257 mg) en forma de un aceite incoloro.

25

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

30

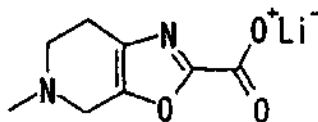
MS (FAB) m/z: 197 (M+H)<sup>+</sup>, 165 (M-OCH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

35

[Ejemplo de Referencia 24]

5-Metil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio:

40



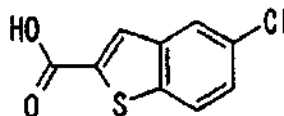
Se añadieron agua (6,0 ml) e hidróxido de litio (99,7 mg) a una solución de 2-metoxicarbonil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridina (800 mg) en tetrahidrofurano (24 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (825 mg).

45

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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 25]

Ácido 5-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico:



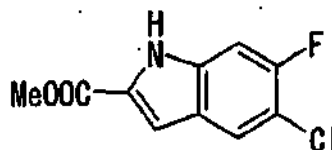
5

Después de disolver 5-clorobenzo[b]tiofeno (2,53 g) en éter absoluto (40 ml), y de purgar el interior del matraz con argón, la solución se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota terc-butillitio (solución 1,54 N en hexano, 9,74 ml) a la solución, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora en total. La mezcla de reacción se calentó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 1,5 horas mientras se pasaba una corriente de dióxido de carbono en el interior del matraz. La temperatura se devolvió a temperatura ambiente, y se añadieron a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 0,3 N (100 ml) y acetato de etilo para separar una fase orgánica. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió éter al residuo. Se recogieron los precipitados por filtración para obtener el compuesto del título (2,67 g) en forma de un sólido incoloro.

15 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,53 (1H, dd,  $J = 8,5, 2,2$  Hz), 8,07-8,11 (3H, m), 13,65 (1H, s a).  
MS (FAB)  $m/z$ : 213 (M+H) $^+$ .

[Ejemplo de Referencia 26]

20 5-Cloro-6-fluoroindol-2-carboxilato de metilo:

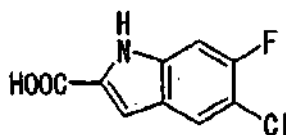


Una mezcla de 3-cloro-4-fluoro- $\alpha$ -azidocinamato de metilo (documento de Solicitud de Patente Japonesa abierta a inspección pública N $^{\circ}$  149723/1995) (1,85 g) y xileno (140 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora, y a continuación se retiró el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano) para obtener el compuesto del título (491 mg) en forma de un polvo incoloro.

25 RMN  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 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).  
30 MS (FAB)  $m/z$ : 227 (M $^+$ ).

[Ejemplo de Referencia 27]

35 Ácido 5-cloro-6-fluoroindol-2-carboxílico:

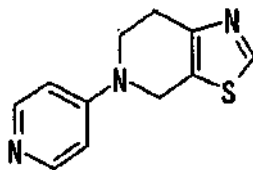


Se disolvió 5-cloro-6-fluoroindol-2-carboxilato de metilo (461 mg) en un disolvente mixto compuesto por tetrahydrofurano (15 ml), metanol (10 ml) y agua (10 ml), se añadió hidróxido de litio (283 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió ácido clorhídrico 1 N al residuo para acidificarlo débilmente. El polvo resultante se recogió por filtración y se seco para obtener el compuesto del título (422 mg) en forma de un polvo incoloro.

40 RMN  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 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).  
45 MS (FAB)  $m/z$ : 213(M $^+$ ).

[Ejemplo de Referencia 28]

5-(4-Piridil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridina:



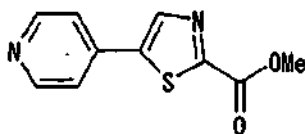
5 Se añadió ácido trifluoroacético (25 ml) a una solución de 5-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (5,00 g) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo 4-bromopiridina (5,20 g), N,N-dimetilformamida (30 ml) y trietilamina (15,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 150 °C durante 2 días y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se separaron los precipitados incoloros por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Después de esto, se añadieron al residuo diclorometano (50 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml), y la fase acuosa resultante se saturó con cloruro sódico. Después de la separación de la fase orgánica, la fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano (5 x 30 ml). Después de combinar las fases orgánicas resultantes y de secarlas sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1 → 8:1) para obtener el compuesto del título (2,97 g) en forma de un sólido de color pardo.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (ESI) m/z: 218 (M+H)<sup>+</sup>.

20 [Ejemplo de Referencia 29]

5-(4-Piridil)tiazol-2-carboxilato de metilo:



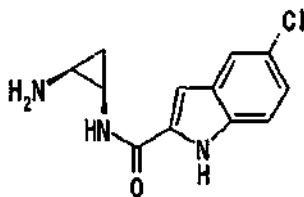
25 Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (805 mg) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,71 g) a una solución de 5-(4-piridil)tiazol-2-carboxilato de litio (632 mg) en metanol (5,0 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 días, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo diclorometano (20 ml), una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y agua (100 ml) para separar la fase orgánica. A continuación se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 20 ml). Después de combinar las fases orgánicas resultantes y de secarlas sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. A continuación se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:acetona = 5:1 → 2:1) para obtener el compuesto del título (353 mg) en forma de un sólido incoloro.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,05 (3H, s), 7,51 (2H, d, J = 6,1 Hz), 8,32 (1H, s), 8,71 (2H, d, J = 6,1 Hz).

MS (ESI) m/z: 221 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 30]

40 (+)-cis-N-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopropanodiamina:



45 Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (377 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (642 mg) y diisopropiletilamina (1,95 ml) a hidrocloreto de cis-1,2-ciclopropanodiamina (J. Med.

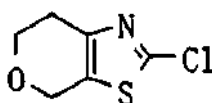
Chem, 1998, Vol. 41, pp. 4723-4732) (405 mg) y a una solución de ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (546 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 50 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron diclorometano (50 ml) y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (200 ml) para separar el sólido incoloro depositado por filtración. Se separó una fase orgánica del filtrado y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Después de combinar las fases orgánicas resultantes y de secarlas sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de presión media ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:7 → 10:1) para obtener el compuesto del título (110 mg) en forma de un sólido incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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). MS (FAB) m/z: 250 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 31]

15

2-Cloro-6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol:



20 1) Se disolvió tetrahidro-4H-pirano-4-ona (5,0 g) en ciclohexano (20 ml), y se añadieron a la solución pirrolidina (4,35 ml) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (48 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 70 minutos mientras se eliminaba el agua con un purgador Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se decantó, y el disolvente resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (15 ml), y se añadió azufre en polvo (1,60 g) con refrigeración en hielo. Después de 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de cianamida (2,10 g) en metanol (10 ml) durante 20 minutos, y la mezcla se agitó durante 3 días. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1 → 10:1 → 4:1) para obtener 2-amino-6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol (3,97 g) en forma de una sustancia amorfa de color pardo.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,66-2,70 (2H, m), 3,97 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,63 (2H, s), 4,94 (2H, s a).

30 MS (FAB) m/z: 157 (M+H)<sup>+</sup>.

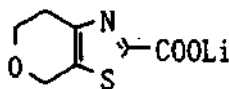
2) Se disolvió cloruro de cobre (II) (4,10 g) en acetonitrilo (50 ml), y se añadieron a la solución nitrito de terc-butilo (3,93 g) en una porción con refrigeración en hielo. Después de 10 minutos, se añadió a la mezcla el compuesto obtenido en la reacción descrita anteriormente (3,97 g) durante aproximadamente 1 hora, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se agitó de forma continua durante 2 horas. Después de añadir gel de sílice (20 g) a la mezcla de reacción, el disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (1,78 g) en forma de un aceite de color amarillo.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,85-2,89 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,73 (2H, s).

40 MS (FAB) m/z: 175 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 32]

45 6,7-dihidro-4H-Pirano[4,3-d]tiazol-2-carboxilato de litio:



50 1) Se disolvió 2-cloro-6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol (1,78 g) en metanol (30 ml), y se añadieron a la solución paladio al 10% sobre carbono (300 mg) y acetato sódico (830 mg). La mezcla se agitó durante 5 días en una corriente de hidrógeno a 5 atm. Después de separar el catalizador por filtración, se concentró el filtrado, y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener 6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol (1,14 g) en forma de un aceite incoloro.

55 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,97-3,01 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,87 (2H, s), 8,69 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 142(M+H)<sup>+</sup>.

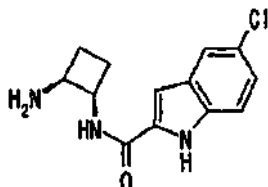
2) Después de disolver el producto obtenido anteriormente (1,14 g) en éter dietílico (30 ml) y de enfriar a -78 °C,

se añadió a la solución butillitio 1,6 M (6,6 ml), y se agitó la mezcla. Después de 20 minutos, se burbujeó dióxido de carbono durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,65 g) en forma de una sustancia amorfa incolora.  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,83 (2H, t, J = 5, 6 Hz), 3,92 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,73 (2H, s).

5

[Ejemplo de Referencia 33]

(±)-cis-N-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclobutanodiamina:



10

El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de cis-1,2-ciclobutanodiamina (J. Am. Chem. Soc, 1942, Vol. 64, pp. 2696-2700) de una forma similar al Ejemplo de Referencia 30.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

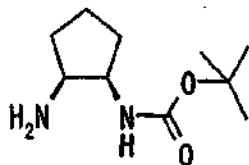
15

MS (ESI) m/z: 264 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 34]

20

(+) -cis-N-terc-Butoxicarbonil-1,2-ciclopentanodiamina:



25

Se disolvió cis-1,2-ciclopentanodiamina (documento de Patente WO98/30574) (692 mg) en diclorometano (10 ml), a lo que se añadieron trietilamina (1,1 ml) y 2-(terc-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetnitrilo (493 mg), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después de esto, se añadió de forma adicional 2-(terc-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetnitrilo (493 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción para separar una fase orgánica. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 9:1) para obtener el compuesto del título (395 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

30

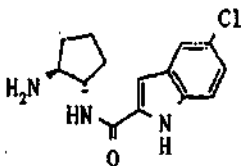
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (9H, s), 1,55-2,00 (6H, m), 3,45-3,52 (1H, m), 3,83-3,90 (1H, m), 5,27 (1H, s a).

MS (ESI) m/z: 201 (M+H)<sup>+</sup>.

35

[Ejemplo de Referencia 35]

Hidrocloreto de trans-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:



40

Se disolvió trans-N-terc-butoxicarbonil-1,2-ciclopentanodiamina (1,40 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml), y se añadieron a la solución ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (1,64 g), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,68 g) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (473 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadieron al residuo diclorometano y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico para recoger unos precipitados por filtración. Los precipitados se lavaron con acetato de etilo, diclorometano y metanol. Por otra parte, el filtrado se separó para

45



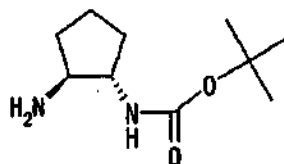
obtener una fase orgánica, que se extrajo y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de presión media ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 19:1) para obtener un sólido de color amarillo pálido. Este sólido de color amarillo pálido se combinó con los precipitados obtenidos mediante la filtración y se disolvieron en diclorometano (10 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida, y se añadieron al residuo diclorometano y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico para recoger un precipitado por filtración. La fase orgánica del filtrado se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los precipitados recogidos mediante la filtración se añadieron a esta solución, y se añadió de forma adicional una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (20 ml). Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida, y se añadieron al residuo diclorometano (10 ml) y una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano (10 ml). El disolvente se retiró de nuevo por destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo para recoger unos precipitados por filtración, obteniendo de esta manera el compuesto del título (1,83 g) en forma de un sólido de color gris.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (ESI) m/z: 278 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 36]

(±)-trans-N-terc-Butoxicarbonil-1,2-ciclopentanodiamina:



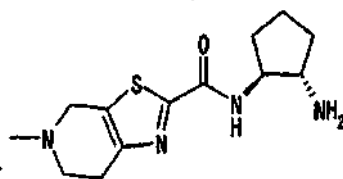
El compuesto del título se obtuvo a partir de trans-1,2-ciclopentanodiamina (documento de Patente WO98/30574) de una forma similar al Ejemplo de Referencia 34.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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), 4,49 (1H, s a).

MS (ESI) m/z: 201 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo preparativo 37] (INVENCION)

Hidrocloruro de (+)-trans-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:



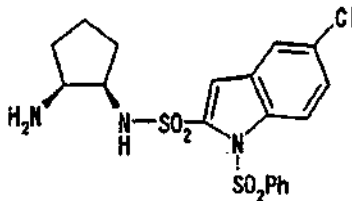
Se disolvió (+)-trans-N-terc-butoxicarbonil-1,2-ciclopentanodiamina (175 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), y se añadieron a la solución 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio (pureza: 90%, 258 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (252 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (60 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida usando una bomba, y se añadieron al residuo diclorometano y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico para separar una fase orgánica. La fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de presión media ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 47:3). El aceite de color amarillo pálido resultante se disolvió en una solución saturada de ácido clorhídrico en etanol (5 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añadió acetato de etilo, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo para recoger un precipitado por filtración, obteniendo de esa manera el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,63-1,73 (9H, 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).

MS (ESI) m/z: 281 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 38]

(±)-cis-N-(5-Cloro-1-fenilsulfonilindol-2-sulfonil)-1,2-ciclopentanodiamina:



5

Se disolvió cis-1,2-ciclopentanodiamina (documento de Patente WO98/30574) (348 mg) en diclorometano (10 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (1 ml) y cloruro de 5-cloro-1-fenilsulfonilindol-2-sulfonilo (390 mg), a 0 °C con agitación. Después de 1 hora y 15 minutos, se añadió de forma adicional cloruro de 5-cloro-1-fenilsulfonilindol-2-sulfonilo (156 mg). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió otra cantidad adicional de cloruro de 5-cloro-1-fenilsulfonilindol-2-sulfonilo (78 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción para separar una fase orgánica. La fase orgánica resultante se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se seco sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 23:2) para obtener el compuesto del título (739 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10

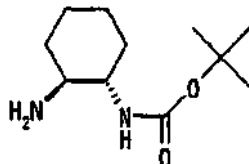
15

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38-1,91 (8H, m), 3,27-3,31 (1H, m), 3,41-3,45(1H, m), 7,42-7,50 (4H, m), 7,58-7,61 (2H, m), 8,11-8,15 (3H, m).

MS (ESI) m/z: 454 (M+H)<sup>+</sup>.

20 [Ejemplo de Referencia 39]

(+)-trans-N-terc-Butoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina:



25

El compuesto del título se obtuvo a partir de (+)-trans-1,2-ciclohexanodiamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 34.

pf 79-81 °C.

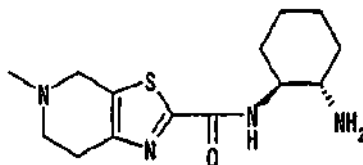
30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 215 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo preparativo 40] (INVENCION)

35 Trifluoroacetato de (+)-trans-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



40

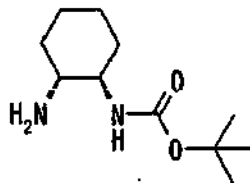
El compuesto del título se obtuvo a partir de (+)-trans-N-terc-butoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 37.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 295 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 41]

(±)-cis-N-terc-Butoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina:



5

El compuesto del título se obtuvo a partir de cis-1,2-ciclohexanodiamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 34.

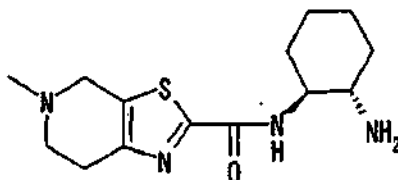
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30-1,70 (17H, m), 2,98-3,05 (1H, m), 3,60 (1H, s a), 4,98 (1H, s a).

10 MS (FAB) m/z: 215 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo preparativo 42] (INVENCION)

Trifluoroacetato de (+)-trans-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

15



Se disolvió (+)-trans-N-terc-butoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina (642 mg) en N,N-dimetilformamida (20 ml), y se añadieron a la solución 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio (795 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (46 mg) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,30 g), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, y de añadir al residuo diclorometano y agua, se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:3) para obtener una sustancia espumosa de color amarillo pálido. Esta sustancia se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (731 mg) en forma de una sustancia espumosa de color pardo pálido.

20

25

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

30 MS (FAB) m/z: 295 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo preparativo 43] (INVENCION)

Aislamiento de las sustancias ópticamente activas de (+)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

35

Se disolvió (+)-cis-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (900 mg) en alcohol isopropílico (6 ml), y la solución se purificó en 11 partes mediante HPLC. Como columna, se utilizó CHIRALPAK AD (Daicel Chemical Industries, Ltd.; 5,08 cm de diámetro x 25 cm) para realizar la elución a un caudal de 6 ml/min usando un disolvente de hexano:alcohol isopropílico:dietilamina = 68:32:0,5. Las fracciones eluidas después de 24,8 minutos y 33,4 minutos se recogieron de forma separada y se concentraron a presión reducida para obtener el Isómero A (320 mg) y el Isómero B (390 mg) en forma de unas sustancias amorfas de color pardo.

40

Isómero A:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30-1,90 (8H, m), 2,51 (3H, s), 2,82 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,90-3,00 (2H, m), 3,10-3,15 (1H, m), 3,71 (2H, s), 4,00-4,20 (1H, m), 7,55-7,75 (1H, m).

MS (FD<sup>+</sup>) m/z: 295 (M+H)<sup>+</sup>.

45

Isómero B:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30-1,90 (8H, m), 2,51 (3H, s), 2,82 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,90-3,00 (2H, m), 3,10-3,15 (1H, m), 3,71 (2H, s), 4,00-4,20 (1H, m), 7,55-7,75 (1H, m).

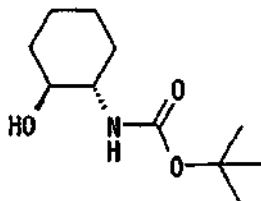
50

MS (FD+) m/z: 295 (M+H)<sup>+</sup>.

En el Ejemplo de Referencia 49, que se describirá posteriormente, se identificó el Isómero B como (1R,2S)-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina, y el Isómero A como (1S,2R)-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina.

[Ejemplo de Referencia 44]

(1S,2S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-1-ciclohexanol:



Se disolvió (1S,2S)-2-amino-1-ciclohexanol (J. Med. Chem., 1998, Vol. 41, p. 38) (0,83 g) en diclorometano (10 ml), y se añadió a la solución bicarbonato de di-terc-butilo (1,64 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y los sólidos resultantes se recrystalizaron en hexano:acetato de etilo = 20:1 para obtener el compuesto del título (1,33 g) en forma de unos cristales incoloros con forma de aguja.

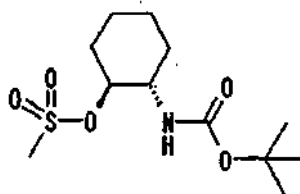
pf: 103-105 °C.

[α]<sub>D</sub> -5,48° (19.8 °C, C = 1,01, CHCl<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,05-1,50 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,65-1,75 (2H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 3,10-3,30 (3H, m), 4,51 (1H, s a).

[Ejemplo de Referencia 45]

(1S,2S)-1-terc-Butoxicarbonilamino-2-metanosulfoniloxi-ciclohexano:



Se disolvió (1S,2S)-2-terc-butoxicarbonilamino-1-ciclohexanol (646 mg) en piridina (4 ml), se añadió cloruro de metanosulfonilo (378 mg) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó durante 5 horas. Después de añadir éter dietílico a la mezcla de reacción y lavar 5 veces con agua, la fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (630 mg) en forma de unos cristales incoloros.

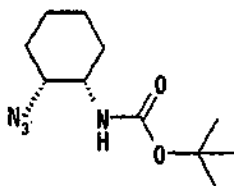
pf: 123-124 °C.

[α]<sub>D</sub> +7,16° (19.8 °C, C = 1,01, CHCl<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,20-1,40 (3H, m), 1,44 (9H, s), 1,55-1,70 (2H, m), 1,70-1,80 (1H, m), 2,03-2,23 (2H, m), 3,03 (3H, s), 3,58 (1H, s a), 4,44 (1H, td, J = 9,8, 4,2 Hz), 4,67 (1H, s a).

[Ejemplo de Referencia 46]

(1R,2S)-1-Azido-2-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano:



Se disolvió (1S,2S)-1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metano-sulfoniloxiciclohexano (475 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml), se añadió azida sódica (156 mg), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 60 °C y a continuación durante 24 horas a 80 °C. Después de añadir éter dietílico a la mezcla de reacción para realizar un lavado con agua dos veces, la fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano) para obtener el compuesto del título (184 mg) en forma de un sólido incoloro.

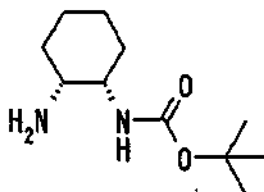
Pf 69-70 °C.

$[\alpha]_D -105,14^\circ$  (19,8 °C, C = 1,01, CHCl<sub>3</sub>).

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,20-1,80 (7H, m), 1,45 (9H, s), 1,90-2,00 (1H, m), 3,61 (1H, s a), 3,95 (1H, s a), 4,70 (1H, s a). MS (FAB) m/z: 241 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 47]

15 (1S,2R)-N<sup>1</sup>-terc-Butoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina:

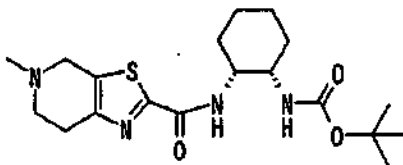


20 Se disolvió (1R,2S)-1-azido-2-(terc-butoxicarbonilamino)-ciclohexano (174 mg) en metanol (10 ml), y se añadió a la solución paladio al 10% sobre carbono (120 mg) para realizar una reducción catalítica a presión atmosférica. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título en bruto (145 mg) en forma de una sustancia amorfa incolora. Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

[Ejemplo de Referencia 48]

25

(1S,2R)-N<sup>1</sup>-terc-Butoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



30

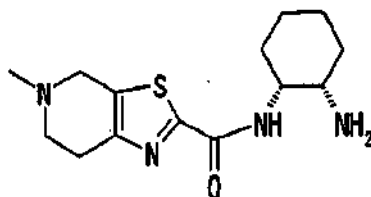
Se disolvió (1S,2R)-N<sup>1</sup>-terc-butoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina en bruto (145 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se añadieron 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio (180 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (13 mg) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (770 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, y de añadir al residuo diclorometano y agua para realizar una separación líquida, la fase orgánica resultante se secó sobre carbonato potásico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano: metanol = 40:1) para obtener una sustancia espumosa de color amarillo pálido (126 mg).

$[\alpha]_D -19,96^\circ$  (19,7 °C, C = 0,51, CHCl<sub>3</sub>).

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,20-1,90 (7H, m), 1,56 (9H, s), 2,50 (3H, s), 2,75-2,85 (2H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,71 (2H, s), 3,88-4,00 (1H, m), 4,22 (1H, s a), 4,91 (1H, s a), 7,48 (1H, s a).

[Ejemplo preparativo 49] (INVENCION)

45 (1R,2S)-N<sup>1</sup>-[(5-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



Se disolvió (1S,2R)-N<sup>1</sup>-terc-butoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonyl]-1,2-ciclohexanodiamina (120 mg) en metanol (1 ml), se añadió ácido clorhídrico 1 N en etanol (3 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió dietil éter al residuo para formar un polvo. El polvo se recogió por filtración para obtener el hidrocloreto del compuesto del título (106 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,30-1,90 (8H, m), 2,92 (3H, s), 3,05-3,79 (5H, m), 4,24 (1H, s a), 4,34-4,79 (2H, m), 7,85-8,20 (3H, m), 8,30-8,49 (1H, m), 11,50-12,10 (1H, m).

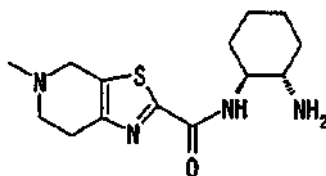
MS (FAB) m/z: 295 (M+H)<sup>+</sup>.

Se añadieron diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a una parte del hidrocloreto del compuesto del título para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se analizó por HPLC (disolvente: hexano:alcohol isopropílico:diethylamina = 80:20:0,5; caudal: 2 ml/min) haciendo uso de CHIRALPAK AD (Daicel Chemical Industries, Ltd.; 1,17 cm de diámetro x 25 cm). Como consecuencia de ello, el compuesto del título se eluyó en 9,5 minutos. El Isómero A y el Isómero B mostrados en el Ejemplo de Referencia 43 se eluyeron en 7,2 minutos y 9,5 minutos, respectivamente, en tales condiciones. Por lo tanto, el Isómero B se identificó como (1R,2S)-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonyl]-1,2-ciclohexanodiamina.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30-1,90 (8H, m), 2,51 (3H, s), 2,82 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,93 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,10-3,15 (1H, m), 3,70 (2H, s), 4,00-4,20 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,1 Hz).

[Ejemplo preparativo 50] (INVENCION)

Hidrocloreto de (+)-trans-N-[(5-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonyl]-1,2-ciclohexanodiamina:

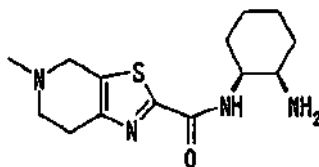


El compuesto del título se obtuvo a partir de (±)-trans-N-terc-butoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 37.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,10-2,17 (8H, m), 2,92 (3H, s), 3,00-3,93 (6H, m), 4,38-4,60 (1H, m), 4,64-4,77 (1H, m), 8,00-8,19 (3H, m), 8,82-8,96 (1H, m), 11,95-11,30 (1H, m). MS (FAB) m/z: 295 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo preparativo 51] (INVENCION)

Hidrocloreto de (+)-cis-N-[(5-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo [5,4-c]piridin-2-il)carbonyl]-1,2-ciclohexanodiamina:



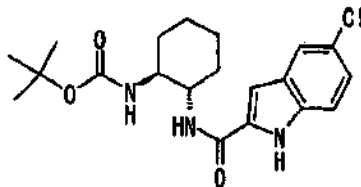
El compuesto del título se obtuvo a partir de (±)-cis-N-terc-butoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 37.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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), 8,30-8,49 (1H, m), 11,90-12,30 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 295 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 52]

(±)-trans-N<sup>1</sup>-(terc-Butoxicarbonil)-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



5

Se añadieron ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (2,88 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,08 g) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,95 g) a una solución de (±)-trans-N-terc-butoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina (3,00 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 días, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo diclorometano (30 ml), una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (150 ml) y agua (150 ml). Después de recoger el precipitado incoloro formado, se recogió por filtración y se seco para obtener el compuesto del título (5,21 g) en forma de un sólido incoloro.

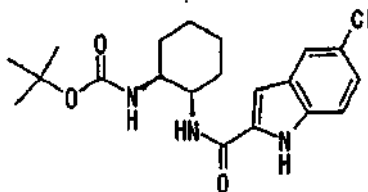
10

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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). MS (ESI) m/z: 392 (M+H)<sup>+</sup>.

15

[Ejemplo de Referencia 53]

20 (±)-cis-N<sup>1</sup>-(terc-Butoxicarbonil)-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



El compuesto del título se obtuvo a partir de (±)-cis-N-(terc-butoxicarbonil)-1,2-ciclohexanodiamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 52.

25

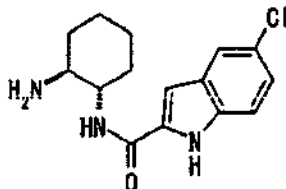
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,20-1,45 (11H, m), 1,45-1,70 (4H, m), 1,70-1,85 (2H, m), 3,76 (1H, s a), 4,08 (1H, s a), 6,64 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,12 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 6,9 Hz), 11,80 (1H, s a).

MS (ESI) m/z: 392 (M+H)<sup>+</sup>.

30

[Ejemplo de Referencia 54]

Hidrocioruro de (±)-trans-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



35

Se añadió una solución saturada de ácido clorhídrico en etanol (100 ml) a una solución de (±)-trans-N<sup>1</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (5,18 g) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 días, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió éter dietílico (300 ml) al residuo resultante, y el precipitado incoloro formado se recogió por filtración y se seco para obtener el compuesto del título (4,30 g) en forma de un sólido incoloro.

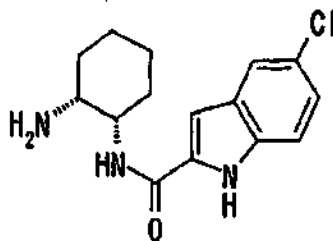
40

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (ESI) m/z: 292 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 55]

5 (±)-cis-N-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



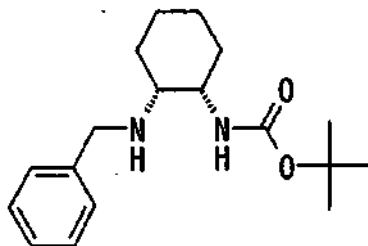
10 El compuesto del título se obtuvo a partir de (±)-cis-N<sup>1</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 54.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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, 2,1 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).

MS (FAB) m/z: 292 (M+H)<sup>+</sup>.

15 [Ejemplo de Referencia 56]

(±)-cis-N<sup>1</sup>-Bencil-N<sup>2</sup>-terc-butoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina:



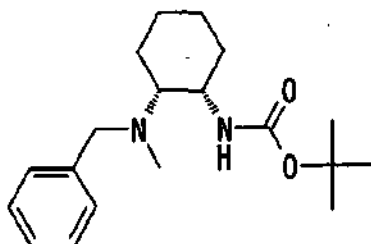
20 Se disolvió (±)-cis-N-terc-butoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina (3,78 g) en acetonitrilo (80 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (2,44 ml) y bromuro de bencilo (2,10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadieron al residuo diclorometano y agua para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (3,08 g) en forma de un aceite de color naranja pálido.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,35-1,63 (17H, m), 2,75-2,79 (1H, m), 3,71-3,83 (3H, m), 5,17 (1H, s a), 7,22-7,33 (5H, m).

MS (FAB) m/z: 305 (M+H)<sup>+</sup>.

30 [Ejemplo de Referencia 57]

(±)-cis-N<sup>1</sup>-Bencil-N<sup>2</sup>-terc-butoxicarbonil-N<sup>1</sup>-metil-1,2-ciclohexanodiamina:



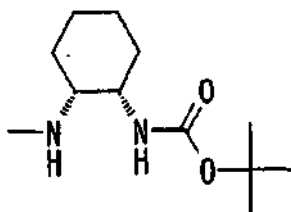
35 Se disolvió (±)-cis-N<sup>1</sup>-bencil-N<sup>2</sup>-terc-butoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina (3,24 g) en metanol (30 ml), y se añadió a la solución una solución acuosa de formaldehído (35%, 0,909 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió cianoborohidruro sódico (666 mg) a esta mezcla, y la mezcla resultante se agitó a



temperatura ambiente durante 6 horas. Después de esto, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano al residuo para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (1,98 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24-1,50 (14H, m), 1,76-1,79 (1H, m), 1,93-1,98 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,16-2,21 (1H, m), 2,30-2,35 (1H, m), 3,34 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,78 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,08 (1H, s a), 5,09 (1H, s a), 7,20-7,32 (5H, m). MS (ESI): 319 (M+H)<sup>+</sup>.

10 [Ejemplo de Referencia 58]

(±)-cis-N<sup>1</sup>-terc-Butoxicarbonil-N<sup>2</sup>-metil-1,2-ciclohexanodiamina:



15

Se añadió (±)-cis-N<sup>1</sup>-bencil-N<sup>2</sup>-terc-butoxicarbonil-N<sup>1</sup>-metil-1,2-ciclohexanodiamina (1,92 g) a metanol (50 ml), se añadió paladio al 10% sobre carbono (conteniendo un 50% de agua, 900 mg), y la mezcla se agitó durante 20 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de separar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (1,27 g) en forma de un aceite incoloro.

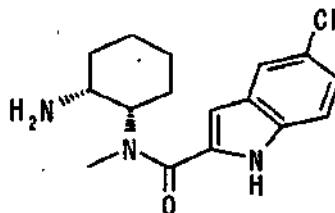
20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,37-1,60 (17H, m), 2,39 (3H, s), 2,58-2,59 (1H, m), 3,48-3,49 (1H, m), 3,72 (1H, s a), 5,10 (1H, s a).

MS (ESI) m/z: 229 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 59]

25

Trifluoroacetato de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>1</sup>-metil-1,2-ciclohexanodiamina:



30 Se disolvieron (±)-cis-N<sup>1</sup>-terc-butoxicarbonil-N<sup>2</sup>-metil-1,2-ciclohexanodiamina (629 mg), ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (647 mg), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (792 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (186 mg) en N,N-dimetilformamida (20 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida mediante el uso de una bomba, y se añadieron al residuo diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para separar una fase orgánica.

35 La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró 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 de color amarillo pálido resultante se disolvió en un disolvente mixto compuesto por diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadieron diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para separar una fase orgánica. La fase orgánica se concentró a presión reducida, y se añadió acetato de etilo al residuo. El precipitado formado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (786 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,37-1,55 (3H, m), 1,72-1,96 (4H, m), 2,09-2,19 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,76 (1H, s a), 4,34-4,39 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz),

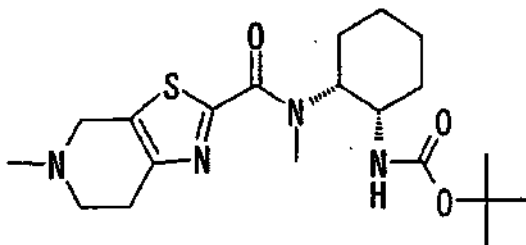
45 8,08 (3H, s a), 11,74 (1H, s a).

MS (ESI) m/z: 306 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 60]

(±)-cis-N<sup>1</sup>-(terc-Butoxicarbonil)-N<sup>2</sup>-metil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

5

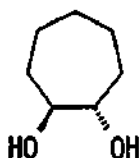


Se suspendió 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio (613 mg) en diclorometano (10 ml), a lo que se añadió una solución 1 N de ácido clorhídrico en etanol (3,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante varios minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadieron al residuo cloroformo (15 ml), N,N-dimetilformamida (una gota) y cloruro de tionilo (5 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadieron al residuo piridina (10 ml) y diclorometano (10 ml), a lo que se añadió una solución (5 ml) de (±)-cis-N<sup>1</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>2</sup>-metil-1,2-ciclohexanodiamina (455 mg) en diclorometano (5 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió agua para separar una fase orgánica. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y solución salina saturada y de secarla sobre sulfato sódico anhidro, se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 47:3) para obtener el compuesto del título (324 mg) en forma de un sólido de color pardo pálido. MS (ESI) m/z: 409 (M+H)<sup>+</sup>.

10  
15  
20

[Ejemplo de Referencia 61]

(±)-trans-1,2-Cicloheptanodiol:



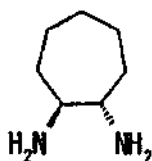
25

Se añadió en porciones ciclohepteno (3,85 g) a peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (45 ml) y ácido fórmico al 88% (180 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora de 40 a 50 °C y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió al residuo una solución acuosa de hidróxido sódico al 35% para alcalinizarlo. Después de agitar este residuo durante 10 minutos de 40 a 50 °C, se añadió acetato de etilo para realizar una separación líquida. La fase acuosa resultante se extrajo 4 veces con acetato de etilo. Se recogieron las fases orgánicas resultantes y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,56 g) en forma de un aceite incoloro.

30  
35  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 131 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 62]

40 Hidrocloruro de (+)-trans-1,2-cicloheptanodiamina:



Se disolvió ( $\pm$ )-trans-1,2-cicloheptanodiol (4,56 g) en diclorometano (35 ml), se añadió trietilamina (29 ml), y la mezcla se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A esto se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (8,13 ml). Debido a la formación de un precipitado que hizo difícil la agitación, se añadió lentamente diclorometano (10 ml), y la mezcla se agitó durante 20 minutos a la misma temperatura y a continuación durante 1,5 horas a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió agua a la mezcla de reacción para realizar una separación líquida, y la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un aceite de color pardo.

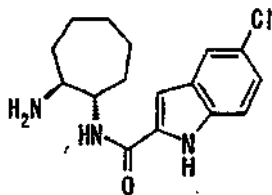
Este aceite se disolvió en N,N-dimetilformamida (90 ml), se añadió azida sódica (13,65 g), y la mezcla se agitó a  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 18 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción éter y agua para realizar una separación líquida. La fase de éter resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un aceite de color amarillo.

Este aceite se disolvió en etanol (70 ml), se añadieron paladio al 10% sobre carbono (conteniendo un 50% de agua, 4 g), y la mezcla se agitó durante 4 días en una atmósfera de hidrógeno (3,5 atm). Después de separar el paladio sobre carbono por filtración, se añadió al filtrado una solución 1 N de ácido clorhídrico en etanol (70 ml), y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol, se añadió acetato de etilo, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida de nuevo. El precipitado formado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (3,57 g) en forma de un sólido incoloro.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$ : 1,44 (4H, s a), 1,73-1,81 (6H, m), 3,43 (2H, s a), 8,63 (6H, s a).  
MS (ESI) m/z: 129 (M+H) $^+$ .

[Ejemplo de Referencia 63]

( $\pm$ )-trans-N-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-cicloheptanodiamina:

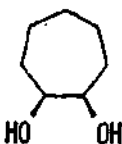


El compuesto del título se obtuvo a partir de ( $\pm$ )-trans-1,2-cicloheptanodiamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 30.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 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).  
MS (ESI) m/z: 306 (M+H) $^+$ .

[Ejemplo de Referencia 64]

cis-1,2-Cicloheptanodiol:

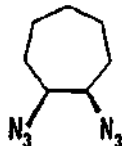


Se disolvió ciclohepteno (3,85 g) en acetonitrilo (45 ml) y agua (15 ml), y se añadieron a la solución N-óxido de N-metilmorfolina (5,15 g), tetraóxido de osmio microencapsulado (1 g, conteniendo un 10% de tetraóxido de osmio), y la mezcla se agitó durante 21 horas de  $40$  a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El tetraóxido de osmio microencapsulado insoluble se retiró por filtración, y la sustancia insoluble se lavó con acetonitrilo y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (4,77 g) en forma de un sólido incoloro.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34-1,84 (10H, m), 2,31 (2H, m), 3,86 (2H, d, J = 7,1 Hz).  
MS (FAB) m/z: 131 (M+H) $^+$ .

[Ejemplo de Referencia 65]

cis-1,2-Cicloheptanodiazida:



5

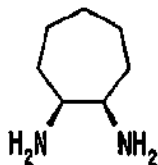
Se añadió trietilamina (30 ml) a la solución de cis-1,2-cicloheptanodiol (4,76 g) en diclorometano (50 ml), después de purgar el interior del matraz con argón, se enfrió la mezcla a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y a esto se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (8,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura y a continuación durante 2 horas a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió agua a la mezcla de reacción para realizar una separación líquida, y la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (90 ml), se añadió azida sódica (14,28 g), y la mezcla se agitó a  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 21 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (3,57 g) en forma de un aceite incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$ : 1,46-1,80 (8H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 3,71 (2H, dd, J = 6,7, 2,3 Hz).

10

15

20 [Ejemplo de Referencia 66]

Hidrocloruro de cis-1,2-cicloheptanodiamina:



25

Se disolvió cis-1,2-cicloheptanodiazida (6,35 g) en etanol (75 ml), se añadió a la solución paladio al 10% sobre carbono (conteniendo un 50% de agua, 4,2 g), y la mezcla se agitó durante 3 días en una atmósfera de hidrógeno (3,5 atm). Después de separar el paladio al 10% sobre carbono por filtración, se añadió al filtrado una solución 1 N de ácido clorhídrico en etanol (70,5 ml), y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida de nuevo. El precipitado formado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (5,28 g) en forma de un sólido incoloro.

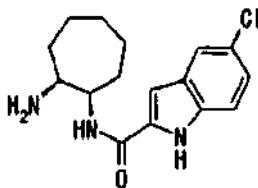
30

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$ : 1,44-1,68 (6H, m), 1,79-1,93 (4H, m), 3,68 (2H, dd, J = 6,8, 3,9 Hz), 8,62 (6H, s a).  
MS (ESI) m/z: 129 (M+H) $^+$ .

35

[Ejemplo de Referencia 67]

( $\pm$ )-cis-N-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-cicloheptanodiamina:



40

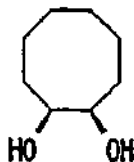
El compuesto del título se obtuvo a partir de cis-1,2-cicloheptanodiamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 30.

MS (ESI) m/z: 306 (M+H) $^+$ .

45

[Ejemplo de Referencia 68]

cis-1,2-Ciclooctanodiol:



5

Se disolvió cicloocteno (4,41 g) en acetonitrilo (45 ml) y agua (15 ml), y se añadieron a la solución N-óxido de N-metilmorfolina (5,15 g) y tetraóxido de osmio microencapsulado (1 g, conteniendo un 10% de tetraóxido de osmio), y la mezcla se agitó durante 21 horas de 40 a 50 °C. El tetraóxido de osmio microencapsulado insoluble se retiró por filtración, y se lavó con acetonitrilo, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (4,97 g) en forma de un sólido incoloro.

10

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

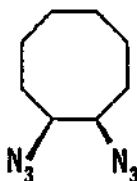
15

MS (FAB) m/z: 145 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 69]

cis-1,2-Ciclooctanodiazida:

20



Se disolvió cis-1,2-ciclooctanodiol (4,82 g) en diclorometano (60 ml), y se añadió a la solución trietilamina (27,7 ml). Después de purgar el interior del matraz con argón, la mezcla se enfrió a -78 °C, y a esto se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (7,7 ml, 100 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura y a continuación durante 1 hora a 0 °C. A continuación se añadió agua a la mezcla de reacción para realizar una separación líquida, y la fase orgánica resultante se lavó con agua, ácido clorhídrico 0,5 N, agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (80 ml), y se añadió a la solución azida sódica (13,0 g), y la mezcla se agitó a 65 °C durante 19 horas. Se añadieron éter y agua a la mezcla de reacción para realizar una separación líquida. La fase de éter resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (4,85 g) en forma de un aceite incoloro.

25

30

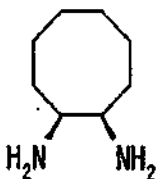
35

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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 70]

Hidrocloruro de cis-1,2-Ciclooctanodiamina:

40



Se disolvió cis-1,2-ciclooctanodiazida (4,85 g) en etanol (55 ml), se añadió a la solución paladio al 10% sobre carbono (conteniendo un 50% de agua, 3,0 g), y la mezcla se agitó durante 21 horas en una atmósfera de hidrógeno (4,5 atm). Después de separar el catalizador por filtración, se añadió una solución 1 N de ácido clorhídrico en etanol (50 ml) al filtrado, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, y

45

el precipitado formado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (4,14 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

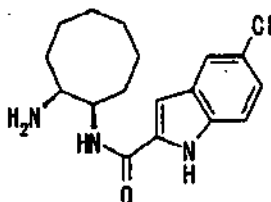
RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ: 1,51 (6H, s a), 1,69 (2H, s a), 1,79-1,99 (4H, m), 3,68-3,70 (2H, m), 8,66 (6H, s a).

MS (ESI) m/z: 143 (M+H)<sup>+</sup>.

5

[Ejemplo de Referencia 71]

(±)-cis-N-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclooctanodiamina:



10

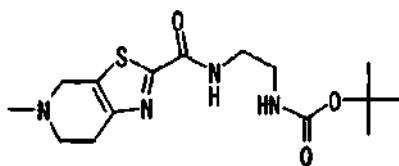
El compuesto del título se obtuvo a partir de cis-1,2-ciclooctanodiamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 30.

MS (ESI) m/z: 320 (M+H)<sup>+</sup>.

15

[Ejemplo de Referencia 72]

N<sup>1</sup>-terc-Butoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-etilendiamina:



20

Se disolvió N-(2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (1,0 g) en N,N-dimetilformamida, y se añadieron a la solución 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridina-2-carboxilato de litio (pureza: 90%, 1,13 g), hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,79 g) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (422 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida usando una bomba de vacío, y se añadieron al residuo diclorometano y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico para realizar una separación líquida. La fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano, se recogieron las fases orgánicas resultantes y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 91:9) para obtener el compuesto del título (1,26 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25

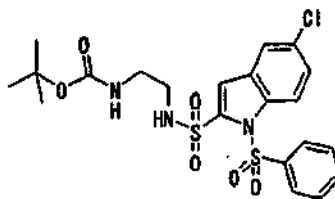
30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 (9H, s), 2,51 (3H, m), 2,81-2,84 (2H, m), 2,91-2,95 (2H, m), 3,35-3,40 (2H, m), 3,53-3,57 (2H, m), 3,71 (2H, s), 5,30 (1H, s a), 7,47 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 341 (M+H)<sup>+</sup>.

35 [Ejemplo de Referencia 73]

N<sup>1</sup>-terc-Butoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(1-fenilsulfonyl-5-cloroindol-2-il)sulfonyl]-1,2-etilendiamina:



40

Se disolvió N-(2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (1,0 g) en diclorometano, se añadieron a la solución cloruro de 5-cloro-1-fenilsulfonyl-indol-2-sulfonyl (2,44 g) y trietilamina (1,73 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción para realizar una separación líquida, y la fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano. Se recogieron las fases orgánicas resultantes y se secaron sobre

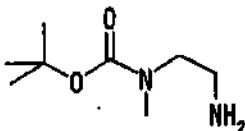
sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → 3:2) para obtener el compuesto del título (2,83 g) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 (9H, s), 3,17-3,21 (2H, m), 3,28-3,31 (2H, m), 4,89 (1H, s a), 5,97-6,00 (1H, m), 7,42-7,51 (4H, m), 7,59-7,65 (2H, m), 8,11-8,16 (3H, m).

MS (FAB) m/z: 514 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 74]

10 N<sup>1</sup>-terc-Butoxicarbonil-N<sup>1</sup>-metil-1,2-etilendiamina:



15 La síntesis se realizó de acuerdo con la bibliografía (J. Med. Chem., 1990, Vol. 33, p. 97). Se disolvió N-metil-1,2-etilendiamina (5,57 ml) en diclorometano (80 ml), y se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (4,37 g) en diclorometano (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió solución salina saturada a la mezcla de reacción para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto obtenido de esta manera se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 9:1 → 4:1) para obtener el compuesto del título

20 (2,96 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido a partir del eluido inicial.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,37 (9H, s), 2,63 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,77 (3H, s), 3,12 (2H, t, J = 6,7 Hz).

MS (ESI) m/z: 175 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Además, se obtuvo N<sup>1</sup>-terc-butoxicarbonil-N<sup>2</sup>-metil-1,2-etilendiamina (339 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido a partir del siguiente eluido.

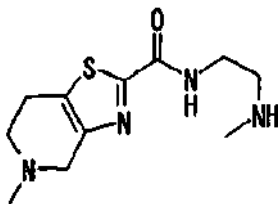
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,36 (9H, s), 2,24 (3H, s), 2,46 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,97 (2H, c, J = 6,5 Hz), 6,68 (1H, s a).

MS (ESI) m/z: 175 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 75]

30

Hidrocloruro de N<sup>1</sup>-Metil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-etilendiamina:



35 Se disolvió N<sup>1</sup>-terc-butoxicarbonil-N<sup>1</sup>-metil-1,2-etilendiamina (1,05 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml), a lo que se añadieron 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio (157 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (181 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (42 mg), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida usando una bomba de vacío, y se añadieron diclorometano y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico al residuo para realizar una separación líquida. La fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano, se recogieron las fases orgánicas resultantes y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 23:2), y el compuesto resultante se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano, a lo que se añadió una solución saturada de ácido clorhídrico en etanol (8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

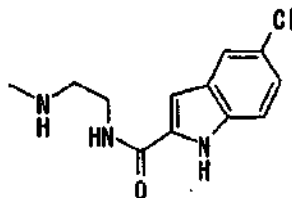
45 Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió acetato de etilo, y el precipitado formado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (697 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,54 (3H, s), 2,89 (3H, s), 3,02-3,28 (4H, m), 3,43-3,74 (4H, m a), 4,45 (1H, s a), 4,66 (1H, s a), 8,79 (2H, s a), 9,04 (1H, t, J = 5,9 Hz), 11,88 (1H, s a).

50 MS (FAB) m/z: 255 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 76]

Hidrocloreto de N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-metil-1,2-etilendiamina:



5

Se disolvió N<sup>1</sup>-terc-butoxicarbonil-N<sup>1</sup>-metil-1,2-etilendiamina (348 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml), a lo que se añadieron ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (391 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (575 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (135 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadieron al residuo diclorometano y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 47:3), y el sólido de color amarillo pálido resultante se disolvió en diclorometano (10 ml) y metanol (10 ml), a lo que se añadió una solución saturada de ácido clorhídrico en etanol (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió acetato de etilo, y el precipitado formado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (288 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10

15

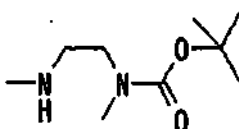
20

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,59 (3H, t, J = 5,4 Hz), 3,11 (2H, quint, J = 5,9 Hz), 3,61 (2H, c, J = 5,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,00 (1H, t, J = 5,9 Hz), 9,03 (2H, s a), 11,89 (1H, s a).  
MS (ESI) m/z: 252 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 77]

25

N<sup>1</sup>-terc-Butoxicarbonil-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-dimetil-1,2-etilendiamina:



30

Se disolvió N,N'-dimetil-1,2-etilendiamina (1,07 ml) en diclorometano, y se añadió a la solución dicarbonato de di-terc-butilo (2,18 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 4:1) para obtener el compuesto del título (678 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

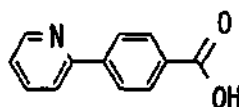
35

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (9H, s), 2,48 (3H, s a), 2,78 (2H, s a), 2,89 (3H, s), 3,37 (2H, s a).  
MS (ESI) m/z: 189 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 78]

40

Ácido 4-(2-piridil)benzoico:



45

Se suspendió 2-(p-toluil)piridina (17,2 g) en agua (200 ml), y se añadió a la suspensión permanganato potásico (21,0 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, y de retirar la materia insoluble por filtración, se añadió diclorometano al filtrado, y la fase acuosa resultante se separó y se acidificó con ácido clorhídrico 2 N. La solución se concentró, y el precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (7,07 g) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,60 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,08 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,17 (2H, m), 8,21 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,78

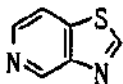


(1H, d, J=4,9 Hz).  
MS (EI) m/z: 199 (M+).

[Ejemplo de Referencia 79]

5

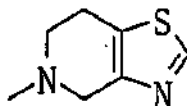
Tiazolo[4,5-c]piridina:



- 10 Se disolvió 3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-mercaptopiridina (documento de Solicitud de Patente Japonesa abierta a inspección pública N° 321691/1992) (9,20 g) en ácido fórmico (60 ml) y se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo una solución acuosa 4 N de hidróxido potásico (100 ml) y éter para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió éter al residuo, y los sólidos depositados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (3,97 g) en forma de un sólido incoloro.
- 15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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 80]

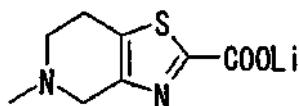
- 20 5-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridina:



- El compuesto del título se obtuvo a partir de tiazolo-[4,5-c]piridina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 4.
- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 155 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 81]

- 30 5-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]-piridina-2-carboxilato de litio:

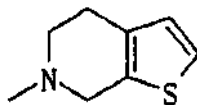


- El compuesto del título se obtuvo a partir de 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 5.
- 35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,38 (3H, s), 2,64 (2H, s a), 2,80 (2H, s a), 3,44 (2H, s a).  
MS (FD) m/z: 199 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 82]

40

6-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina:

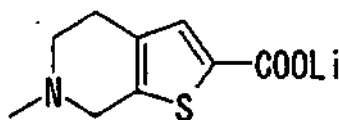


- 45 Se añadió una solución acuosa al 35% de formaldehído (6 ml) a 3-[(2-amino)etil]tiofeno (Arkiv för kemi, 1971, Vol. 32, p. 217) (4,50 g) con refrigeración en hielo, y la mezcla se calentó y se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y se extrajo con benceno. La fase orgánica resultante se lavó con agua y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a

presión reducida, y se añadió ácido clorhídrico 7 N al residuo para agitar la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron una disolución acuosa 3 N de hidróxido sódico (100 ml) y diclorometano para realizar una separación líquida. Después de secar la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio anhidro, y de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano (200 ml), y se añadieron una solución acuosa al 35% de formaldehído (2 ml), ácido acético (2 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (11,24 g) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa 3 N de hidróxido sódico (100 ml) a la mezcla de reacción, y se separó la fase orgánica resultante y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se destiló a presión reducida (0,3 mm Hg, 45 a 47 °C) para obtener el compuesto del título (1,82 g) en forma de un aceite incoloro.  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,49 (3H, s), 2,70-2,80 (4H, m), 3,64 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,09 (1H, d, J = 4,9 Hz).  
 MS (FAB) m/z: 154 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 83]

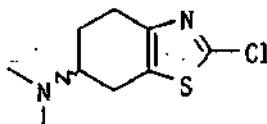
6-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]-piridina-2-carboxilato de litio:



El compuesto del título se obtuvo a partir de 6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 5.  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,48-2,70 (4H, m), 3,30-3,50 (3H, m), 3,61 (1H, s), 7,01 (1H, s).  
 MS (FD) m/z: 198 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 84]

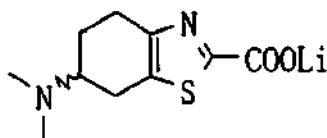
2-Cloro-5-(N,N-dimetilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo-[d]tiazol:



Se disolvió 2-cloro-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol (Helv. Cim. Acta., 1994, Vol. 77, p. 1256) (2,0 g) en metanol (100 ml), y se añadieron acetato amónico (8,2 g) y cianoborohidruro sódico (4,0 g) para calentar la mezcla a reflujo. Después de 20 horas, la reacción se interrumpió, y se añadió ácido clorhídrico para descomponer el exceso de cianoborohidruro sódico antes de retirar el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se alcalinizó con una solución 1 N de hidróxido sódico y a continuación se extrajo con diclorometano. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un aceite de color amarillo pálido. Este aceite se disolvió en metanol (50 ml), y se añadieron una solución acuosa de formaldehído (4,29 g) y cianoborohidruro sódico (3,49 g) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió cloruro de metileno al residuo, se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano: metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (740 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,71-1,78 (1H, m), 2,10-2,19 (1H, m), 2,35 (6H, s), 2,66-2,94 (5H, m).  
 MS (FAB) m/z: 217 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 85]

[5-(N,N-dimetilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo-[d]tiazol-2-il]carboxilato de litio:

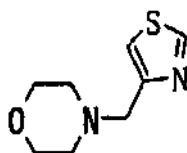


Después de disolver 2-cloro-5-(N,N-dimetilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol (750 mg) en éter (15 ml), y enfriar la solución a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió t-butillitio 1,5 N (3,5 ml), y se agitó la mezcla. Después de 20 minutos, se burbujó dióxido de carbono, y se interrumpió el burbujeo después de aproximadamente 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

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

10 [Ejemplo de Referencia 86]

4-(Morfolinometil)tiazol:



15

Se disolvieron 4-metiltiazol (1,98 g), N-bromosuccinimida (3,56 g) y  $\alpha,\alpha'$ -azobisisobutironitrilo (164 mg) en tetracloruro de carbono (200 ml), y la solución se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se retiró la materia insoluble por filtración, se añadió N,N-dimetilformamida (20 ml) al filtrado, y se retiró el tetracloruro de carbono por destilación a presión reducida para obtener una solución de 4-(bromometil)tiazol en N,N-dimetilformamida (aproximadamente 20 ml). Se añadieron de forma sucesiva morfolina (871  $\mu\text{l}$ ), trietilamina (2,79 ml) y N,N-dimetilformamida (10 ml) a esta solución de 4-(bromometil)-tiazol en N,N-dimetilformamida (aproximadamente 10 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadieron al residuo diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se separó una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 1:19) para obtener el compuesto del título (700 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

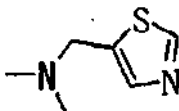
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,45-2,60 (4H, a), 3,65-3,90 (6H, a), 7,21 (1H, s), 8,79 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 185 (M+H) $^+$ .

20

30 [Ejemplo de Referencia 87]

5-[(N,N-Dimetilamino)metil]tiazol:



35

Se preparó una solución de 5-(bromometil)tiazol en N,N-dimetilformamida utilizando 5-metiltiazol (5,00 g), N-bromosuccinimida (8,97 g) y  $\alpha,\alpha'$ -azobisisobutironitrilo (414 mg) de una forma similar al Ejemplo de Referencia 86, y se hicieron reaccionar morfolina (2,20 ml) y trietilamina (7,02 ml) con esta solución para obtener el compuesto del título (1,76 g) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,27 (6H, s), 3,68 (2H, s), 7,70 (1H, s), 8,75 (1H, s).

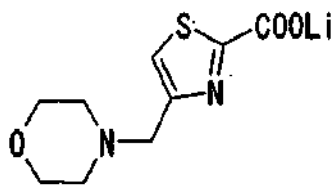
MS (ESI) m/z: 143 (M+H) $^+$ .

40

[Ejemplo de Referencia 88]

45

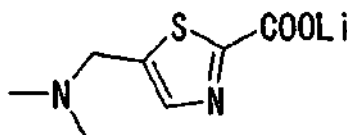
4-(Morfolinometil)tiazol-2-carboxilato de litio:



- 5 Se disolvió 4-(morfolinometil)tiazol (640 mg) en éter dietílico (5 ml) en una atmósfera de argón, y se añadió gota a gota n-butillitio (solución 1,54 N en hexano, 2,50 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos con refrigeración en hielo y se enfrió de nuevo a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después de pasar una corriente de dióxido de carbono en la mezcla de reacción durante 20 minutos, se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (873 mg) en forma de un polvo en bruto de color amarillo.  
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,40 (4H, s a), 3,50-3,70 (6H, m), 7,34 (1H, s).

10 [Ejemplo de Referencia 89]

5-[(N,N-dimetilamino)metil]tiazol-2-carboxilato de litio:

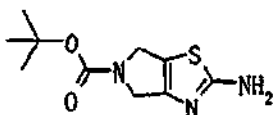


- 15 El compuesto del título (2,34 g) se obtuvo en forma de un polvo de color violeta a partir de 5-[(N,N-dimetilamino)metil]tiazol (1,81 g) de una forma similar al Ejemplo de Referencia 5.  
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,14 (6H, s a), 3,56 (2H, s a), 7,51 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 90]

20

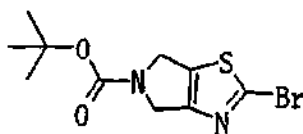
2-Amino-5-terc-butoxicarbonil-4,6-dihidro-5H-pirrol-3,4-d]tiazol:



- 25 Se disolvió 1-terc-butoxicarbonil-3-pirrolidona (1,58 g) en ciclohexano (10 ml), se añadieron monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (8,12 mg) y pirrolidina (607 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas mientras se retiraba el agua con un purgador Dean-Stark. Después de extraer el sobrenadante y concentrarlo a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (5 ml), y se añadió azufre en polvo (274 mg). La mezcla se agitó durante 15 minutos con refrigeración en hielo. Se añadió gota a gota lentamente una solución de cianamida en metanol (2 ml) (377 mg) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se concentró la mezcla de reacción, y se añadieron diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 1:39) para obtener el compuesto del título (248 mg) en forma de un aceite de color amarillo.  
35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,50 (9H, s), 4,34-4,37 (1H, m), 4,40-4,45 (1H, m), 4,49-4,55 (2H, m), 4,99 (2H, m).

[Ejemplo de Referencia 91]

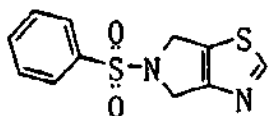
- 40 2-Bromo-5-terc-butoxicarbonil-4,6-dihidro-5H-pirrol-3,4-d]tiazol:



- 5 Se suspendió bromuro de cobre (II) (445 mg) en N,N-dimetilformamida, y se añadió gota a gota nitrito de terc-butilo (256 mg) a temperatura ambiente. Después de añadir una solución de 2-amino-5-terc-butoxicarbonil-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]tiazol (400 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) con refrigeración en hielo, la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción dietil éter y solución salina saturada, y la fase orgánica resultante 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 obtener el compuesto del título (174 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,51 (9H, s), 4,52-4,55 (1H, m), 4,57-4,67 (3H, m).  
MS (FAB) m/z: 305 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 92]

- 15 5-(Bencenosulfonyl)-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]-tiazol:

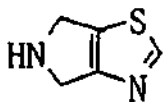


- 20 1) Se disolvieron 4,5-dimetiltiazol (5,00 g), N-bromosuccinimida (15,7 g) y α,α'-azobisisobutironitrilo (362 mg) en dicloroetano (500 ml) a temperatura ambiente, y la solución se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:éter dietílico = 1:4) para obtener 4,5-bis(bromometil)tiazol (5,24 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,64 (2H, s), 4,74 (2H, s), 8,75 (1H, s).
- 25 2) Se disolvieron bencenosulfonamida (638 mg) y 4,5-bis(bromometil)tiazol (1,10 g) en dimetilformamida (10 ml), se añadió hidruro sódico al 60% en aceite (357 mg) de una vez, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron agua y diclorometano para realizar una separación líquida. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:acetato de etilo = 9:1) para obtener el compuesto del título (137 mg) en forma de un polvo incoloro.
- 30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 267 (M+H)<sup>+</sup>.

- 35 [Ejemplo de Referencia 93]

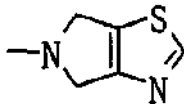
Hidrobromuro de 4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]tiazol:



- 40 Una mezcla de 5-(bencenosulfonyl)-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]tiazol (800 mg), fenol (800 μl) y ácido bromhídrico al 47% (5,00 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua para realizar una separación líquida. La fase acuosa resultante se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, y el polvo incoloro depositado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (521 mg).
- 45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,42 (2H, s a), 4,56 (2H, s a), 9,14 (1H, s).  
MS (FAB) m/z: 127 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 94]

5-Metil-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]tiazol:



5

El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrobromuro de 4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]tiazol y formalina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 12.

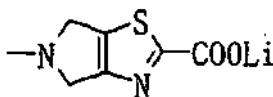
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,67 (3H, s), 3,95-3,99 (2H, m), 4,01-4,05 (2H, m), 8,69 (1H, s).

10 MS (ESI) m/z: 141 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[Ejemplo de Referencia 95]

5-Metil-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-carboxilato de litio:

15



Se disolvió 5-metil-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]tiazol (771 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) en una atmósfera de argón, y la solución se enfrió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota terc-Butillitio (solución 1,54 N en pentano, 3,93 ml) a esta mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora con refrigeración en hielo y se enfrió de nuevo a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Después de pasar una corriente de dióxido de carbono en la mezcla de reacción durante 20 minutos, se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,08 g) en forma de un polvo en bruto de color pardo.

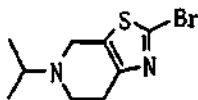
20

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,52 (3H, s), 3,73 (2H, t,  $J = 3,2\text{ Hz}$ ), 3,87 (2H, t,  $J = 3,2\text{ Hz}$ ).

25

[Ejemplo de Referencia 96]

2-Bromo-5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridina:



30

Se suspendió trifluoroacetato de 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (5,00 g) en diclorometano (200 ml), y se añadió a la suspensión trietilamina (4,16 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una solución. Se añadieron ácido acético (2,55 ml) y acetona (17 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (19,1 g) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió una solución acuosa 3 N de hidróxido sódico (200 ml) a la mezcla de reacción para separar una fase orgánica. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1) para obtener el compuesto del título (3,45 g) en forma de un aceite de color amarillo.

35

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,13 (6H, d,  $J = 6,6\text{ Hz}$ ), 2,86 (4H, s), 2,92-3,01 (1H, m), 3,70 (2H, s).

40

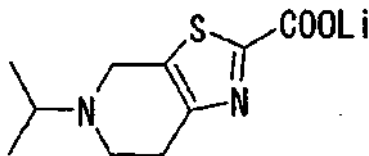
MS (FAB) m/z: 261( $\text{M}^+$ ).

45

[

Ejemplo de Referencia 97]

5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridina-2-carboxilato de litio:



5

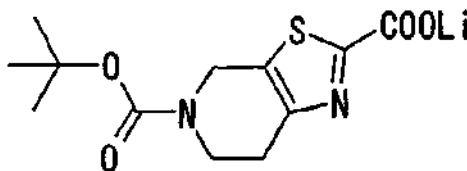
El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-bromo-5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 13.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,90-1,20 (6H, m), 2,60-3,03 (5H, m), 3,58-4,00 (2H, m).

10

[Ejemplo de Referencia 98]

5-terc-Butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio:



15

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-bromo-5-terc-butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 13.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,42 (9H, s), 2,69-2,77 (2H, m), 3,60-3,68 (2H, m), 4,51-4,58 (2H, m).

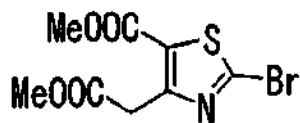
20

MS (FAB) m/z: 285 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 99]

2-Bromo-5-metoxicarboniltiazol-4-acetato de metilo:

25



30

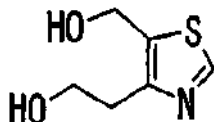
Se añadió cloruro de cobre (II) (26,8 g) a una solución de nitrito de terc-butilo (15,5 g) en acetonitrilo (500 ml) de una vez con refrigeración en hielo. Se añadió gota a gota una solución de 2-amino-5-metoxicarboniltiazol-4-acetato de metilo (Yakugaku Zasshi, 1966, Vol. 86, p. 300) (23,0 g) en acetonitrilo (500 ml) durante 45 minutos, y la mezcla se agitó durante 1 hora con refrigeración en hielo y durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se concentró, se añadieron al residuo ácido clorhídrico al 10% y éter dietílico para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (25,9 g) en forma de un sólido de color amarillo.

35

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,73 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,21 (2H, s).

[Ejemplo de Referencia 100]

4-(2-Hidroxiethyl)-5-hidroximetiltiazol:

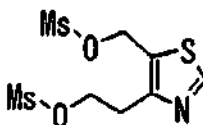


5

Se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-5-metoxicarboniltiazol-4-acetato de metilo (23,4 g) en tetrahidrofurano (500 ml) durante 1 hora a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (9,03 g) en tetrahidrofurano (500 ml) con refrigeración en hielo. Después de agitar durante un periodo de tiempo adicional de 1 hora con refrigeración en hielo, se añadieron de forma sucesiva agua (9 ml), una solución acuosa al 35% de hidróxido sódico (9 ml) y agua (27 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de añadir sulfato de magnesio anhidro a la mezcla de reacción, y agitar la mezcla resultante, la materia insoluble se retiró por filtración con Celita, y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:diclorometano = 7:93) para obtener el compuesto del título (8,64 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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). MS (ESI) m/z: 160 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 101]

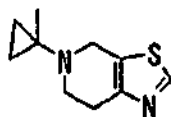
20 4-(2-Metanosulfoniloxietil)-5-(metanosulfoniloximetil)thiazol:



25 Se añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo en diclorometano (12,6 ml) a una solución de 4-(2-hidroxiethyl)-5-(hidroximetil)thiazol (8,64 g) y trietilamina (45,4 ml) disueltos en diclorometano (500 ml) durante 20 minutos a -78 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 15 minutos a -78 °C y 1 hora a 0 °C, se añadió agua para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (13,4 g) en forma de un aceite en bruto de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

[Ejemplo de Referencia 102]

35 5-(1-Metilciclopropil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridina:



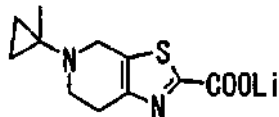
40 Se añadió hidrocloreuro de 1-metilciclopropilamina (J. Org. Chem., 1989, Vol. 54, p. 1815) (1,89 g) a diclorometano (20 ml) conteniendo 4-(2-metano-sulfoniloxietil)-5-metanosulfoniloximetiltiazol (4,46 g) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió de forma adicional hidrocloreuro de 1-metilciclopropilamina (1,89 g), y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y 5 horas a la temperatura de reflujo. Se añadieron a la mezcla de reacción diclorometano y agua para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 1:49) para obtener el compuesto del título (944 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,40-0,50 (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). MS (ESI) m/z: 195 (M+H)<sup>+</sup>.

50



[Ejemplo de Referencia 103]

5-(1-Metilciclopropil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio:



5

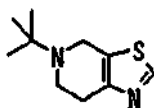
El compuesto del título se obtuvo a partir de 5-(1-metilciclopropil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 5.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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 104]

5-terc-Butil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina:



15

El compuesto del título se obtuvo a partir de 4-(2-metanosulfonyloxiethyl)-5-(metanosulfonyloximetil)thiazol y terc-butilamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 102.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,20 (9H, s), 2,87-2,96 (4H, m), 3,87 (2H, s), 8,59 (1H, s).

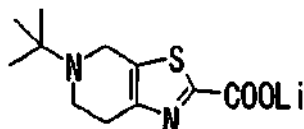
20

MS (ESI) m/z: 197 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 105]

5-terc-Butil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio:

25



El compuesto del título se obtuvo a partir de 5-terc-butil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 5.

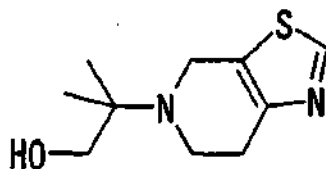
30

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,09 (9H, s a), 2,65 (2H, s a), 2,75-2,85 (2H, m), 3,71 (2H, s a).

[Ejemplo de Referencia 106]

5-(1,1-Dimetil-2-hidroxietil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina:

35



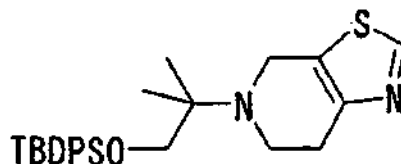
El compuesto del título se obtuvo a partir de 4-(2-metanosulfonyloxiethyl)-5-(metanosulfonyloximetil)thiazol y 2-amino-2-metil-1-propanol de una forma similar al Ejemplo de Referencia 102.

40

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,15 (6H, s), 2,91 (4H, s), 3,45 (2H, s), 3,87 (2H, s), 8,63 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 107]

5-[2-(terc-Butildifenilsililoxi)-1,1-dimetiletil]-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina:



5

Se añadieron terc-butilclorodifenilsilano (1,93 g) e imidazol (994 mg) a una solución de 5-(1,1-dimetil-2-hidroxietil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridina (1,24 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadieron a la mezcla de reacción agua y éter dietílico para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (2,46 g) en forma de un aceite incoloro.

10

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

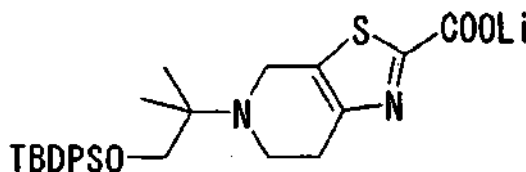
15

MS (ESI) m/z: 451 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 108]

5-[2-(terc-Butildifenilsililoxi)-1,1-dimetiletil]-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio:

20



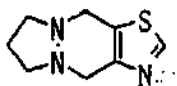
El compuesto del título se obtuvo a partir de 5-[2-(terc-butildifenilsililoxi)-1,1-dimetiletil]-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 5.

25

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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 109]

30 4,5,6,7-Tetrahidro-5,6-trimetiltiazolo[4,5-d]-piridazina:



35

1) Se disolvieron 4,5-dimetiltiazol (5,00 g), N-bromosuccinimida (15,7 g) y α,α'-azobisisobutironitrilo (362 mg) en dicloruro de etileno (500 ml) a temperatura ambiente, y la solución se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:éter dietílico = 1:4) para obtener 4,5-bis(bromometil)tiazol (5,24 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

40

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,64 (2H, s), 4,74 (2H, s), 8,75 (1H, s).

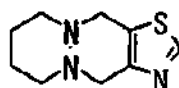
45

2) Se suspendieron 4,5-bis(bromometil)tiazol (1,37 g) e hidrócloruro de 1,2-trimetilhidrazina (documento de Patente W09532965) (732 mg) en etanol (15 ml) con refrigeración en hielo, y se añadió trietilamina (2,82 ml) gota a gota durante 5 minutos. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se retiró por destilación, y se añadieron al residuo diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 3:47) para obtener el compuesto del título (358 mg) en forma de un polvo de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 182 (M+H)<sup>+</sup>.

5 [Ejemplo de Referencia 110]

4,5,6,7-Tetrahidro-5,6-tetrametilentiazolo[4,5-d]-piridazina:



10

El compuesto del título se obtuvo a partir de 4,5-bis(bromometil)thiazol (2,20 g) e hidrocloreto de 1,2-tetrametilhidrazina (documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.726.126) de una forma similar al Ejemplo de Referencia 109.

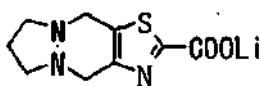
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,77 (4H, s a), 2,20-3,50 (4H, a), 3,92 (4H, s a), 8,65 (1H, s).

15 MS (FAB) m/z: 196 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 111]

4,5,6,7-Tetrahidro-5,6-trimetilentiazolo-[4,5-d]piridazina-2-carboxilato de litio:

20



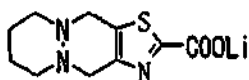
El compuesto del título se obtuvo a partir de 4,5,6,7-tetrahidro-5,6-trimetilentiazolo[4,5-d]piridazina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 5.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,90-2,10 (2H, m), 2,60-3,10 (4H, s a), 3,65-4,00 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 112]

4,5,6,7-Tetrahidro-5,6-tetrametilentiazolo-[4,5-d]piridazina-2-carboxilato de litio:

30

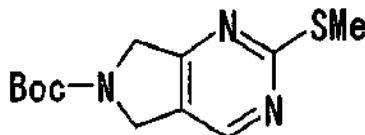


El compuesto del título se obtuvo a partir de 4,5,6,7-tetrahidro-5,6-tetrametilentiazolo[4,5-d]piridazina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 5.

35

[Ejemplo de Referencia 113]

6-(terc-Butoxicarbonil)-5,7-dihidro-2-metilpirrolo-[3,4-d]pirimidina:



40

Se añadió 1-terc-butoxicarbonil-3-pirrolidona (4,57 g) al dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó durante 1 hora a 140 °C. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida. Se añadió hexano al residuo, y el polvo de color amarillo depositado se recogió por filtración. Este polvo se disolvió en etanol (100 ml), y se añadieron a la solución resultante sulfato de metilisotiourea (9,24 g) y etóxido sódico (4,52 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Se añadió solución salina saturada a la mezcla de reacción para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:diclorometano = 1:99) para obtener el compuesto

45

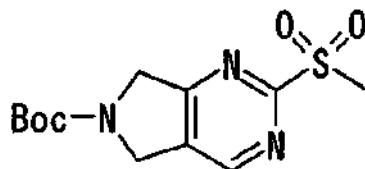
del título (1,10 g) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 268 (M+H)<sup>+</sup>.

5 [Ejemplo de Referencia 114]

6-(terc-Butoxicarbonil)-5,7-dihidro-2-metilsulfonilpirrolo[3,4-d]pirimidina:



10

Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (1,99 g) a una solución de 6-(terc-butoxicarbonil)-5,7-dihidro-2-metiltiropirrolo[3,4-d]-pirimidina (1,08 g) en diclorometano (20 ml) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó durante 5 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de sulfito sódico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y diclorometano para separar una fase orgánica. A continuación se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadió hexano al residuo, y el polvo depositado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (1,09 g) en forma de un polvo incoloro.

15

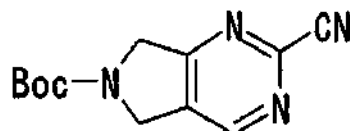
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,53 (9H, s), 3,36 (3H, m), 4,77-4,90 (4H, m), 8,77 (1/2H, s), 8,81 (1/2H, s).

MS (FAB) m/z: 300 (M+H)<sup>+</sup>.

20

[Ejemplo de Referencia 115]

6-(terc-Butoxicarbonil)-2-ciano-5,7-dihidropirrolo-[3,4-d]pirimidina:



25

Se añadió cianuro de tetrabutilamonio (1,04 g) a una solución de 6-(terc-butoxicarbonil)-5,7-dihidro-2-metilsulfonilpirrolo[3,4-d]pirimidina (1,05 g) en diclorometano (30 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió hidróxido sódico 1 N a la mezcla de reacción para separar una fase orgánica, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:acetona = 20:1) para obtener el compuesto del título (776 mg) en forma de un polvo incoloro.

30

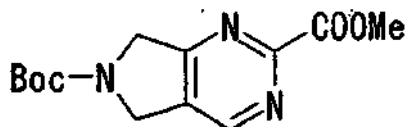
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,52 (9H, s), 4,70-4,85 (4H, m), 8,68-8,77 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 247 (M+H)<sup>+</sup>.

35

[Ejemplo de Referencia 116]

6-(terc-Butoxicarbonil)-5,7-dihidro-2-metoxycarbonilpirrolo[3,4-d]pirimidina:



40

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 ml) a una solución de 6-(terc-butoxicarbonil)-2-ciano-5,7-dihidropirrolo[3,4-d]pirimidina (776 mg) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de dejar que se enfriara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (10 ml). Se añadieron a la solución trietilamina (2,20 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,37 g) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo diclorometano y solución salina saturada para separar una fase orgánica, y la fase orgánica se

45

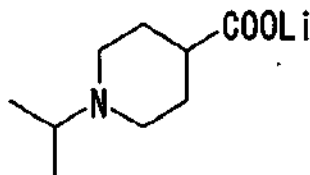
secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 3:97) para obtener el compuesto del título (317 mg) en forma de un polvo incoloro.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,53 (9H, s), 4,09 (3H, s), 4,75-4,85 (4H, m), 8,81 (1/2H, s), 8,85 (1/2H, s).

5 MS (FAB) m/z: 280 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[Ejemplo de Referencia 117]

10 1 -isopropilpiperidina-4-carboxilato de litio:

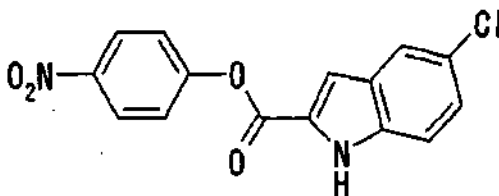


Se disolvió 1-isopropilpiperidina-4-carboxilato de etilo (Farmaco., 1993, Vol. 48, p. 1439) (3,43 g) en tetrahidrofurano (60 ml), y se añadieron agua (15 ml) e hidróxido de litio (421 mg) a temperatura ambiente para agitar la mezcla durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,05 g) en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,05 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,65-1,78 (2H, m), 1,83-1,94 (2H, m), 2,07 (1H, tt, J = 11,4, 3,9 Hz), 2,20 (2H, dt, J = 2,7, 11,6 Hz), 2,60-2,72 (1H, m), 2,84-2,95 (2H, m).

20 [Ejemplo de Referencia 118]

5-Cloroindol-2-carboxilato de p-nitrofenilo:



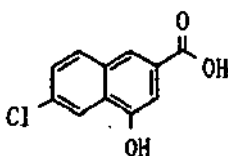
25 Después de suspender ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (20 g) en diclorometano (1500 ml), y añadir N,N-dimetilformamida (2 ml), se añadió gota a gota cloruro de tionilo (11 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó durante una noche a reflujo y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (1000 ml), y se añadió trietilamina (84,7 ml) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo acetato de etilo y ácido clorhídrico 0,2 N para separar una fase orgánica. La fase orgánica se lavó de forma sucesiva con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (29,9 g) en forma de un sólido de color pardo pálido.

35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

MS (FD) m/z: 316 ( $\text{M}^+$ ).

[Ejemplo de Referencia 119]

40 Ácido 6-cloro-4-hidroxinaftaleno-2-carboxílico:



45

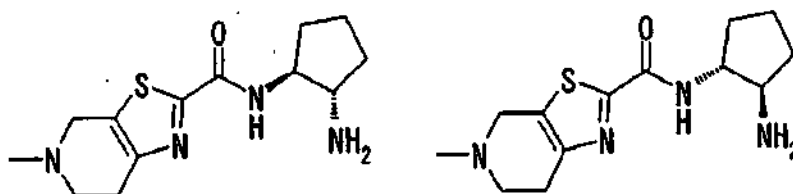
Se disolvió 6-cloro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilnaftaleno (J. Chem. Research (S), 1995, p. 638) (473 mg) en etanol (10 ml), y se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (4,0 ml) para agitar la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de esto, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 60 °C y 6 horas a 70 °C, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y acetato de etilo para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (442 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,43 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 8,07-8,09 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 2,2 Hz), 10,69 (1H, s), 12,99 (1H, s a).

MS (ESI) m/z: 223 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo preparativo 120] (INVENCION)

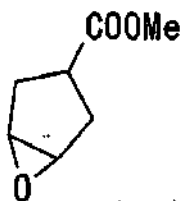
Aislamiento de las sustancias ópticamente activas de (±)-trans-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:



Se disolvió (+)-trans-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (1,83 g) en 2-propanol (15 ml), y la solución se purificó por HPLC. Como columna, se utilizó CHIRALPAK AD para realizar la elución a un caudal de 6 ml/min usando un disolvente de hexano:2-propanol:dietilamina = 75:25:0,5. Se recogieron de forma separada las fracciones eluidas después de 32 minutos y 45 minutos para obtener la forma (1S,2S) (675 mg) en forma de un aceite de color naranja y la forma (1R,2R) (673 mg) en forma de un aceite de color pardo.

[Ejemplo de Referencia 121]

1,2-Epoxi-4-metoxicarbonilciclopentano:



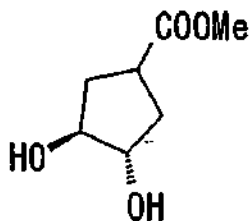
Se disolvió ácido 3-ciclopentenocarboxílico (J. Org. Chem., 1984, Vol. 49, p. 928) (2,42 g) en metanol (8 ml) y 2,2-dimetoxipropano (32 ml), y se añadió gota a gota cloruro de trimetilsililo (253 μl) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 6,5 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), a lo que se añadió ácido m-cloroperbenzoico (70%, 4,93 g) con refrigeración en hielo.

Después de calentar la mezcla a temperatura ambiente y de agitar durante 5 horas, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para separar una fase orgánica. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. La fase orgánica 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 obtener el compuesto del título (1,59 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,86-1,92 (2H, m), 2,32-2,38 (2H, m), 2,61-2,70 (1H, m), 3,53 (2H, s), 3,68 (3H, s).

[Ejemplo de Referencia 122]

(1R\*,2R\*)-1,2-Dihidroxi-4-metoxicarbonilciclopentano:

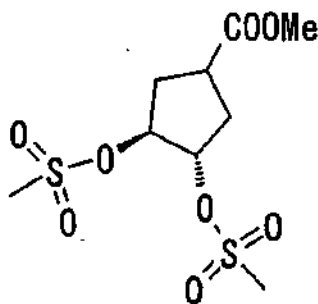


5 Se disolvió 1,2-epoxi-4-metoxicarbonilciclopentano (37,7 g) en un disolvente mixto compuesto por tetrahidrofurano (500 ml) y agua (500 ml), y se añadió gota a gota ácido sulfúrico (13,3 ml) con refrigeración en hielo para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción carbonato sódico e hidrogenocarbonato sódico para hacer la mezcla neutral o débilmente alcalina, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano y acetato de etilo, se retiró la materia insoluble por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (35,5 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,81-1,93 (2H, m), 2,20-2,37 (2H, m), 2,84 (1H, s a), 2,99-3,07 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,97-4,01 (1H, s), 4,08-4,12 (1H, m), 4,56 (1H, s a).

[Ejemplo de Referencia 123]

15 (1R\*,2R\*)-1,2-Bis(metanosulfonilo)-4-metoxicarbonilciclopentano:



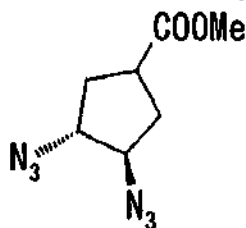
20 Se disolvió (1R\*,2R\*)-1,2-dihidroxi-4-metoxicarbonilciclopentano (700 mg) en diclorometano (10 ml), y se añadió trietilamina (3,63 ml). Después de purgar con argón, la mezcla se enfrió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,01 ml). Después de calentar la mezcla a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y agitar durante 2 horas, se añadió agua para realizar una separación líquida. Se separó una fase orgánica y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (521 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,21-2,29 (2H, m), 2,42-2,63 (2H, m), 3,02-3,14 (7H, m), 3,72 (3H, s), 5,07-4,11 (1H, m), 5,13-5,17 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 317 (M+H) $^+$ .

30 [Ejemplo de Referencia 124]

(1R\*,2R\*)-1,2-Diazido-4-metoxicarbonilciclopentano:



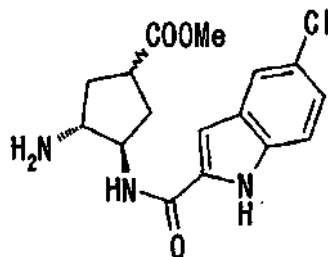
35 Se disolvió (1R\*,2R\*)-1,2-bis(metanosulfonilo)-4-metoxicarbonilciclopentano (27,3 g) en N,N-dimetilformamida (200 ml), y se añadió azida sódica (33,7 g) para agitar la mezcla a  $75\text{ }^\circ\text{C}$  durante 16 horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con éter. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada y a continuación se secó

sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (11,53 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,92-2,02 (2H, m), 2,34-2,43 (2H, m), 2,96-3,04 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,75-3,80 (1H, m), 3,85-3,90 (1H, m).

[Ejemplo de Referencia 125]

(1R\*,2R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-metoxicarbonil-1,2-ciclopentanodiamina (mezcla de estereoisómeros):



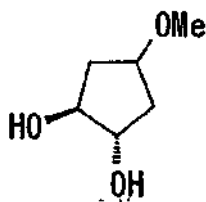
Se disolvió trans-1,2-diazido-4-metoxicarbonilciclopentano (10,6 g) en tetrahidrofurano (200 ml), y se añadieron paladio al 10% sobre carbono (3 g) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 13 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió gota a gota una solución de 5-cloroindol-2-carboxilato de p-nitrofenilo (13,6 g) en N,N-dimetilformamida (100 ml) al residuo con refrigeración en hielo. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C y a continuación 11 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción para realizar una extracción con diclorometano. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano: metanol = 19:1 → 9:1) para obtener el compuesto del título (4,22 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,51-1,81 (2H, m), 2,05-2,34 (2H, m), 2,93-3,04 (1H, m), 3,15-3,22 (1H, m), 3,62, 3,63 (3H, cada uno s), 3,87-3,94 (1H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,37-8,42 (1H, m), 11,74 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 336 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 126]

(1R\*,2R\*)-1,2-Dihidroxi-4-metoxiciclopentano:



Se añadió hidruro sódico al 60% (800 mg) en porciones a una solución de 3-ciclopenten-1-ol (1,68 g) y yoduro de metilo (1,25 ml) disueltos en tetrahidrofurano (20 ml) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de agua y éter dietílico para separar una fase orgánica, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida refrigerando con hielo para obtener 4-metoxi-1-ciclopenteno en bruto.

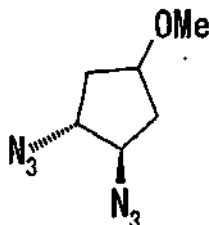
Se añadieron ácido fórmico al 88% (90 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (3,17 ml) al 4-metoxi-1-ciclopenteno obtenido anteriormente, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo una solución acuosa al 35% de hidróxido sódico para alcalinizar la mezcla de reacción, seguido de agitación a 50 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo para secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 5:95) para obtener el compuesto del título (1,21 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).



[Ejemplo de Referencia 127]

(1R\*,2R\*)-1,2-Diazido-4-metoxiciclopentano:



5

Se disolvieron (1R\*,2R\*)-1,2-dihidroxi-4-metoxiciclopentano (1,21 g) y trietilamina (7,66 ml) en diclorometano (20 ml), y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,13 ml) durante 20 minutos a -78 °C. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se calentó a 0 °C y se agitó durante 80 minutos para obtener (1R\*,2R\*)-1,2-bis(metanosulfonilo)-4-metoxiciclopentano en bruto. Este producto se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml), y se añadió azida sódica (3,57 g). La mezcla se agitó a 65 °C durante 22 horas. Se añadió de forma adicional azida sódica (3,57 g) para agitar la mezcla a 70 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y se añadieron agua y éter dietílico para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (584 mg) en forma de un líquido incoloro.

10

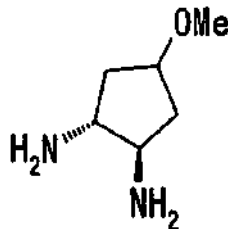
15

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

[Ejemplo de Referencia 128]

20

Hidrocloreto de (1R\*,2R\*)-4-Metoxiciclopentano-1,2-diamina:



25

Se disolvió (1R\*,2R\*)-1,2-diazido-4-metoxiciclopentano (584 mg) en etanol, y se añadió paladio al 10% sobre carbono (321 mg) para realizar una hidrogenación a temperatura normal y a presión normal durante 2 días. Después de retirar el catalizador por filtración, la mezcla de reacción se concentró, y se añadieron al residuo una solución 1 N de ácido clorhídrico en etanol y acetato de etilo. La mezcla se concentró para obtener el compuesto del título (488 mg).

30

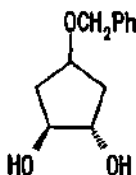
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,72-1,83 (1H, m), 1,91-2,03 (1H, m), 2,07-2,18 (1H, m), 2,37-2,50 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,55-3,75 (2H, a), 3,85-3,95 (1H, m), 8,60-8,90 (6H, a).

MS (ESI) m/z: 261 (2M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 129]

35

trans-4-Benciloxi-1,2-dihidroxyciclopentano:



40

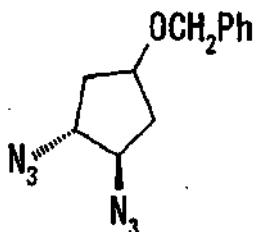
El compuesto del título se obtuvo por bencilación de 3-ciclopenten-1-ol con bromuro de bencilo y a continuación por tratamiento del producto con ácido fórmico-peróxido de hidrógeno de una forma similar al Ejemplo de Referencia 126.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,62 (1H, s a), 1,75-1,95 (2H, m), 2,21 (1H, d.t, J = 14,2 y 5,9 Hz), 2,33 (1H, d.d, J = 14,7 y 6,9 Hz), 2,57 (1H, s a), 3,96 (1H, s), 4,15 (1H, s), 4,30 (1H, s), 4,48 (2H, s), 7,20-7,40 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 130]

5

trans-4-Benciloxi-1,2-diazidociclopentano:



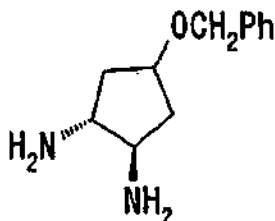
10 El compuesto del título se obtuvo a partir de trans-4-benciloxi-1,2-dihydroxyciclopentano de una forma similar al Ejemplo de Referencia 127.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,75-1,90 (2H, m), 2,15-2,30 (1H, m), 2,35-2,50 (1H, m), 3,67 (1H, d.d, J = 14,9 y 6,8 Hz), 3,96 (1H, d.d, J = 15,2 y 6,8 Hz), 4,00-4,10 (1H, m), 4,44 (1H, d.d, J = 11,8 Hz), 4,48 (1H, d.d, J = 11,8 Hz), 7,20-7,40 (5H, m).

15

[Ejemplo de Referencia 131]

trans-4-Benciloxi-1,2-ciclopentanodiamina:



20

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (2,0 g) en tetrahydrofurano (50 ml), y se añadió gota a gota una solución (30 ml) de trans-1,2-diazido-4-benciloxiciclopentano (6,74 g) en tetrahydrofurano durante 70 minutos en una atmósfera de argón. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió con hielo, y se añadieron lentamente agua (2 ml), una solución acuosa al 15% de hidróxido sódico (2 ml) y agua (3 ml) gota a gota. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, la materia insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (5,37 g) en forma de un aceite en bruto de color amarillo pálido.

25

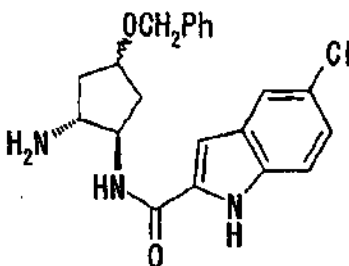
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20-1,80 (6H, m), 2,18 (1H, d.d, J = 13,9 y 7,1 Hz), 2,41 (1H, d.t, J = 13,5 y 7,1 Hz), 2,71 (1H, c, J = 7,6 Hz), 3,04 (1H, c, J = 7,6 Hz), 3,95-4,05 (1H, m), 4,45 (2H, s), 7,20-7,40 (5H, m).

30

MS (ESI) m/z: 207 (M+H) $^+$ .

[Ejemplo de Referencia 132]

35 Mezcla de (1R\*,2R\*,4R\*)-4-benciloxi-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina y (1R\*,2R\*,4S\*)-4-benciloxi-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:



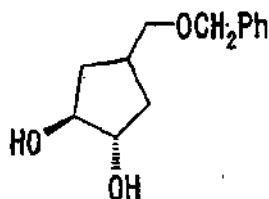
El compuesto del título se obtuvo a partir de ( $\pm$ )-trans-4-benciloxi-1,2-ciclopentanodiamina y ácido 5-cloroindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo de Referencia 30.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,60-2,20 (4H, m), 3,30-3,60 (3H, m), 3,95-4,45 (2H, m), 4,43, 4,45 (2H en total, cada uno s), 7,10-7,50 (8H, m), 7,68, 7,70 (1H en total, cada uno s), 8,67, 8,69 (1H en total, d, J = 8,3 Hz), 11,87 (1H, s a).

5 MS (ESI) m/z: 384 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[Ejemplo de Referencia 133]

10 (1R\*,2R\*)-4-Benciloximetil-1,2-ciclopentanodiol:



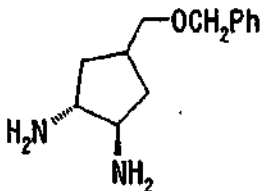
15 El compuesto del título se obtuvo por bencilación de (1R\*,2R\*)-4-hidroximetil-1-ciclopenteno (J. Heterocicl. Chem., 1989, Vol. 26, p. 451) con bromuro de bencilo y a continuación por reacción del producto con ácido fórmico- peróxido de hidrógeno de una forma similar al Ejemplo de Referencia 126.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

MS (FAB) m/z: 223 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

20 [Ejemplo de Referencia 134]

(1R\*,2R\*)-4-Benciloximetil-1,2-ciclopentanodiamina:

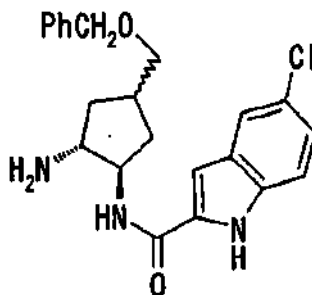


25

Se obtuvo (1R\*,2R\*)-4-benciloximetil-1,2-diazidociclopentano a partir de (1R\*,2R\*)-4-benciloximetil-1,2-ciclopentanodiol de una forma similar al Ejemplo de Referencia 127. El compuesto del título se obtuvo de una forma similar al Ejemplo de Referencia 128 sin la purificación de este producto.

30 [Ejemplo de Referencia 135]

(1R\*,2R\*)-4-Benciloximetil-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:



35

El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2R\*)-4-benciloximetil-1,2-ciclopentanodiamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 125.

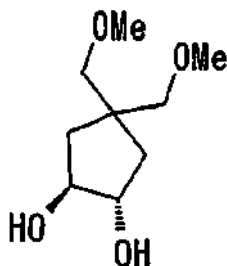
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,07-1,15 (0,5H, m), 1,26-1,35 (0,5H, m), 1,47-1,55 (0,5H, m), 1,61-1,79 (1H, m), 1,83-1,92 (0,5H, m), 1,99-2,10 (0,5H, m), 2,12-2,20 (0,5H, m), 2,27-2,40 (1H, m), 3,10-3,20 (1H, m), 3,33-3,39 (2H, m), 3,81-

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).

MS (FAB) m/z: 398 (M+H)<sup>+</sup>.

5 [Ejemplo de Referencia 136]

(±)-trans-4,4-Bis(metoximetil)-1,2-dihidroxiciclopentano:



10

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1,1-bis(hidroximetil)-3-ciclopenteno (J. Med., Chem., 1991, Vol. 34, p. 3316) de una forma similar al Ejemplo de Referencia 126.

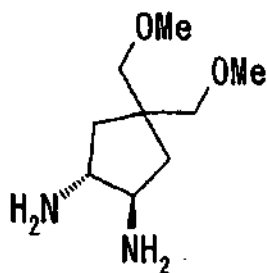
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,57 (2H, d, J = 14,7 Hz), 2,16 (2H, dd, J = 14,7, 4,9 Hz), 3,23 (4H, s), 3,40 (6H, s), 3,90-3,98 (1H, m).

15 MS (FAB) m/z: 191 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 137]

(±)-trans-4,4-Bis(metoximetil)-1,2-ciclopentanodiamina:

20



Se obtuvo (±)-trans-4,4-bis(metoximetil)-1,2-diazidociclopentano a partir de (±)-trans-4,4-bis(metoximetil)-1,2-dihidroxiciclopentano de una forma similar al Ejemplo de Referencia 127. El compuesto del título se obtuvo de una forma similar al Ejemplo de Referencia 128 sin la purificación de este producto.

25

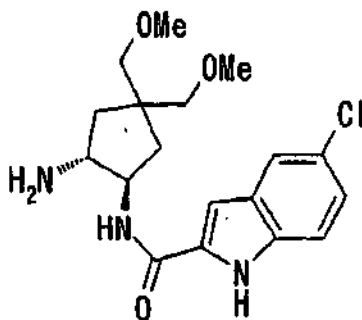
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,19-1,25 (2H, m), 1,89 (2H, dd, J = 13,2, 6,6 Hz), 2,70-2,77 (2H, m), 3,20 (4H, s), 3,33 (6H, s).

MS (FAB) m/z: 189 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 138]

30

(±)-trans-4,4-Bis(metoximetil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:



35

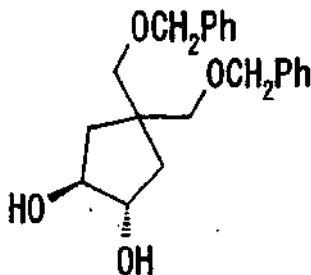
El compuesto del título se obtuvo a partir de (±)-trans-4,4-bis(metoximetil)-1,2-ciclopentanodiamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 125.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,42 (1H, dd, J = 14,0, 3,5 Hz), 1,58 (1H, dd, J = 14,0, 3,5 Hz), 2,05 (1H, dd, J = 14,0, 6,9 Hz), 3,31 (1H, dd, J = 14,0, 6,9 Hz), 3,25-3,55 (11H, m), 4,16-4,23 (1H, m), 6,69 (1H, s), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 1,7 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 7,6 Hz).

MS (FAB) m/z: 366 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 139]

10 (±)-trans-4,4-Bis(benciloximetil)-1,2-ciclopentanodiol:



15 El compuesto del título se obtuvo por bencilación de 1,1-bis(hidroximetil)-3-ciclopenteno (J. Med., Chem., 1991, Vol. 34, p. 3316) con bromuro de bencilo y a continuación por tratamiento del producto con ácido fórmico-peróxido de hidrógeno de una forma similar al Ejemplo de Referencia 126.

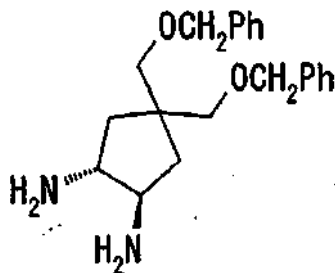
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,58-1,65 (2H, m), 2,21 (2H, dd, J = 14,5, 4,9 Hz), 3,27-3,34 (4H, m), 3,93 (2H, dd, J = 7,5, 4,9 Hz), 4,55 (4H, s), 7,27-7,39 (10H, m).

MS (FAB) m/z: 343 (M+H)<sup>+</sup>.

20

[Ejemplo de Referencia 140]

(±)-trans-4,4-Bis(benciloximetil)-1,2-ciclopentanodiamina:



25

Se obtuvo (±)-trans-4,4-bis(benciloximetil)-1,2-diazidociclopentano a partir de (±)-trans-4,4-bis(benciloximetil)-1,2-ciclopentanodiol de una forma similar al Ejemplo de Referencia 127. El compuesto del título se obtuvo una forma similar al Ejemplo de Referencia 128.

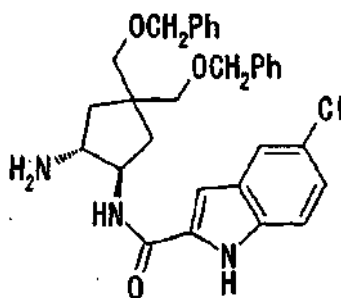
30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,20-1,28 (2H, m), 1,96 (2H, dd, J = 13,2, 6,6 Hz), 2,69-2,78 (2H, m), 3,32 (4H, s), 4,50 (4H, s), 7,27-7,38 (10H, m).

MS (FAB) m/z: 341 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 141]

35

(±)-trans-4,4-Bis(benciloximetil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:

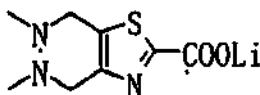


El compuesto del título se obtuvo a partir de (±)-trans-4,4-bis(benciloximetil)-1,2-ciclopentanodiamina y ácido 5-cloroindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo de Referencia 30.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,33-1,41 (1H, m), 1,45-1,54 (1H, m), 1,86-2,00 (2H, m), 3,15-3,23 (1H, m), 3,26-3,38 (4H, m), 3,98-4,07 (1H, m), 4,51 (2H, d, J = 4,2 Hz), 7,14 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,25-7,39 (11H, m), 7,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,41 (1H, d, J = 7,5 Hz).  
MS (FAB) m/z: 518 (M+H)<sup>+</sup>.

10 [Ejemplo de Referencia 142]

5,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-d]-piridazina-2-carboxilato de litio:



15

1) Después de sintetizar 4,5-bis(bromometil)tiazol (600 mg) en la etapa 1) del Ejemplo de Referencia 109 se disolvió en etanol (20 ml), y se añadió hidrocloreto de 1,2-dimetilhidrazina (294 mg) con refrigeración en hielo, se añadió trietilamina (1,23 ml) de una vez, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y 30 minutos a 50 °C. El disolvente se retiró por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 1:19) para obtener 5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-d]-piridazina (90 mg) en forma de un aceite incoloro.

20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,43 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,92 (2H, s), 4,06 (2H, s a), 8,68 (1H, s).  
MS (FAB) m/z: 170 (M+H)<sup>+</sup>.

25

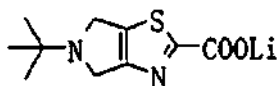
2) El compuesto del título se obtuvo a partir de 5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-d]piridazina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 5.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,28 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,66 (2H, s a), 3,88 (2H, s a).

[Ejemplo de Referencia 143]

30

5-terc-Butil-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]-tiazol-2-carboxilato de litio:



35

1) Se disolvió 4,5-bis(bromometil)tiazol (1,50 g) sintetizado en la etapa 1) del Ejemplo de Referencia 109 en dioxano (30 ml), y se añadió a la solución gota a gota una solución (10 ml) de terc-butilamina (2,03 ml) en dioxano durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró, y se añadieron al residuo diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 1:19) para obtener 5-terc-butil-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]tiazol (407 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

40

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,19 (9H, s), 4,05-4,07 (2H, m), 4,10-4,14 (2H, s a), 8,68 (1H, s).  
MS (ESI) m/z: 183 (M+H)<sup>+</sup>.

45

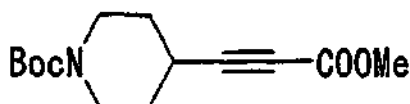
2) El producto formado anteriormente (407 mg) se disolvió en éter dietílico (3 ml), y se añadió gota a gota n-butillitio (solución 1,53 N en hexano, 1,60 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón para agitar la mezcla durante

30 minutos con refrigeración en hielo. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 °C. Después de pasar una corriente de dióxido de carbono en la mezcla de reacción durante 20 minutos, se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (580 mg) en forma de un polvo en bruto de color pardo.

5

[Ejemplo de Referencia 144]

1-(terc-Butoxicarbonil)-4-(metoxicarboniletinil)-piperidina:



10

Se añadió gota a gota n-butilitio (solución 1,57 N en hexano, 3,11 ml) a una solución de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(2,2-dibromovinil)piperidina (documento de Patente WO9806720) (900 mg) disuelta en tetrahidrofurano (16 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió clorocarbonato de metilo (377 µl) a la mezcla de para calentar la mezcla a temperatura ambiente en 1 hora. Se añadieron a la mezcla de reacción dietil éter (30 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (634 mg) en forma de un aceite transparente incoloro.

15

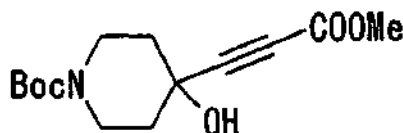
20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 1,58-1,70 (2H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 2,68-2,76 (1H, m), 3,14-3,23 (2H, m), 3,67-3,77 (2H, m), 3,77 (3H, s).  
MS (ESI) m/z: 268 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 145]

25

1-(terc-Butoxicarbonil)-4-hidroxi-4-(metoxicarboniletinil)piperidina:



30

Se añadió gota a gota n-butilitio (solución 1,57 N en hexano, 6,4 ml) a una solución de propionato de metilo (893 µl) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78 °C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió una solución de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidona (2,0 g) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se calentó de forma gradual a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadieron a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (1,78 g) en forma de una sustancia de tipo carameloso de color amarillo pálido.

35

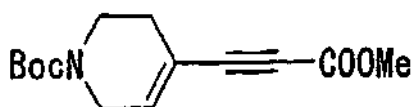
40

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (9H, s), 1,72-1,82 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,39 (1H, s), 3,30-3,38 (2H, m), 3,67-3,77 (2H, m), 3,79 (3H, s).  
MS (ESI) m/z: 284 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 146]

45

1-(terc-Butoxicarbonil)-4-(metoxicarboniletinil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina:



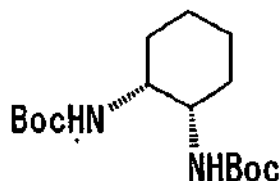
Se añadieron gota a gota piridina (1,12 ml) y anhídrido trifluorometanosulfónico (875 µl) a una solución de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-4-(metoxicarboniletinil)piperidina (490 mg) en diclorometano (15 ml) a -78 °C. Después de

calentar la mezcla a temperatura ambiente en 1 hora, se añadieron a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y diclorometano (10 ml) para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1 → 2:1) para obtener el

5 compuesto del título (249 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48 (9H, s), 2,26-2,33 (2H, m), 3,51 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,79 (3H, s), 4,00-4,05 (2H, m), 6,36 (1H, s a).

[Ejemplo de Referencia 147]

10 cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-Bis(terc-butoxicarbonil)-1,2-ciclohexanodiamina:

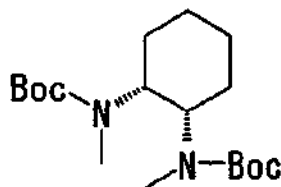


15 Se disolvió cis-1,2-ciclohexanodiamina (4,79 ml) en diclorometano (200 ml), y se añadieron carbonato de di-terc-butilo (18,3 g) una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (100 ml) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó una fase orgánica, se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (17,2 g) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,40-1,71 (26H, m), 3,79 (2H, s a), 4,84-4,86 (2H, m).  
 MS (ESI) m/z: 315 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 148]

25 cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-Bis(terc-butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina:

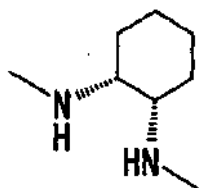


30 Se enfrió N,N-dimetilformamida (20 ml) a 0 °C, y se añadió hidruro sódico al 60% (800 mg). Se añadió cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(terc-butoxicarbonil)-1,2-ciclohexanodiamina (3,14 g) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura y a continuación 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para realizar una extracción con hexano. El extracto resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,16 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43-1,83 (26H, m), 2,89 (6H, s a), 4,35 (2H, s a).  
 MS (ESI) m/z: 343 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 149]

40 Hidrocloruro de cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina:



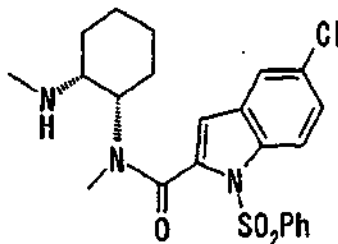


Se disolvió *cis*-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(terc-butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (2,15 g) en una solución saturada de ácido clorhídrico en etanol, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo, y los sólidos se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (1,19 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 5 RMN <sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,40-1,41 (2H, m), 1, 71-1,92 (6H, m), 2,65 (6H, s), 3,61 (2H, s a).  
MS (ESI) m/z: 143 (M+H)<sup>+</sup>.

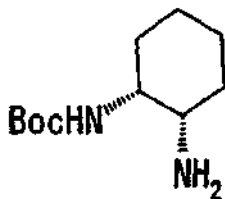
[Ejemplo de Referencia 150]

- 10 *cis*-N<sup>1</sup>-[(1-Bencenosulfonil-5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina:



- 15 Se disolvió ácido 1-bencenosulfonil-5-cloroindol-2-carboxílico (890 mg) en cloroformo (20 ml), y se añadieron cloruro de tionilo (2 ml) y N,N-dimetilformamida (una gota) para agitar la mezcla a 65 °C durante 45 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadieron al residuo diclorometano (10 ml) y piridina (10 ml). Se añadió a la mezcla de reacción una solución (10 ml) de hidrócloruro de *cis*-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (855 mg) en una solución mixta 1:1 (10 ml) de diclorometano y piridina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 55 °C durante un periodo adicional de 4 horas, y se añadió agua para separar una fase orgánica. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (738 mg) en forma de un sólido de color ocre.
- 20 MS (ESI) m/z: 460 (M+H)<sup>+</sup>.
- 25 [Ejemplo de Referencia 151]

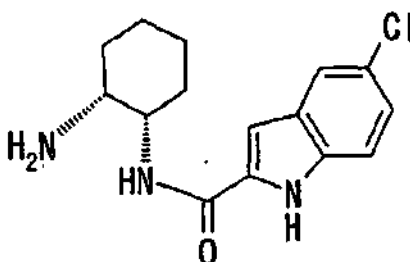
(1R,2S)-N<sup>1</sup>-terc-Butoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina:



- 30 El compuesto del título se sintetizó a partir de (1R,2S)-2-amino-1-ciclohexanol (J. Org. Chem., 1985, Vol. 50, p. 4154) de una forma similar a los Ejemplos de Referencia 44 a 47.
- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,00-1,70 (8H, m), 1,45 (9H, s), 2,95-3,05 (1H, m), 3,60 (1H, s a), 5,00 (1H, s a).  
MS (FAB) m/z: 215 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 152]

- 40 Hidrocloruro de (1S,2R)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



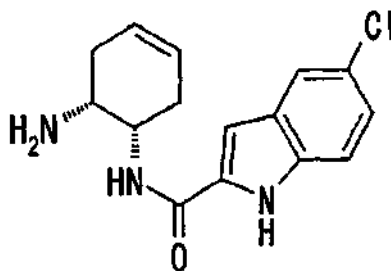
Se obtuvo (1R,2S)-N¹-(terc-butoxicarbonil)-N²-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina a partir de (1R,2S)-N¹-(terc-butoxicarbonil)-1,2-ciclohexanodiamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 52, y a continuación

5 se realizó la desprotección con una solución saturada de ácido clorhídrico en etanol de una forma similar al Ejemplo de Referencia 54 para obtener el compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,30-1,50 (2H, m), 1,55-1,95 (6H, m), 3,02 (1H, s a), 3,90-3,97 (1H, s a), 7,15-7,19 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,1 Hz).

10 [Ejemplo de Referencia 153]

(±)-cis-N¹-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-ciclohexeno-1,2-diamina:



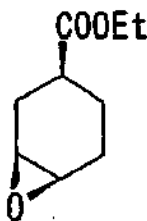
15 El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreuro de cis-4-ciclohexeno-1,2-diamina (documento de Patente EP 154788) y ácido 5-cloroindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo de Referencia 30.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,93 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,91 (dt, 1H, J = 5,6, 10,3 Hz), 3,82 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 8,6 Hz).

20

[Ejemplo de Referencia 154]

(1R\*,3R\*,4S\*)-3,4-Epoxiciclohexano-1-carboxilato de etilo:



25

Se disolvió (1R\*,4R\*,5R\*)-4-yodo-6-oxabicyclo[3,2,1]octan-7-ona (J. Org. Chem., 1996, Vol. 61, p. 8687) (14,3 g) en etanol (130 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (34,5 ml) con refrigeración en hielo, y a continuación se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 7 horas. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, y añadir agua al residuo para realizar una extracción con diclorometano, el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 83:17) para obtener el compuesto del título (6,54 g) en forma de un aceite incoloro.

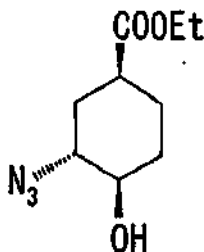
30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

35

[Ejemplo de Referencia 155]

(1R\*,3S\*,4S\*)-3-azido-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de etilo:



5

Se disolvió (1R,3R\*,4S\*)-3,4-epoxiciclohexano-1-carboxilato de etilo (13,6 g) en N,N-dimetilformamida (100 ml), se añadieron de forma sucesiva cloruro de amonio (6,45 g) y azida sódica (7,8 g) a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla se agitó a 75 °C durante 12 horas. El disolvente se concentró a aproximadamente 1/3, y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo para realizar una agitación durante 3 minutos. La fase orgánica resultante se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (15,8 g) en forma de un aceite incoloro.

10

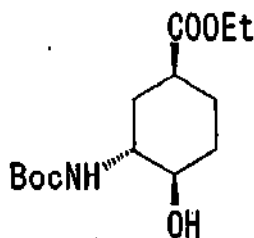
15

RMN <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>) 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 156]

(1R\*,3S\*,4S\*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de etilo:

20



Se disolvieron (1R\*,3S\*,4S\*)-3-azido-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de etilo (100 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (133 mg) en acetato de etilo (12 ml) y se añadió una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de retirar la materia insoluble por filtración, el disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (145 mg) en forma de un sólido incoloro.

25

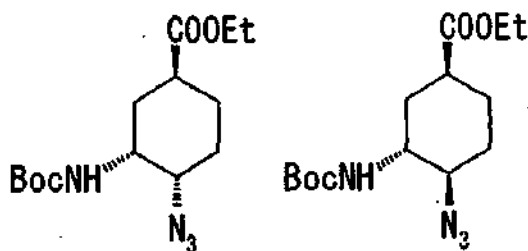
30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

[Ejemplo de Referencia 157]

(1R\*,3S\*,4R\*)-4-azido-3-(terc-butoxicarbonilamino)-ciclohexano-1-carboxilato de etilo y (1R\*,3S\*,4S\*)-4-azido-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxilato de etilo:

35



- Después de disolver (1R\*,3S\*,4S\*)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de etilo (16 g) y trietilamina (38 ml) en diclorometano (150 ml), y enfriar la solución a -78 °C, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (13 ml) a la misma temperatura. Después de agitar durante 15 minutos a la misma temperatura, la mezcla se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 minutos y a continuación 2 horas a temperatura ambiente. Después de añadir ácido clorhídrico 0,1 N, y diluir la mezcla con diclorometano, se separó la fase orgánica resultante, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener (1R\*,3S\*,4S\*)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-metanosulfoniloxi-ciclohexano-1-carboxilato de etilo en bruto.
- El producto obtenido anteriormente se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 ml), y se añadió azida sódica (18 g) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 12 horas. El disolvente se concentró a aproximadamente 1/3, y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo para realizar una agitación durante 3 minutos. Se separó la fase orgánica resultante, se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener los compuestos del título [forma (1R\*,3S\*,4R\*) (6,74 g) y forma (1R\*,3S\*,4S\*) (1,32 g)] en forma de unos sólidos incoloros.

Forma (1R\*,3S\*,4R\*):

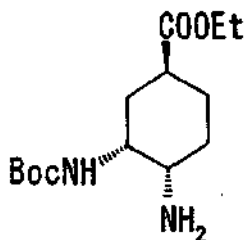
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45 (9H, s), 1,38-2,33 (6H, m), 2,57-2,68 (1H, m), 3,77-4,20 (4H, m), 4,63 (1H, s a).

Forma (1R\*,3S\*,4S\*):

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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, c, J = 7,1 Hz), 4,67 (1H, s a).

[Ejemplo de Referencia 158]

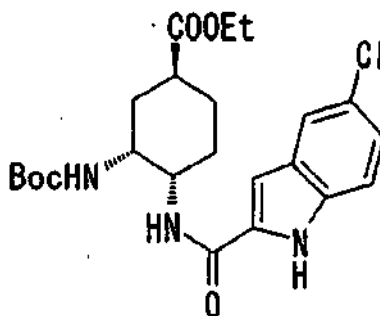
(1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-terc-Butoxicarbonil-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina:



Se disolvió (1R\*,3S\*,4R\*)-4-azido-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxilato de etilo (5,4 g) en un disolvente mixto compuesto por etanol (10 ml) y acetato de etilo (10 ml), y se añadió una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de retirar la materia insoluble por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,7 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

[Ejemplo de Referencia 159]

(1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-terc-Butoxicarbonil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina:



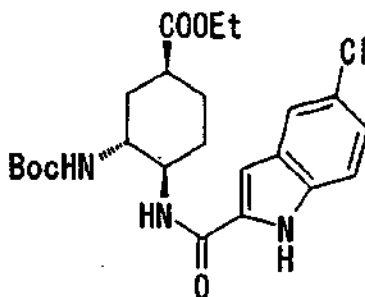
Se disolvió (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-terc-Butoxicarbonil-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina (4,62 g) en diclorometano (50 ml), se añadieron ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (3,63 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,43 g) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,45 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó

durante 12 horas. Después de añadir ácido clorhídrico 0,1 N, y extraer la mezcla con diclorometano, la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto

del título (5,3 g) en forma de un sólido incoloro.  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

[Ejemplo de Referencia 160]

(1R\*,2R\*,4S\*)-N<sup>2</sup>-terc-Butoxicarbonil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina:



1) Se obtuvo (1R\*,2R\*,4S\*)-N<sup>2</sup>-terc-butoxicarbonil-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina a partir del (1R\*,3S\*,4S\*)-4-azido-3-(terc-butoxicarbonilamino)-ciclohexano-1-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 157 de una forma similar al Ejemplo de Referencia 158.

2) El compuesto del título se obtuvo a partir del producto descrito anteriormente de una forma similar al Ejemplo de Referencia 159.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22-1,72 (6H, m), 1,34 (9H, 3), 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).

MS (ESI) m/z: 464 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 161]

(1S,3S,4R)-3,4-epoxiciclohexano-1-carboxilato de etilo:

Se disolvió (1S,4S,5S)-4-yodo-6-oxabicyclo[3,2,1]octan-7-ona (J. Org. Chem., 1996, Vol. 61, p. 8687) (89,3 g) en etanol (810 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (213 ml), y a continuación se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, y añadir agua al residuo para realizar una extracción con diclorometano, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (41,2 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.  
 [α]<sub>D</sub> -58° (C = 1,0, cloroformo).

[Ejemplo de Referencia 162]

(1S,3R,4R)-3-azido-4-hidroxiclohexano-1-carboxilato de etilo:

Se disolvió (1S,3S,4R)-3,4-epoxiciclohexano-1-carboxilato de etilo (41 g) en N,N-dimetilformamida (300 ml), se añadieron de forma sucesiva cloruro de amonio (19,3 g) y azida sódica (23,5 g) a temperatura ambiente, y a continuación se agitó la mezcla a 75 °C durante 13 horas. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró para retirar por destilación 400 ml del disolvente, el producto capturado por el filtro se puso en el residuo, y se añadió agua para disolver el producto recogido. La solución se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (51,5 g) en forma de un aceite.  
 [α]<sub>D</sub> +8° (C = 1,0, cloroformo).

[Ejemplo de Referencia 163]

(1S,3R,4R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de etilo:

- 5 Se disolvieron (1S,3R,4R)-3-azido-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de etilo (51,2 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (68,1 g) en acetato de etilo (1000 ml), y se añadió paladio al 5% sobre carbono para agitar la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente con una presión de hidrógeno de 490 KPa. Después de retirar la materia insoluble por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), y se añadió hexano para solidificarlo para obtener el compuesto del título (53,6 g) en forma de unos cristales incoloros.  
10  $[\alpha]_D^{+25}$  (C = 1,0, cloroformo).

[Ejemplo de Referencia 164]

- 15 (1S,3R,4S)-4-azido-3-(terc-butoxicarbonilamino)-ciclohexano-1-carboxilato de etilo y (1S,3R,4R)-4-azido-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxilato de etilo:

Se disolvieron (1S,3R,4R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de etilo (53,5 g) y trietilamina (130 ml) en diclorometano (500 ml), y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (42 ml) mientras se refrigeraba la solución de -10 °C a -15 °C. Después de agitar durante 20 minutos a la misma temperatura, la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agitó de forma adicional durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota ácido clorhídrico 0,5 N (800 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener (1S,3R,4R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metano-sulfoniloxi)ciclohexano-1-carboxilato de etilo en bruto.  
20  
25

El (1S,3R,4R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metanosulfoniloxi)ciclohexano-1-carboxilato de etilo en bruto obtenido anteriormente se disolvió en N,N-dimetilformamida (335 ml), y se añadió azida sódica (60,5 g) para agitar la mezcla de 68 a 73 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró para retirar por destilación 250 ml del disolvente, el producto capturado por el filtro se puso el residuo, y el producto recogido se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener los compuestos del título [forma (1S,3R,4S) (18,4 g) y forma (1S,3R,4R) (3,3 g)] en forma de unos sólidos incoloros. Forma (1S,3R,4S):  $[\alpha]_D^{+62}$  (C = 1,0, cloroformo)  
30  
35 Forma (1S,3R,4R):  $[\alpha]_D^{-19}$  (C = 1,0, cloroformo)

[Ejemplo de Referencia 165]

- 40 (1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-terc-Butoxicarbonil-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina:

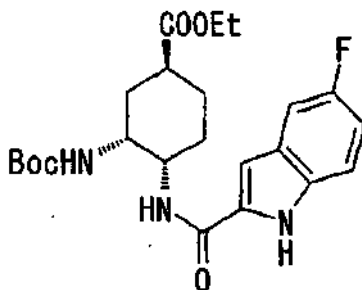
Se disolvió (1S,3R,4S)-4-azido-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxilato de etilo (4,0 g) en un disolvente mixto compuesto por etanol (150 ml) y acetato de etilo (150 ml), y se añadió paladio al 5% sobre carbono (0,5 g) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de retirar la materia insoluble por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,2 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.  
45

[Ejemplo de Referencia 166]

- 50 (1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-terc-Butoxicarbonil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina:

Se disolvió (1S,3R,4S)-N<sup>2</sup>-terc-butoxicarbonil-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina (4,2 g) en diclorometano (50 ml), se añadieron ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (3,33 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,52 g) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,15 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 12 horas. Después de añadir ácido clorhídrico 0,1 N a la mezcla de reacción, y extraer la mezcla con diclorometano, la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (4,36 g) en forma de un sólido incoloro.  
55  
60  $[\alpha]_D^{-27}$  (C = 1,0, cloroformo)

[Ejemplo de Referencia 167]

(1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-terc-Butoxicarbonil-4-etoxicarbonil-N<sup>1</sup>-[(5-fluoroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

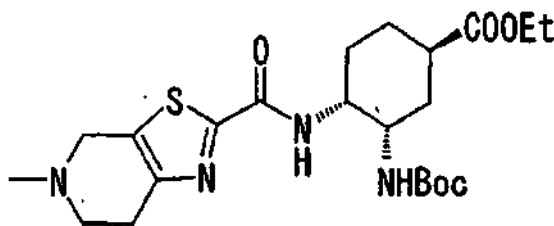
5

Se disolvió (1S,3R,4R)-4-azido-3-(N-terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxilato de etilo (500 mg) en metanol (10 ml), y se añadió paladio al 10% sobre carbono (50 mg) para agitar la mezcla en una atmósfera de hidrógeno. Después de 3 horas, la reacción se interrumpió para retirar el catalizador por filtración, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y N,N-dimetilformamida (10 ml), y se añadieron ácido 5-fluoroindol-2-carboxílico (345 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (460 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (325 mg) y N-metilmorfolina (485 mg) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. Después retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió diclorometano, y la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 1:50) para obtener el compuesto del título (740 mg) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (9H, s), 1,67-2,41 (7H, m), 3,97 (1H, s), 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).

MS (FAB) m/z: 448 (M+H)<sup>+</sup>.

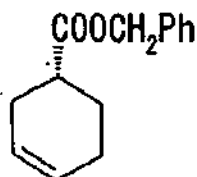
[Ejemplo de Referencia 168]

(1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-(terc-Butoxicarbonil)-4-etoxicarbonil-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-terc-butoxicarbonil-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo de Referencia 48.

[Ejemplo de Referencia 169]

(±)-3-Ciclohexeno-1-carboxilato de bencilo:

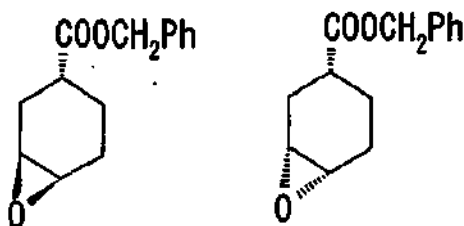


Se disolvió ácido ( $\pm$ )-3-ciclohexeno-1-carboxílico (50 g) en N,N-dimetilformamida (550 ml), y se añadieron trietilamina (170 ml) y bromuro de bencilo (61 ml) con refrigeración en hielo para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua, se realizó una extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (70,8 g) en forma de un aceite de color pardo rojizo.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

[Ejemplo de Referencia 170]

(1R\*,3S\*,4R\*)-3,4-epoxiciclohexano-1-carboxilato de bencilo:



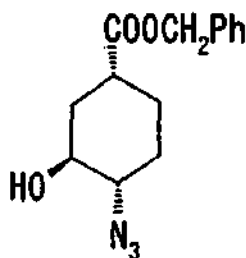
Se disolvió ( $\pm$ )-3-ciclohexeno-1-carboxilato de bencilo (40 g) en diclorometano (500 ml), y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (86 g) con refrigeración en hielo para agitar la mezcla durante 2 horas. Después de añadir una solución acuosa al 10% de tiosulfato sódico para realizar una agitación durante 20 minutos, se separó una fase orgánica, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (23,4 g) y (1R\*,3R\*,4S\*)-3,4-epoxiciclohexano-1-carboxilato de bencilo (12,1 g) en forma de unos aceites incoloros.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

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

[Ejemplo de Referencia 171]

(1R\*,3S\*,4S\*)-4-Azido-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de bencilo:



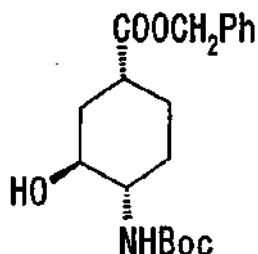
Se disolvió (1R\*,3S\*,4R\*)-3,4-epoxiciclohexano-1-carboxilato de bencilo (52,3 g) en N,N-dimetilformamida (1000 ml), se añadieron cloruro de amonio (21,9 g) y azida sódica (18,1 g), y la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 24 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió agua para realizar una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (61,8 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 172]

(1R\*,3S\*,4S\*)-4-(N-terc-butoxicarbonil)amino-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de bencilo:



5

Se disolvió (1R\*,3S\*,4S\*)-4-azido-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de bencilo (5,27 g) en tetrahidrofurano (25 ml), y se añadieron trifenilfosfina (5,53 g) y agua (0,55 ml) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,82 g) a la mezcla de reacción para continuar la agitación durante un periodo adicional de 2 horas. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (6,22 g) en forma de un aceite incoloro.

10

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

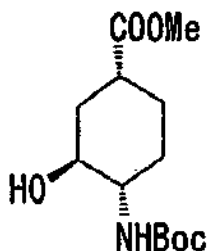
15

MS (FAB) m/z: 350 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 173]

(1R\*,3S\*,4S\*)-4-N-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de metilo:

20



Se disolvió (1R\*,3S\*,4S\*)-4-N-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de bencilo (2,54 g) en acetato de etilo (15 ml), y se añadió a la solución una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono. La mezcla se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de retirar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido (1R\*,3S\*,4S\*)-4-N-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiciclohexano-1-carboxílico en forma de un aceite incoloro. El aceite se disolvió en una mezcla de metanol (8 ml) y tolueno (15 ml), a lo que se añadió una solución 2 N de trimetilsilildiazometano (10 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (1,82 g) en forma de un aceite incoloro.

25

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

30

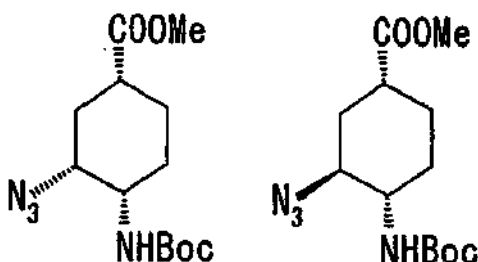
MS (FAB) m/z: 274 (M+H)<sup>+</sup>.

35

[Ejemplo de Referencia 174]

(1R\*,3R\*,4S\*)-3-azido-4-N-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxilato de metilo y (1R\*,3R\*,4R\*)-3-azido-4-N-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxilato de metilo:

40



5 Se disolvió (1R\*,3S\*,4S\*)-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de metilo (1,81 g) en diclorometano (36 ml), y se añadieron trietilamina (4,6 ml) y cloruro de metanosulfonilo (1,63 ml) a -78 °C. Después de 30 minutos, la mezcla se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 1 N, se realizó una extracción con diclorometano, y la fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener (1R\*,3S\*,4S\*)-4-N-terc-butoxicarbonilamino-3-metanosulfoniloxiciclohexano-1-carboxilato de metilo en bruto.

10 El (1R\*,3S\*,4S\*)-4-N-terc-butoxicarbonilamino-3-metanosulfoniloxiciclohexano-1-carboxilato de metilo en bruto se disolvió en N,N-dimetilformamida (23 ml), se añadió azida sódica (1,29 g), y la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se realizó una extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 3:17) para obtener (1R\*,3R\*,4R\*)-3-azido-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (85 mg) y (1R\*,3R\*,4S\*)-3-azido-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (590 mg) en forma de unos aceites incoloros.

15 Forma (1R\*,3R\*,4S\*): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

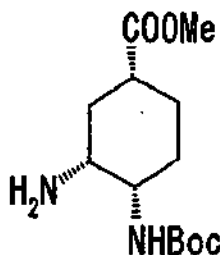
20 MS (FAB) m/z: 299 (M+H)<sup>+</sup>.

Forma (1R\*,3R\*,4R\*): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 299 (M+H)<sup>+</sup>.

25 [Ejemplo de Referencia 175]

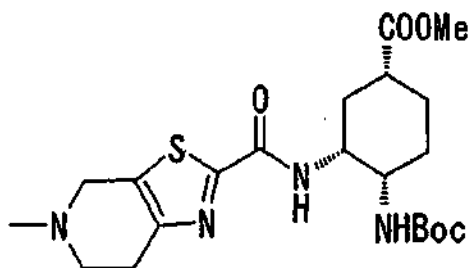
(1R\*,2S\*,4S\*)-N<sup>1</sup>-terc-butoxicarbonil-4-metoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina:



30 Se disolvió (1R\*,3R\*,4S\*)-3-azido-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (230 mg) en acetato de etilo (8 ml), y se añadió una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se retiró la materia insoluble por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (220 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

35 [Ejemplo de Referencia 176]

40 (1R\*,2S\*,4S\*)-N<sup>1</sup>-terc-Butoxicarbonil-4-metoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



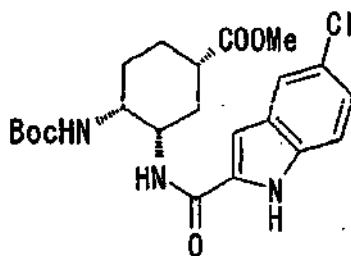
El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2S\*,4S\*)-N<sup>1</sup>-terc-butoxycarbonil-4-metoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo de Referencia 48.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 453 (M+H)<sup>+</sup>.

10 [Ejemplo de Referencia 177]

(1R\*,2S\*,4S\*)-N<sup>1</sup>-terc-Butoxycarbonil-4-metoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



15 El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2S\*,4S\*)-N<sup>1</sup>-terc-butoxycarbonil-4-metoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina y ácido 5-cloroindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo de Referencia 159.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (9H, s), 1,92-2,47 (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).

MS (ESI) m/z: 450 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 178]

(1R,3S,4R)-3,4-epoxiciclohexano-1-carboxilato de bencilo:

1) Se obtuvo (1R)-3-ciclohexeno-1-carboxilato de bencilo a partir de ácido (1R)-3-ciclohexeno-1-carboxílico (J. Am. Chem. Soc, 1978, Vol. 100, p. 5199) de una forma similar al Ejemplo de Referencia 169.

2) El compuesto del título se obtuvo a partir del producto descrito anteriormente de una forma similar al Ejemplo de Referencia 170.

MS (FAB) m/z: 233 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 179]

(1R,3S,4S)-4-(N-terc-butoxycarbonilamino)-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de bencilo:

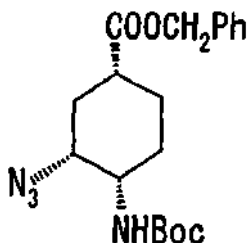
1) Se obtuvo (1R,3S,4S)-4-azido-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de bencilo a partir de (1R,3S,4R)-3,4-epoxiciclohexano-1-carboxilato de bencilo de una forma similar al Ejemplo de Referencia 171.

2) El compuesto del título se obtuvo a partir del producto descrito anteriormente de una forma similar al Ejemplo de Referencia 172.

MS (FAB) m/z: 350 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 180]

(1R,3R,4S)-3-azido-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxilato bencilo:



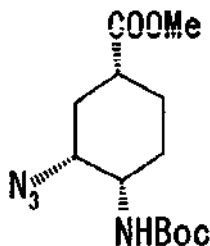
5

El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R,3S,4S)-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de bencilo de una forma similar al Ejemplo de Referencia 174.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 375 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 181]

15 (1R,3R,4S)-3-azido-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxilato de metilo:



20 Se disolvió (1R,3R,4S)-3-azido-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxilato de bencilo (3,5 g) en tetrahidrofurano (130 ml) y agua (16 ml), y se añadió hidróxido de litio (291 mg) con refrigeración en hielo. Después de 10 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente para continuar la agitación. Después de 20 horas, la reacción se interrumpió, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 1:20) para obtener ácido (1R,3R,4S)-3-azido-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxílico (3,34 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. Este  
25 producto se disolvió en metanol (18 ml) y tolueno (64 ml), se añadió trimetilsilildiazometano (solución 2 M, 6,1 ml) con refrigeración en hielo, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó. Después de 2 horas, la reacción se interrumpió, el disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (3,35 g) en forma de un aceite incoloro.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 299 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 182]

35

(1S,2R,4R)-N<sup>1</sup>-terc-Butoxicarbonil-4-metoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

40 1) Se obtuvo (1S,2R,4R)-N<sup>1</sup>-terc-butoxicarbonil-4-metoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina a partir de (1R,3R,4S)-3-azido-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxilato de metilo de una forma similar al Ejemplo de Referencia 175.

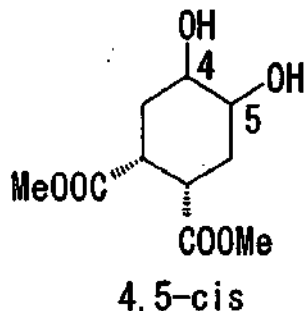
45 2) El compuesto del título se obtuvo a partir del producto descrito anteriormente y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo de Referencia 176.

MS (FAB) m/z: 453 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 183]

Mezcla de (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-4,5-dihidroxi-1,2-ciclohexanodicarboxilato de dimetilo y (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-4,5-dihidroxi-1,2-ciclohexanodicarboxilato de dimetilo:

5



Se disolvió (±)-cis-4-ciclohexeno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (20 g) en un disolvente mixto compuesto por agua (30 ml) y acetonitrilo (90 ml), se añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (18 g) y osmio microencapsulado (1,0 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de calentar la mezcla de reacción a 40 °C y de agitar durante 5 horas, se añadió N-óxido de N-metilmorfolina (11 g), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 41 horas. El osmio microencapsulado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4), y se recuperaron los materiales de partida (5,0 g) para obtener el compuesto del título (6,2 g) en forma de un aceite incoloro.

10

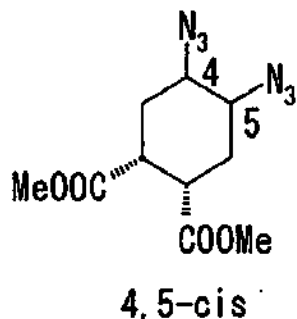
15

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,09-2,13 (4H, s a), 3,13 (2H, s a), 3,68 (6H, s), 3,90 (2H, s a).  
MS (FAB) m/z: 233 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 184]

20

(1R\*,2S\*,4R\*,5S\* o 1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-4,5-diazido-1,2-ciclohexanodicarboxilato de dimetilo:



El compuesto del título se obtuvo como producto principal a partir de una mezcla de (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-4,5-dihidroxi-1,2-ciclohexanodicarboxilato de dimetilo y (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-4,5-dihidroxi-1,2-ciclohexanodicarboxilato de dimetilo de una forma similar al Ejemplo de Referencia 127.

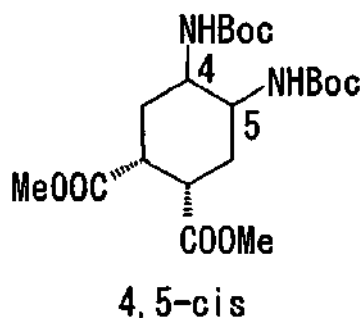
25

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,81-3,13 (6H, m), 3,64-3,71 (2H, m), 3,73 (6H, s).

[Ejemplo de Referencia 185]

30

(1R\*,2S\*,4R\*,5S\* o 1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-4,5-bis-(terc-butoxicarbonilamino)-1,2-ciclohexanodicarboxilato de dimetilo:

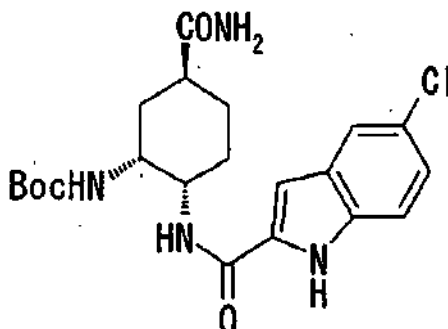


Se disolvió (1R\*,2S\*,4R\*,5S\* o 1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-4,5-diaza-1,2-ciclohexanodicarboxilato de dimetilo (900 mg) en tetrahidrofurano (100 ml), y se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (3 g) y paladio al 10% sobre carbono (180 mg) para agitar la mezcla durante 22 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de retirar el catalizador por filtración, se añadieron al filtrado dicarbonato de di-terc-butilo (1,5 g) y paladio al 10% sobre carbono (90 mg) para realizar una reacción durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración, el filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 → 2:3) para obtener el compuesto del título (570 mg) en forma de un polvo blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,44 (18H, s), 2,08 (4H, s a), 2,87 (2H, s a), 3,69 (6H, s), 3,83 (2H, s a), 4,98 (2H, s a).  
MS (FAB) m/z: 431(M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 186]

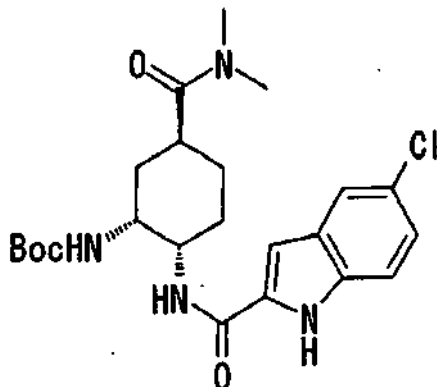
(1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-(terc-Butoxicarbonil)-4-carbomoil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



Se disolvió (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina (590 mg) en un disolvente mixto compuesto por etanol (3 ml) y tetrahidrofurano (6 ml), se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 12 horas. El disolvente se retiró por destilación para obtener la sal de sodio de (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina. Este producto se suspendió en N,N-dimetilformamida (4 ml), se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (654 mg) e hidrogenocarbonato de amonio (1 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 18 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió agua para realizar una extracción con cloroformo. La fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (82 mg) en forma de un sólido incoloro.

MS (ESI) m/z: 435 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 187]

(1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-Butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-1,2-ciclohexanodiamina:

5

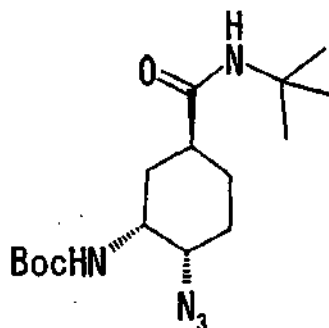
Se disolvió (1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(etoxicarbonil)-1,2-ciclohexanodiamina (1,5 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y etanol (10 ml), se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (1,29 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa al 10% de ácido cítrico para acidificarla débilmente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml), y se añadieron hidrocloreto de dimetilamina (791 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (806 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (644 mg) y trietilamina (2,24 ml) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadieron de forma adicional hidrocloreto de dimetilamina (527 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (620 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (495 mg) y trietilamina (896 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico para realizar una extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 95:5) para obtener el compuesto del título (1,49 g) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,52 (9H, s), 1,71 (1H, m), 1,89 (2H, m), 2,13 (1H, m), 2,30 (1H, m), 2,65 (1H, s), 2,89 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,01 (1H, s a), 4,20 (1H, s), 4,82 (1H, s a), 6,79 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,59 (1H, s), 8,02 (1H, s), 9,54 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 462 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 188]

30 (1S,2R,4S)-1-Azido-2-(N-terc-butoxicarbonilamino)-4-[N-(terc-butyl)carbamoil]ciclohexano:



Se disolvió (1S,2R,4S)-1-azido-2-(N-terc-butoxicarbonilamino)-4-metoxicarbonilciclohexano (509 mg) en tetrahidrofurano (40,0 ml), se añadieron de forma sucesiva hidróxido de litio (111 mg) y agua (5,0 ml) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36,5 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadieron al residuo agua y ácido clorhídrico 1 N (4,64 ml), y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida de nuevo para obtener (1S,2R,4S)-1-azido-2-(N-terc-butoxicarbonilamino)-4-carboxiciclohexano en bruto. Se añadieron diclorometano (25 ml) y N,N-dimetilformamida (260 μl) a este producto en

bruto, y la mezcla se agitó con refrigeración en hielo. Además, se añadió cloruro de oxalilo (216  $\mu$ l) para agitar de forma continua la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción terc-butilamina (1130  $\mu$ l) con refrigeración en hielo para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de añadir agua y diclorometano a la mezcla de reacción para realizar una separación líquida, la fase orgánica resultante

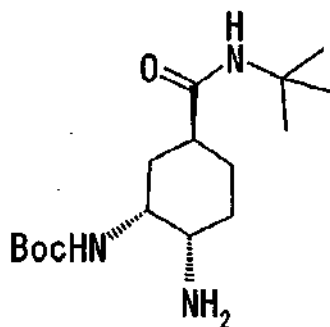
5 se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (197 mg) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25-1,35 (9H, m), 1,35-1,45 (9H, m), 1,55-2,00 (6H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 3,70-4,80 (3H, m), 5,30-5,45 (1H, m).

10 MS (FAB) m/z: 340(M+H) $^+$ .

[Ejemplo de Referencia 189]

15 (1S,2R,4S)-N $^2$ -(terc-butoxicarbonil)-4-[N-(terc-butil)carbamoil]-1,2-ciclohexanodiamina:

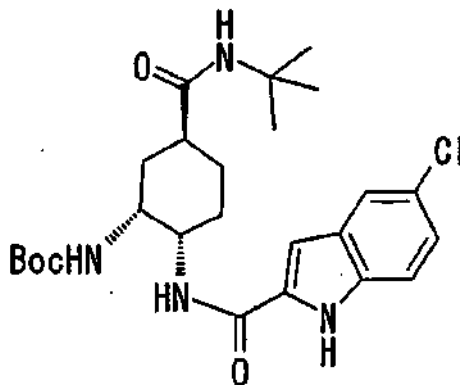


El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2R,4S)-1-azido-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-[N-(terc-butil)carbamoil]ciclohexano de una forma similar al Ejemplo de Referencia 47.

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20-1,35 (9H, m), 1,44 (9H, s), 1,50-2,20 (9H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,84 (1H, a), 4,94 (1H, a), 5,34 (1H, a).

[Ejemplo de Referencia 190]

25 (1S,2R,4S)-N $^2$ -(terc-Butoxicarbonil)-4-[N-(terc-butil)carbamoil]-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2R,4S)-N $^2$ -(terc-butoxicarbonil)-4-[N-(terc-butil)carbamoil]-1,2-ciclohexanodiamina y ácido 5-cloroindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo de Referencia 159.

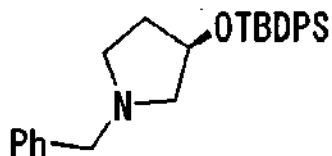
30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (9H, s), 1,35-2,30 (16H, m), 3,90-4,05 (1H, m), 4,15-4,25 (1H, m), 5,04 (1H, a), 5,42 (1H, a), 6,65-6,90 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 1,7 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, a), 8,13 (1H, a), 10,51 (1H, s). MS (ESI) m/z: 491 (M+H) $^+$ .

35



[Ejemplo de Referencia 191]

(3R)-1-Bencil-3-(terc-butildifenilsiloxi)pirrolidina:



5

Se disolvieron (3R)-1-bencil-3-hidroxipirrolidina (500  $\mu$ l) e imidazol (466 mg) en N,N-dimetilformamida (15 ml), se añadió cloruro de terc-butildifenilsililo (1,57 ml) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 días. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, y añadir al residuo diclorometano y agua para realizar una separación líquida, la fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (1,27 g) en forma de un aceite de color amarillo.

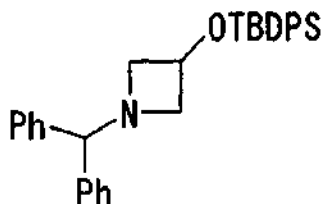
10

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).  
MS (ESI) m/z: 416 (M+H) $^+$ .

15

[Ejemplo de Referencia 192]

20 1-Benzhidril-3-(terc-butildifenilsililoxi)azetidina:



25

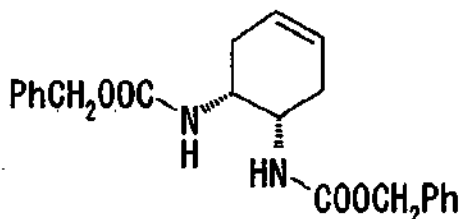
El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreuro de 1-benzhidril-3-hidroxiacetidina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 191.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,01 (9H, s), 2,90-3,00 (2H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 4,36 (1H, s), 4,40-4,50 (1H, m), 7,10-7,20 (2H, m), 7,20-7,30 (4H, m), 7,30-7,40 (10H, m), 7,55-7,65 (4H, m).  
MS (ESI) m/z: 478 (M+H) $^+$ .

30

[Ejemplo de Referencia 193]

cis-N $^1$ ,N $^2$ -Bis(benciloxycarbonil)-4-ciclohexeno-1,2-diamina:



35

Se disolvió hidrocloreuro de 4-ciclohexeno-1,2-diamina (4,0 g) en un disolvente mixto compuesto por agua (20 ml) y acetonitrilo (20 ml), y se añadieron cloroformiato de bencilo (7,66 ml) y carbonato potásico (14,9 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se vertió agua en la mezcla de reacción para realizar una extracción con cloruro de metileno, y la fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano) para obtener el compuesto del título (8,22 g) en forma de un sólido incoloro.

40

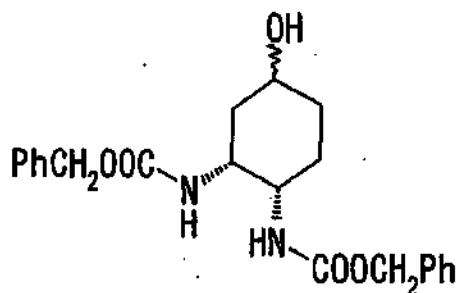
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,03 (2H, m), 2,53 (2H, d, J = 17,1 Hz), 3,77 (2H, m), 5,03 (2H, c, J = 12,3 Hz), 5,09 (2H, c, J =

12,3 Hz), 5,59 (2H, s), 7,32 (10H, m).  
MS (ESI) m/z: 381 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 194]

5

(1R\*,2S\*)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-Bis(benciloxycarbonil)-4-hidroxi-1,2-ciclohexanodiamina:



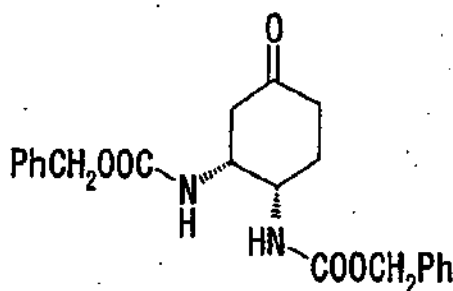
10 Se disolvió cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(benciloxycarbonil)-4-ciclohexeno-1,2-diamina (10 g) en tetrahidrofurano absoluto (70 ml), se añadió complejo borano-sulfuro dimetilo (7,4 ml) a 0 °C, y la mezcla se calentó de forma gradual a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. Se añadió hielo a la mezcla de reacción para descomponer el exceso de borano, y se añadieron una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (80 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (80 ml) para agitar la mezcla durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (9,2 g) en forma de una cera incolora.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).  
MS (ESI) m/z: 399 (M+H)<sup>+</sup>.

20

[Ejemplo de Referencia 195]

(±)-cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-Bis(benciloxycarbonil)-4-oxo-1,2-ciclohexanodiamina:



25

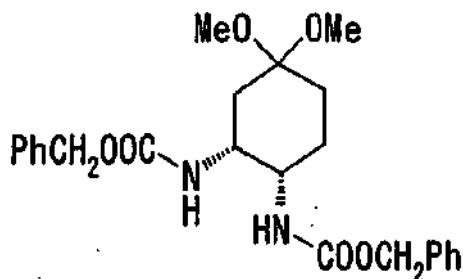
Se añadió dimetilsulfóxido (8,2 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (9,9 ml) en diclorometano (90 ml) a -60 °C, y se añadió una solución de (1R\*,2S\*)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(benciloxycarbonil)-4-hidroxi-1,2-ciclohexanodiamina (9,2 g) en tetrahidrofurano (90 ml) a la mezcla en una porción. Después de 1 hora, la temperatura de la mezcla se aumentó a -40 °C, y se añadió trietilamina (26 ml) en una porción. La mezcla se calentó a temperatura ambiente tal como estaba, y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (8,0 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

35 MS (ESI) m/z: 397 (M+H)<sup>+</sup>.

40

[Ejemplo de Referencia 196]

(+)-cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-Bis(benciloxicarbonil)-4,4-dimetoxi-1,2-ciclohexanodiamina:

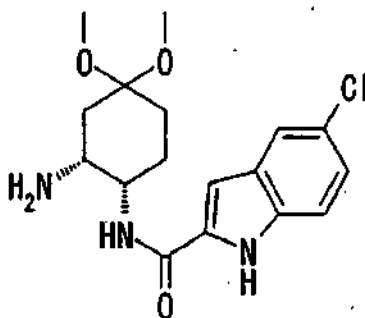
5

Se disolvió (±)-cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(benciloxicarbonil)-4-oxo-1,2-ciclohexanodiamina (3,89 g) en un disolvente mixto compuesto por metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (15 ml), se añadieron 2,2-dimetoxipropano (10,7 ml) y ácido p-toluenosulfónico (187 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se concentró, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para realizar una extracción con acetato de etilo. Después de lavar la fase orgánica resultante con solución salina saturada y de secarla sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (3,54 g) en forma de un sólido amorfo incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

[Ejemplo de Referencia 197]

20 (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-dimetoxi-1,2-ciclohexanodiamina y (±)-cis-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-dimetoxi-1,2-ciclohexanodiamina:



25 Se disolvió (±)-cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(benciloxicarbonil)-4,4-dimetoxi-1,2-ciclohexanodiamina (1,45 g) en metanol (12 ml), y se añadió paladio al 10% sobre carbono (290 mg) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se añadieron de forma adicional paladio al 10% sobre carbono (290 mg) y metanol (10 ml) para agitar la mezcla durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita, y se concentraron las aguas madres, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml). Se añadieron ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (320 mg), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (377 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (301 mg) y N-metilmorfolina (360 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se aisló y se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 93:7) para obtener (±)-cis-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-dimetoxi-1,2-ciclohexanodiamina (98 mg) y (±)-cis-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-dimetoxi-1,2-ciclohexanodiamina (105 mg).

40 (+)-cis-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-dimetoxi-1,2-ciclohexanodiamina:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48 (2H, m), 2,08 (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), 3,76 (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).

MS (ESI) m/z: 352 (M+H)<sup>+</sup>.

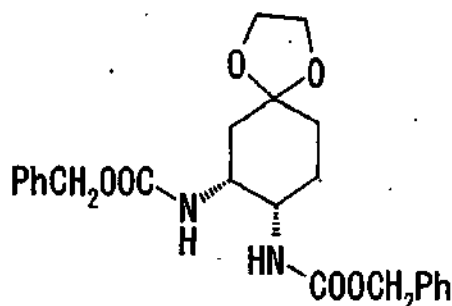
(±)-cis-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-dimetoxi-1,2-ciclohexanodiamina:

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,85 (1H, m), 1,99 (1H, m), 2,39 (1H, a, J = 13,2 Hz), 2,88 (1H, m), 3,26 (10H, m), 4,00 (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).  
MS (ESI) m/z: 352 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 198]

10

(±)-cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-Bis(benciloxicarbonil)-4,4-(1,2-etilendioxi)-1,2-ciclohexanodiamina:



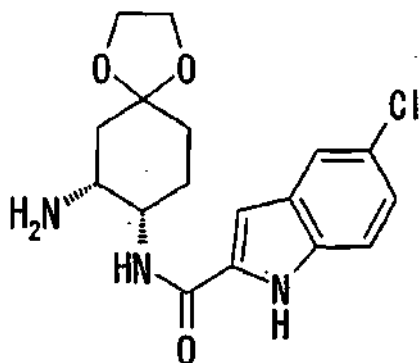
- 15 Se disolvió (±)-cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(benciloxicarbonil)-4-oxo-1,2-ciclohexanodiamina (4,0 g) en tetrahidrofurano absoluto (30 ml), y se añadieron etilenglicol (5,6 ml) y ácido p-toluenosulfónico (192 mg) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (4,23 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.  
20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).  
MS (ESI) m/z: 441 (M+H)<sup>+</sup>.

25

[Ejemplo de Referencia 199]

(±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-(1,2-etilendioxi)-1,2-ciclohexanodiamina y (±)-cis-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-(1,2-etilendioxi)-1,2-ciclohexanodiamina:

30



- 35 Se obtuvieron (±)-cis-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-(1,2-etilendioxi)-1,2-ciclohexanodiamina y (±)-cis-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-(1,2-etilendioxi)-1,2-ciclohexanodiamina a partir de (±)-cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(benciloxicarbonil)-4,4-(1,2-etilendioxi)-1,2-ciclohexanodiamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 197.

(±)-cis-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-(1,2-etilendioxi)-1,2-ciclohexanodiamina:

- 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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, 1 H).

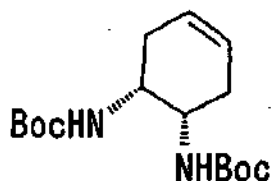
MS (ESI) m/z: 350 (M+H)<sup>+</sup>.

(±)-cis-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-(1,2-etilendioxi)-1,2-ciclohexanodiamina:

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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 (H, s a).  
MS (ESI) m/z: 350 (M+H)<sup>+</sup>.

10 [Ejemplo de Referencia 200]

cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-Bis(terc-butoxicarbonil)-4-ciclohexeno-1,2-diamina:



15

Se disolvió hidrocloreuro de cis-4-ciclohexeno-1,2-diamina (4,0 g) en un disolvente mixto compuesto por agua (40 ml) y acetonitrilo (40 ml), y se añadieron di-terc-butoxi carbonato (11,8 g) y trietilamina (12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua para realizar una extracción con diclorometano, y la fase de diclorometano resultante se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (6,12 g) en forma de un sólido incoloro.

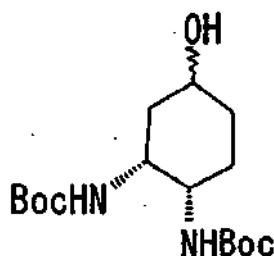
20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

25

[Ejemplo de Referencia 201]

(1R\*,2S\*)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-Bis(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-1,2-ciclohexanodiamina (mezcla de estereoisómeros):



30

Se disolvió cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(terc-butoxicarbonil)-4-ciclohexeno-1,2-diamina (6,1 g) en tetrahidrofurano absoluto, (40 ml), y se añadió complejo borano-sulfuro de dimetilo (2,22 ml) mediante una jeringa con refrigeración en hielo. La mezcla se agitó durante 16 horas mientras se calentaba de forma gradual la mezcla a temperatura ambiente tal como estaba. Se añadió hielo a la mezcla de reacción, y se añadieron una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (50 ml) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tal como estaba. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (6,1 g) en forma de un aceite incoloro.

35

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

40

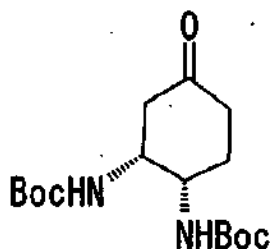
MS (ESI) m/z: 331 (M+H)<sup>+</sup>.

45

[Ejemplo de Referencia 202]

cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-Bis(terc-butoxicarbonil)-4-oxo-1,2-ciclohexanodiamina:

5



Se añadió dimetilsulfóxido (6,8 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (8,2 ml) en diclorometano (100 ml) a -60 °C, y se añadió una solución de (1R\*,2S\*)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-1,2-ciclohexanodiamina (mezcla de estereoisómeros) (6,32 g) en tetrahidrofurano (80 ml) de una vez, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La temperatura de la mezcla se aumentó a -40 °C, y se añadió trietilamina (21 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (3,8 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10

15

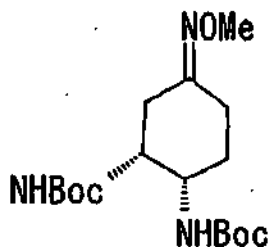
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 (9H, s), 1,44 (9H, s), 2,36-2,24 (3H, m), 2,39-2,49 (2H, m), 2,75 (1H, dd, J = 14,6, 2,9 Hz), 3,66-3,81 (2H, m), 4,95-4,90 (1H, m), 4,97-5,03 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 329 (M+H)<sup>+</sup>.

20

[Ejemplo de Referencia 203]

(±)-cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-Bis(terc-butoxicarbonil)-4-metoxiimino-1,2-ciclohexanodiamina:



25

Se disolvió cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(terc-butoxicarbonil)-4-oxo-1,2-ciclohexanodiamina (1,5 g) en metanol (30 ml), y se añadieron hidrócloruro de O-metilhidroxilamina (572 mg) y piridina (737 ml) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadió agua para realizar una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (1,52 g) en forma de un sólido incoloro.

30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

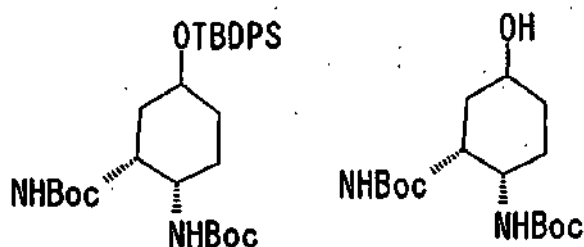
35

MS (ESI) m/z: 358 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 204]

(1R\*,2S\*,4R\*(o 4S\*))<sup>-</sup>N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-Bis(terc-butoxicarbonil)-4-terc-butildifenilsiloxi-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A):

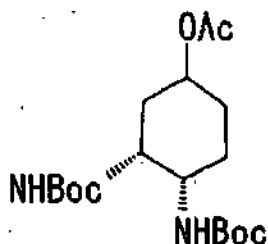
5



El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2S\*)<sup>-</sup>N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-1,2-ciclohexanodiamina (mezcla de estereoisómeros) de una forma similar al Ejemplo de Referencia 191.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

[Ejemplo de Referencia 205]

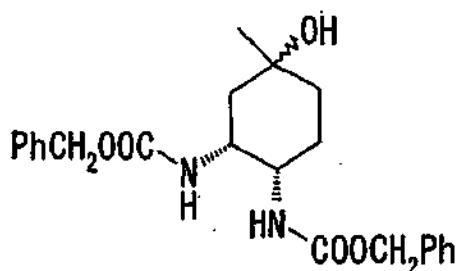
15 (1R\*,2S\*)<sup>-</sup>4-Acetoxi-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(terc-butoxicarbonil)-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B):

20 Se disolvió (1R\*,2S\*)<sup>-</sup>N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B) (1,74 g) en piridina (15 ml), y se añadió anhídrido acético (5 ml) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, se realizó una extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica resultante se lavó de forma sucesiva con ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:3) para obtener el compuesto del título (1,96 g) en forma de un aceite incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 (18H, s), 1,89 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,19 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,69 (1H, m), 4,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,11 (1H, s).

30 MS (ESI) m/z: 373 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 206]

(1R\*,2S\*)<sup>-</sup>N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-Bis(benciloxicarbonil)-4-hidroxi-4-metil-1,2-ciclohexanodiamina:

35

Se suspendió cloruro de cerio anhidro (6,4 g) en tetrahidrofurano (50 ml), y la suspensión se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera de argón. Se añadió una solución de metillitio (solución 1,14 N en éter dietílico, 22,5 ml) a la suspensión, y la mezcla se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución (50 ml) de ( $\pm$ )-cis- $\text{N}^1, \text{N}^2$ -bis(benciloxicarbonil)-4-oxo-1,2-ciclohexanodiamina (3,0 g) en tetrahidrofurano a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 3% de ácido acético (100 ml), y se añadió éter dietílico (50 ml) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna de presión media sobre gel de sílice (metanol:cloroformo = 0:100 - 1:19) para obtener el compuesto del título (Estereoisómero A) (780 mg) en forma de un compuesto espumoso incoloro y el compuesto del título (Estereoisómero B) (1,1 g) en forma de un polvo de color blanco.

Estereoisómero A:

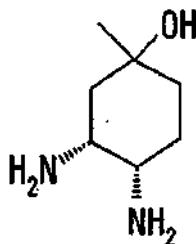
15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,26 (3H, s), 1,27-2,08 (6H, m), 3,48 (1H, s a), 3,59 (1H, s a), 5,02-5,09 (5H, m), 5,33 (1H, s a), 7,30-7,32 (10H, s).  
MS (FAB) m/z: 413 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Estereoisómero B:

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).  
MS (FAB) m/z: 413 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

25 [Ejemplo de Referencia 207]

(1R\*,2S\*)-4-Hidroxi-4-metil-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A)

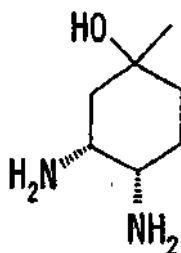


30 Se suspendió paladio al 10% sobre carbono (350 mg) en una solución (100 ml) de (1R\*,2S\*)- $\text{N}^1, \text{N}^2$ -bis(benciloxicarbonil)-4-hidroxi-4-metil-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A) (780 mg) en metanol, y la suspensión se agitó durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Después de disolver el residuo en diclorometano (100 ml), y de secar la solución sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación para obtener el compuesto del título (Estereoisómero A) (190 mg) en forma de un aceite incoloro.  
35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (3H, s), 1,25-2,48 (11H, m), 2,62 (1H, s a), 2,78 (1H, s a).

[Ejemplo de Referencia 208]

40

(1R\*,2S\*)-4-Hidroxi-4-metil-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B)



45 El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2S\*)- $\text{N}^1, \text{N}^2$ -bis(benciloxicarbonil)-4-hidroxi-4-metil-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B) de una forma similar al Ejemplo de Referencia 207.  
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,17 (3H, s), 1,39-1,79 (11H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,55-2,61 (1H, m).



[Ejemplo de Referencia 209]

Mezcla de (1R\*,2S\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxi-4-metil-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A) y (1R\*,2S\*)-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxi-4-metil-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A):

5 El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2S\*)-4-hidroxi-4-metil-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A) y ácido 5-cloroindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo de Referencia 30.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

10

[Ejemplo de Referencia 210]

(1R\*,2S\*)-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxi-4-metil-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B):

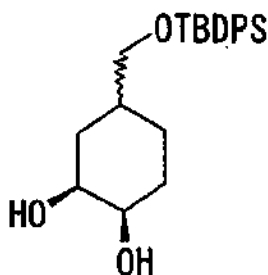
15 El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2S\*)-4-hidroxi-4-metil-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B) y ácido 5-cloroindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo de Referencia 125.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,18 (3H, s), 1,23-1,96 (6H, m), 4,12-5,60 (4H, a), 7,11-8,59 (5H, m), 11,8 (1H, a).

MS (FAB) m/z: 322 (M+H)<sup>+</sup>.

20 [Ejemplo de Referencia 211]

(1R\*,2S\*)-4-(terc-Butildifenilsiloximetil)-1,2-ciclohexanodiol:



25

1) Se disolvió 3-ciclohexeno-1-metanol (5,0 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml), y se añadieron imidazol (3,93 g) y terc-butildiclorodifenilsilano (14 ml) para agitar la mezcla durante 22 horas. Después de añadir metanol, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió agua al residuo para realizar una extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 30:1) para obtener (±)-4-(terc-butildifenilsiloximetil)-1-ciclohexeno (16,1 g) en forma de un aceite incoloro.

30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,05 (9H, s), 1,20-1,35 (2H, m), 1,70-1,90 (3H, m), 2,05-2,20 (2H, m), 3,55 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,67 (2H, s), 7,35-7,50 (6H, m), 7,65-7,75 (4H, m).

MS (FAB) m/z: 351 (M+H)<sup>+</sup>.

35

2) El compuesto del título se obtuvo a partir de (±)-4-(terc-butildifenilsiloximetil)-1-ciclohexeno de una forma similar al Ejemplo de Referencia 183.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,04, 1,05 (total 9H, cada uno s), 1,29-2,09 (7H, m), 2,05 (2H, s), 3,44-3,51 (2H, m), 3,52-3,67 (1H, m), 4,00, 3,96 (total 1H, cada uno s a), 7,35-7,44 (6H, m), 7,63-7,66 (4H, m).

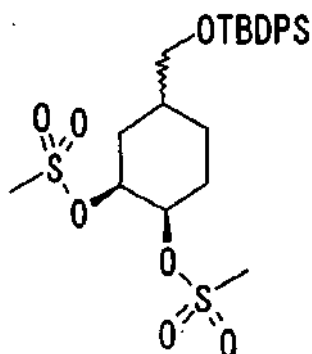
40

MS (FAB) m/z: 385 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 212]

(1R\*,2S\*)-4-(terc-Butildifenilsiloximetil)-1,2-bis(metanosulfonilo)ciclohexano:

45

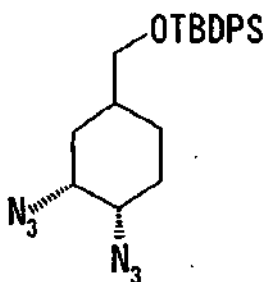


Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,5 ml) a una solución (300 ml) de (1R\*,2S\*)-4-(terc-butildifenilsililoximetil)-1,2-ciclohexanodiol (4,2 g) y trietilamina (9,1 ml) en diclorometano a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió agua para realizar una extracción con diclorometano, y la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de presión media sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2) para obtener el compuesto del título (4,9 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,04, 1,05 (total 9H, cada uno s), 1,31-2,29 (7H, m), 3,07, 3,08 (total 3H, cada uno s), 3,09, 3,10 (total 3H, cada uno s), 4,11 (2H, dt, J = 7,1, 0,73 Hz), 4,65-4,72 (1H, m), 5,11, 5,08 (total 1H, cada uno s a), 7,39-7,43 (6H, m), 7,61-7,64 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 213]

(1R\*,2S\*)-4-(terc-Butildifenilsililoximetil)-1,2-diazidociclohexano (Estereoisómero A y Estereoisómero B):



Se obtuvieron los respectivos compuestos del título (Estereoisómero A y Estereoisómero B) a partir de (1R\*,2S\*)-4-(terc-butildifenilsililoximetil)-1,2-bis(metanosulfonilo)ciclohexano de una forma similar al Ejemplo de Referencia 127.

Estereoisómero A:

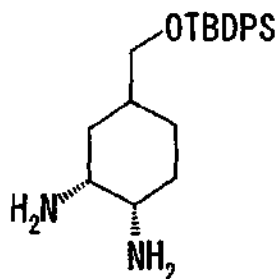
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,88 (1H, m), 1,06 (9H, s), 1,24-1,30 (2H, m), 1,63-1,66 (1H, m), 1,89-1,92 (2H, m), 2,00-2,05 (1H, m), 3,37-3,42 (1H, m), 3,52 (2H, t a, J = 6,0 Hz), 3,92 (1H, s a), 7,37-7,45 (6H, m), 7,63-7,65 (4H, m).

Estereoisómero B:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,88 (1H, m), 1,05 (9H, s), 1,13-1,43 (2H, m), 1,79-1,84 (3H, m), 2,02-2,06 (1H, m), 3,34-3,38 (1H, m), 3,47-3,51 (2H, m), 3,94 (1H, d a, J = 2,9 Hz), 7,37-7,45 (6H, m), 7,62-7,64 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 214]

(1R\*,2S\*)-4-(terc-Butildifenilsililoximetil)-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A):

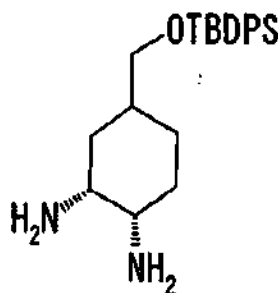


Se obtuvo el compuesto del título a partir de (1R\*,2S\*)-4-(terc-butildifenilsililoximetil)-1,2-diazidociclohexano (Estereoisómero A) de una forma similar al Ejemplo de Referencia 128.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,05 (9H, s), 1,09-1,76 (7H, m), 2,76-2,79 (1H, m), 2,98 (1H, s a), 3,48-3,49 (2H, m), 7,36-7,41 (6H, m), 7,64-7,66 (4H, m).

[Ejemplo de Referencia 215]

10 (1R\*,2S\*)-4-terc-Butildifenilsililoximetil-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B):

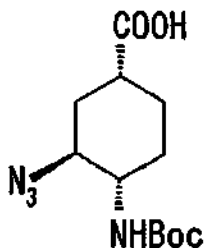


Se obtuvo el compuesto del título a partir de (1R\*,2S\*)-4-(terc-butildifenilsililoximetil)-1,2-diazidociclohexano (Estereoisómero B) de una forma similar al Ejemplo de Referencia 128.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,05 (9H, s), 1,42-1,79 (7H, m), 2,70-2,73 (1H, m), 3,01-3,03 (1H, m), 3,44-3,49 (2H, m), 7,37-7,42 (6H, m), 7,64-7,66 (4H, m)

[Ejemplo de Referencia 216]

20 Ácido (1R,3S,4S)-3-azido-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxílico:



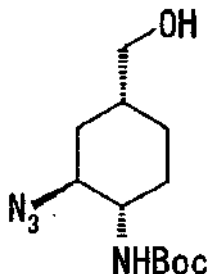
25 Se disolvió (1R,3S,4S)-3-azido-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxilato de bencilo (4,4 g) en tetrahidrofurano (160 ml) y se añadieron agua (20 ml), e hidróxido de litio (366 mg) con refrigeración en hielo. Después de 10 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente para continuar la agitación. Después de 20 horas, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 1:10) para obtener el compuesto del título (1,86 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,47 (9H, s), 1,72-1,73 (2H, m), 1,82-1,90 (3H, m), 2,05-2,10 (1H, m), 2,77-2,80 (1H, m), 3,49-3,65 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 285 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 217]

(1R,3S,4S)-3-Azido-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)-1-(hidroximetil)ciclohexano:



5

Se disolvió ácido (1R,3S,4S)-3-azido-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxílico (1,86 g) en dimetoxietano (20 ml), y se añadieron a la solución cloroforniato de isobutilo (1,02 ml) y N-metilmorfolina (860 mg) a -15 °C. La mezcla se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura. El hidrocloreto de N-morfolina depositado se separó por filtración, y se añadió una solución acuosa (4 ml) de borohidruro sódico (370 mg) al filtrado para agitar la mezcla durante 10 minutos. Después de añadir agua, y de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se extrajo el residuo con diclorometano y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (1,35 g) en forma de un aceite incoloro.

10

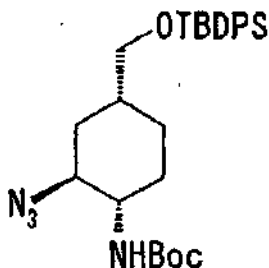
15

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (9H, s), 1,33-2,20 (7H, m), 3,52-3,55 (2H, m), 3,64-3,81 (2H, m).  
MS (FAB) m/z: 271 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 218]

20

(1R,3S,4S)-3-Azido-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)-1-(terc-butildifenilsililoximetil)ciclohexano:



25

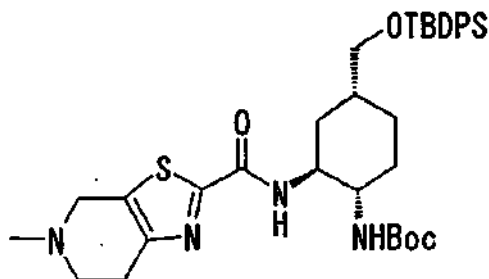
Se obtuvo el compuesto del título partir de (1R,3S,4S)-3-azido-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)-1-(hidroximetil)ciclohexano de una forma similar al Ejemplo de Referencia 107.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,06 (9H, s), 1,45 (9H, s), 1,53-2,16 (7H, m), 3,51 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,61 (2H, s a), 7,36-7,46 (6H, m), 7,63-7,66 (4H, m).  
MS (FAB) m/z: 509 (M+H)<sup>+</sup>.

30

[Ejemplo de Referencia 219]

(1S,2S,4R)-N<sup>1</sup>-terc-Butoxicarbonil-4-(terc-butildifenilsililoximetil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



35

1) Se disolvió (1R,3S,4S)-3-azido-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)-1-(terc-butildifenilsililoximetil)ciclohexano (2,59 g) en metanol (50 ml), y se añadió paladio al 10% sobre carbono (200 mg) para agitar la mezcla durante 20 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después retirar el catalizador por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 1:20 → 1:10) para obtener (1S,2S,4R)-N<sup>1</sup>-terc-butoxicarbonil-4-(terc-butildifenilsililoximetil)-1,2-ciclohexanodiamina (1,66 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

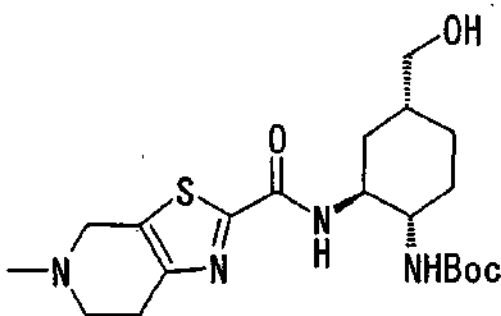
2) El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2S,4R)-N<sup>1</sup>-terc-butoxicarbonil-4-(terc-butildifenilsililoximetil)-1,2-ciclohexanodiamina y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo de Referencia 48.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,05 (9H, s), 1,29 (9H, s), 1,56-1,58 (3H, m), 1,80-1,84 (2H, m), 2,00-2,05 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,80-2,81 (2H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,48 (1H, s a), 3,58-3,69 (4H, m), 3,84 (1H, s a), 7,35-7,44 (6H, m), 7,63-7,65 (4H, m).

MS (FAB) m/z: 663 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 220]

(1S,2S,4R)-N<sup>1</sup>-terc-Butoxicarbonil-4-hidroximetil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



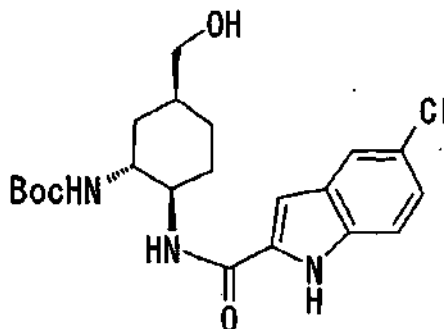
Se disolvió (1S,2S,4R)-N<sup>1</sup>-terc-Butoxicarbonil-4-(terc-butildifenilsililoximetil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (1,25 g) en tetrahidrofurano (30 ml), y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M, 2,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió diclorometano, y la mezcla de reacción se lavó con agua, y la fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol: diclorometano = 1:20 → 1:10) para obtener el compuesto del título (540 mg) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31 (9H, s), 1,37-2,37 (7H, m), 2,50 (3H, s), 2,76-2,82 (2H, m), 2,89-2,98 (2H, m), 3,56-3,75 (5H, m), 3,91-3,94 (1H, m), 4,80-4,82 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 425 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 221]

(1R\*,2R\*,4S\*)-N<sup>2</sup>-(terc-Butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroximetil-1,2-ciclohexanodiamina:



Se disolvió (1R\*,2R\*,4S\*)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-1,2-

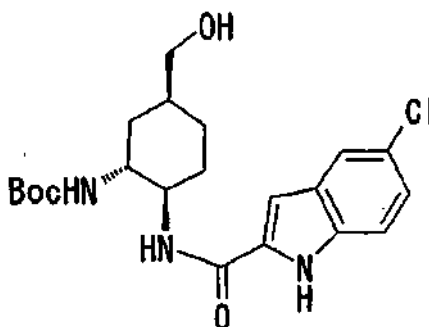
ciclohexanodiamina (735 mg) en diclorometano (10 ml), se añadió una solución 1 N (5 ml) de hidruro de isobutilio en hexano a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 3 horas y a continuación 30 minutos a 0 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a -78 °C, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 19:1) para obtener el compuesto del título (480 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (ESI) m/z: 422 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 222]

(1R,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-Butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxi metil-1,2-ciclohexanodiamina:

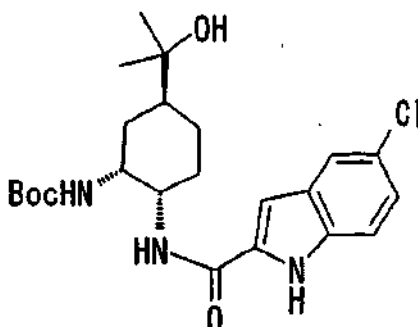


El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 221.

MS (ESI) m/z: 422 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 223]

(1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-terc-Butoxicarbonil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,2-ciclohexanodiamina:



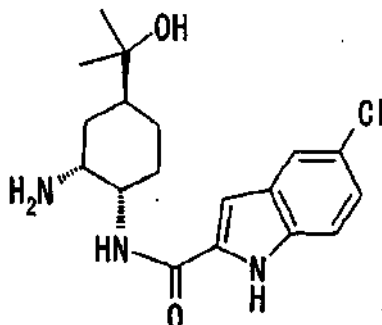
Se añadió metilítio (solución 1,14 N, 2,27 ml) a una solución (10 ml) de (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-terc-butoxicarbonil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina (200 mg) en tetrahidrofurano a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación 2 horas con refrigeración en hielo. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa de cloruro de amonio para extraer la mezcla de reacción con cloroformo, y la fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3) para obtener el compuesto del título (115 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,04 (6H, s), 1,33 (9H, s), 0,97-2,05 (7H, m), 3,80-4,02 (2H, m), 6,43 (1H, m), 7,01 (1H, s a), 7,16 (1H, d a, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, s), 8,03-8,14 (2H, m).

MS (ESI) m/z: 450 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 224]

Hidrocloruro de (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,2-ciclohexanodiamina:



5

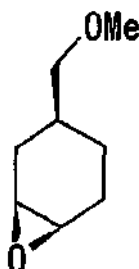
Se añadió una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (10 ml) a una solución (5 ml) de (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-terc-butoxicarbonil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,2-ciclohexanodiamina en etanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (100 mg) en forma de un aceite incoloro.

10

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sup>6</sup>) δ: 1,07 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,10-2,08 (7H, s), 3,60-4,06 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,8 y 1,6 Hz), 7,27 (1H, s a), 7,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,72 (1H, s a), 7,92 (1H, s a), 8,43 (1H, d, J = 6,8 Hz).  
MS (ESI) m/z: 350 (M+H)<sup>+</sup>.

15 [Ejemplo de Referencia 225]

(1R\*, 2S\*, 4S\*)-1,2-Epoxi-4-metoximetilciclohexano:



20

1) Se disolvió (1R\*,3R\*,4R\*)-4-yodo-6-oxabicyclo[3,2,1]octan-7-ona (2,8 g) en un disolvente mixto compuesto por tetrahidrofurano (27 ml) y agua (3 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener ácido (1R\*,3R\*,4R\*)-3-hidroxi-4-yodo-ciclohexano-1-carboxílico (3,23 g) en forma de un sólido incoloro.

25

2) El producto (3,22 g) obtenido mediante la reacción descrita anteriormente se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), se añadió complejo borano-sulfuro dimetilo (solución 2 M en tetrahidrofurano, 47 ml) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, el residuo se disolvió en isopropanol (10 ml), se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (12 ml), y la mezcla se agitó durante 12 horas. Después de concentrar el disolvente a aproximadamente 1/5, la mezcla de reacción se diluyó con agua y diclorometano para agitarla durante 10 minutos. Se separó una fase orgánica, se lavó de forma sucesiva con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener (1R\*,2S\*,4S\*)-1,2-epoxi-4-hidroxi-4-metoximetilciclohexano (1,25 g) en forma de un aceite incoloro.

30

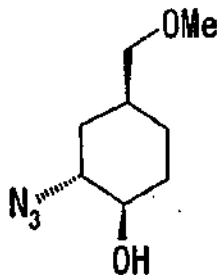
3) El producto (4,63 g) obtenido mediante la reacción en la etapa 2) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (solución 0,5 N en tolueno, 80 ml), y a continuación se añadió yoduro de metilo (2,93 ml). Después de calentar la mezcla a 0 °C, se agitó durante 1 hora, se inactivó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y a continuación se diluyó con éter dietílico. Se separó una fase orgánica, se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (3,7 g) en forma de un aceite incoloro.

40

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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 226]

(1R\*,2R\*,4S\*)-2-Azido-4-metoximetil-1-ciclohexanol:



5

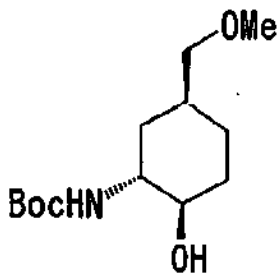
El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2S\*,4S\*)-1,2-epoxi-4-metoximetilciclohexano de una forma similar al Ejemplo de Referencia 155.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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 227]

(1R\*,2R\*,4S\*)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-4-metoximetil-1-ciclohexanol:

15

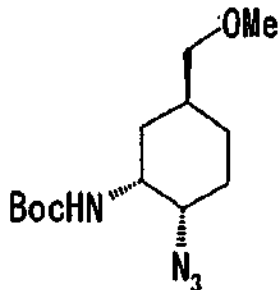


El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2R\*,4S\*)-2-azido-4-metoximetil-1-ciclohexanol de una forma similar al Ejemplo de Referencia 156.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

[Ejemplo de Referencia 228]

25 (1R\*,2S\*,4R\*)-1-Azido-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metoximetilciclohexano:



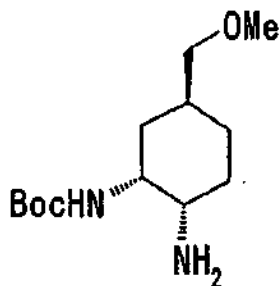
30 El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2R\*,4S\*)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metoximetil-1-ciclohexanol de una forma similar al Ejemplo de Referencia 157.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).



[Ejemplo de Referencia 229]

(1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-(terc-Butoxicarbonil)-4-metoximetil-1,2-ciclohexanodiamina:

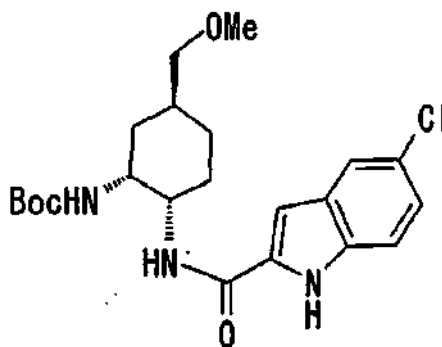


5

El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2S\*,4R\*)-1-azido-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metoximetilciclohexano de una forma similar al Ejemplo de Referencia 47.

10 [Ejemplo de Referencia 230]

(1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-(terc-Butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-metoximetil-1,2-ciclohexanodiamina:



15

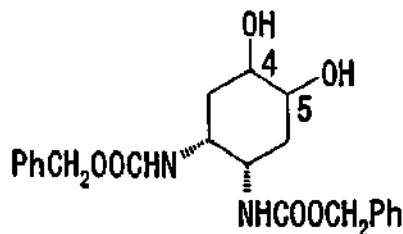
El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-4-metoximetil-1,2-ciclohexanodiamina y ácido 5-cloroindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo de Referencia 159.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

20 MS (ESI) m/z: 436 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 231]

25 Mezcla de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(benciloxicarbonil)-4,5-dihidroxi-1,2-ciclohexanodiamina y (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(benciloxicarbonil)-4,5-dihidroxi-1,2-ciclohexanodiamina:



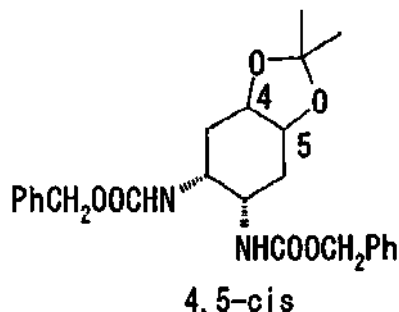
4,5-cis

30 El compuesto del título se obtuvo a partir de cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(benciloxicarbonil)-4-ciclohexeno-1,2-diamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 183.

[Ejemplo de Referencia 232]

Mezcla de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(benciloxicarbonil)-4,5-isopropilidendioxi-1,2-ciclohexanodiamina y (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(benciloxicarbonil)-4,5-isopropilidendioxi-1,2-ciclohexanodiamina:

5



La mezcla (1,0 g) de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis-(benciloxicarbonil)-4,5-dihidroxi-1,2-ciclohexanodiamina y (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(benciloxicarbonil)-4,5-dihidroxi-1,2-ciclohexanodiamina se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), y se añadieron 2,2-dimetoxipropano (443 ml) y p-toluenosulfonato de piridinio (61 mg) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de añadir de forma adicional 2,2-dimetoxipropano (2 ml), y de agitar la mezcla durante 16 horas, se añadió a la mezcla de reacción solución salina saturada para extraerla con acetato de etilo. Después de lavar la fase orgánica resultante con solución salina saturada y de secarla sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:2 → 1:1) para obtener el compuesto del título (1,10 g) en forma de un sólido amorfo incoloro.

10

15

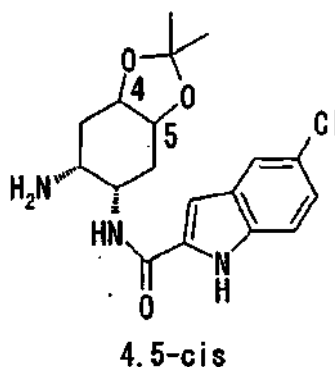
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,50 (3H, s), 1,54-1,64 (2H, m), 1,66 (3H, s), 2,16-2,19 (1H, m), 2,39 (1H, d a, J = 14,2 Hz), 3,47-3,49 (1H, m), 3,80-3,82 (1H, m), 4,16-4,19 (1H, m), 4,25 (1H, s), 4,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,03 (2H, d, J = 12,0 Hz), 5,08 (2H, d, J = 12,0 Hz), 5,21 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,31 (10H, s).

20

[Ejemplo de Referencia 233]

Mezcla de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-4,5-isopropilidendioxi-1,2-ciclohexanodiamina y (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-4,5-isopropilidendioxi-1,2-ciclohexanodiamina:

25



El compuesto del título se obtuvo a partir de la mezcla de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(benciloxicarbonil)-4,5-isopropilidendioxi-1,2-ciclohexanodiamina y (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(benciloxicarbonil)-4,5-isopropilidendioxi-1,2-ciclohexanodiamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 197.

30

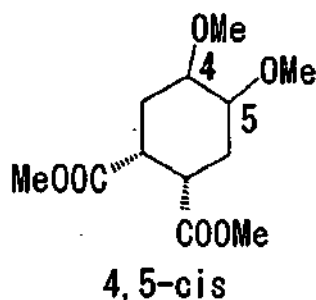
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,44 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,59-1,72 (2H, m), 1,93-1,96 (1H, m), 2,23-2,26 (2H, m), 2,66-2,69 (1H, m), 2,93-2,95 (1H, m), 3,60-3,62 (1H, m), 4,15-4,16 (1H, m), 4,22 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,70 (1H, s), 8,27 (1H, s), 11,76 (1H, s).

35

[Ejemplo de Referencia 234]

Mezcla de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-4,5-dimetoxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dimetilo y (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-4,5-dimetoxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dimetilo:

40



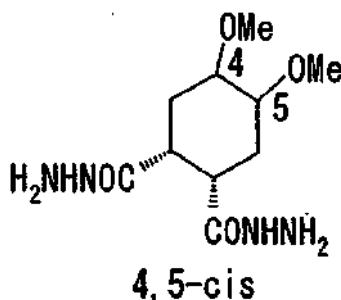
En una atmósfera de argón, se añadieron de forma sucesiva yoduro de metilo (2,00 ml) e hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite, 1,29 g) a una solución (25 ml) de una mezcla (3,74 g) de ácido (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-4,5-dihidroxociclohexano-1,2-dicarboxílico y ácido (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-4,5-dihidroxociclohexano-1,2-dicarboxílico en tetrahidrofurano con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción dietil éter y agua para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (2,64 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,35-1,45 (1H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 2,34-2,40 (1H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 2,93-3,01 (1H, m), 3,20-3,26 (1H, m), 3,35-3,45 (7H, s), 3,69 (6H, s).

MS (ESI) m/z: 261 (M+H)<sup>+</sup>.

15 [Ejemplo de Referencia 235]

Mezcla de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-4,5-dimetoxiciclohexano-1,2-dicarboxidihidrazida y (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-4,5-dimetoxiciclohexano-1,2-dicarboxidihidrazida:



20

Se añadió gota a gota monohidrato de hidrazina (1,97 ml) a una solución (10 ml) de la mezcla (2,64 g) de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-4,5-dimetoxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dimetilo y (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-4,5-dimetoxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dimetilo en etanol, y la mezcla resultante se calentó durante una noche a reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró, y se añadió al residuo éter dietílico para solidificar el residuo, obteniendo de esa manera el compuesto del título (1,07 g).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,25-1,35 (1H, m), 1,55-1,70 (2H, m), 1,91-2,00 (1H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 2,55-2,70 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m), 3,20-3,40 (6H, m), 3,64 (1H, s a), 4,06 (4H, s a), 8,85 (1H, s a), 8,97 (1H, s a).

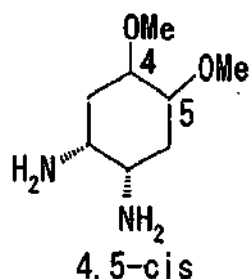
MS (FAB) m/z: 261 (M+H)<sup>+</sup>.

30

[Ejemplo de Referencia 236]

Mezcla de hidrocloreto de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-4,5-dimetoxi-1,2-ciclohexanodiamina e hidrocloreto de (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-4,5-dimetoxi-1,2-ciclohexanodiamina:

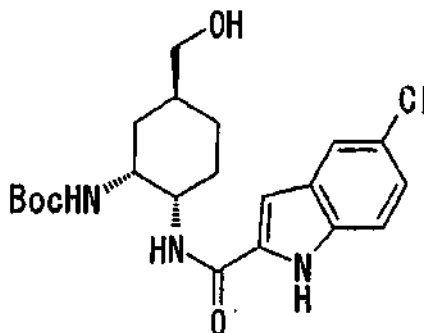
35



- Se añadieron de forma sucesiva hielo (3,7 g), ácido clorhídrico concentrado (1,9 ml) y éter dietílico (4,1 ml) a la mezcla (1,07 g) de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-4,5-dimetoxiciclohexano-1,2-dicarboxidihidrazida y (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-4,5-dimetoxiciclohexano-1,2-dicarboxidihidrazida. Mientras se agitaba con refrigeración en hielo, se añadió gota a gota agua (1,6 ml) que contenía nitrito sódico (709 mg) durante 10 minutos. La mezcla se agitó durante 5 minutos con refrigeración en hielo para separar una fase de éter dietílico, y la fase de éter se secó sobre cloruro de calcio. Se añadió tolueno (10 ml) a la solución, se retiró cuidadosamente solamente el éter dietílico por destilación a presión reducida, y la solución de tolueno resultante se calentó a 120 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a ácido clorhídrico concentrado (3 ml) calentado a 60 °C, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró, y se añadió etanol al residuo. La mezcla se concentró. Se añadió acetato de etilo, y el polvo depositado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (745 mg).
- RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,50-1,60 (1H, m), 1,75-1,87 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,31-2,40 (1H, m), 3,20-3,40 (9H, m), 3,75 (1H, s a), 8,67 (6H, s a).
- MS (FAB) m/z: 175 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 237]

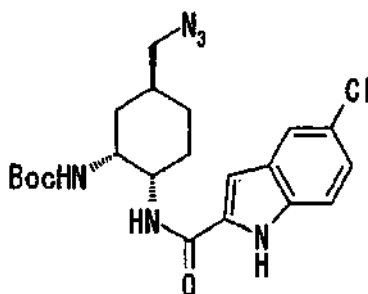
- (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-(terc-Butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroximetil-1,2-ciclohexanodiamina:



- El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 221.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).
- MS (ESI) m/z: 422 (M+H)<sup>+</sup>.

- [Ejemplo de Referencia 238]

(1R\*,2S\*,4R\*)-4-Azidometil-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



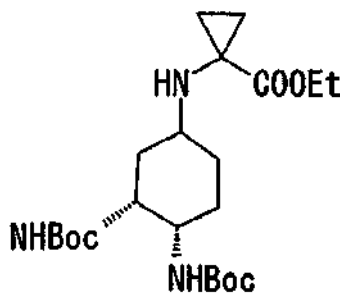
El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2S\*,4R\*)-N²-(terc-butoxicarbonyl)-N¹-[(5-cloroindol-2-il)carbonyl]-4-hidroximetil-1,2-ciclohexanodiamina de una forma similar al Ejemplo de Referencia 127.

5

[Ejemplo de Referencia 239]

(1R\*,2S\*)-N,N-Bis(terc-butoxicarbonyl)-4-[(1-etoxicarbonyl)ciclopropan-1-il]amino-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A y Estereoisómero B):

10



Se disolvió hidrocloreto de 1-aminociclopropanocarboxilato de etilo (1,63 g) en diclorometano (60 ml), y se añadieron (1R\*,2S\*)-N,N-bis(terc-butoxicarbonyl)-4-oxo-1,2-ciclohexanodiamina (3,0 g) y triacetoxiborohidruro sódico (2,51 g) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 → 1:1) para obtener los compuestos del título (Estereoisómero A: 1,43 g y Estereoisómero B: 2,17 g) en forma de unos sólidos amorfos incoloros.

15

20

Estereoisómero A:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,90-1,00 (1H, m), 1,05-1,15 (1H, m), 1,20-1,85 (29H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 3,20-3,35 (2H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 4,11 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,75-4,95 (2H, m).  
MS (FAB) m/z: 442 (M+H)<sup>+</sup>.

25

Estereoisómero B:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,90-1,70 (29H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,20-3,45 (2H, m), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,80-4,95 (2H, m).  
MS (FAB) m/z: 442 (M+H)<sup>+</sup>.

30

[Ejemplo de Referencia 240]

(1R\*,2S\*)-N²-[(5-Cloroindol-2-il)carbonyl]-4-[(1-etoxicarbonyl)ciclopropan-1-il]amino-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A) y (1R\*,2S\*)-N¹-[(5-cloroindol-2-il)carbonyl]-4-[(1-etoxicarbonyl)-ciclopropan-1-il]amino-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A):

35

40

Se disolvió (1R\*,2S\*)-N,N-bis(terc-butoxicarbonyl)-4-[(1-etoxicarbonyl)ciclopropan-1-il]amino-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A) (1,34 g) en diclorometano (20 ml), se añadió una solución saturada de ácido clorhídrico en etanol (20 ml), y la mezcla se agitó durante 90 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener hidrocloreto de (1R\*,2S\*)-4-[(1-etoxicarbonyl)ciclopropan-1-il]amino-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A) (1,07 g) en forma de un sólido incoloro.

El producto descrito anteriormente se trató de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 125 para obtener el compuesto del título.

Un compuesto del título:

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,95-1,05 (2H, m), 1,20-1,35 (6H, m), 1,45 (1H, m), 1,50-1,90 (4H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 3,05 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,76 (1H, m), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,98 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 1,5 Hz).  
MS (FAB) m/z: 419 (M+H)<sup>+</sup>.

10

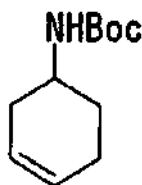
El otro compuesto del título:

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,99 (1H, m), 1,20-1,35 (6H, m), 1,35-1,90 (6H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,61 (1H, m), 3,36 (1H, m), 4,05-4,20 (3H, m), 6,88 (1H, s), 7,22 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,0 Hz).  
MS (FAB) m/z: 419 (M+H)<sup>+</sup>.

15

[Ejemplo de Referencia 241]

20 4-(terc-Butoxicarbonilamino)-1-ciclohexeno:



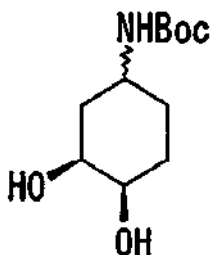
25 Se disolvió ácido 3-ciclohexeno-1-carboxílico (25,3 g) en terc-butanol (250 ml), se añadieron trietilamina (28 ml) y difenilfosforilazida (43,0 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y 2 días a 90 °C. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano) y a continuación se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20: 1) para obtener el compuesto del título (24,9 g) en forma de unos cristales incoloros.  
30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

30

[Ejemplo de Referencia 242]

35 (1R\*,2S\*)-4-(terc-Butoxicarbonilamino)-1,2-dihidroxiciclohexano:

35



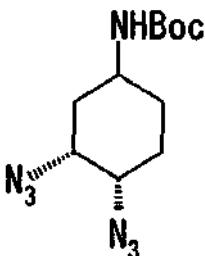
El compuesto del título se obtuvo a partir de 4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-ciclohexeno de una forma similar al Ejemplo de Referencia 183.

40 RMN <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 232 (M+H)<sup>+</sup>.

40

[Ejemplo de Referencia 243]

(1R\*,2S\*)-4-(terc-Butoxicarbonilamino)-1,2-diazido-ciclohexano (Estereoisómero A y Estereoisómero B):



5

Los respectivos compuestos del título se obtuvieron a partir de (1R\*,2S\*)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-1,2-dihidroxíciclohexano de una forma similar al Ejemplo de Referencia 127.

10 Estereoisómero A:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

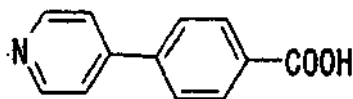
15 Estereoisómero B:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

20

[Ejemplo de Referencia 244]

Hidrocloreuro del ácido 4-(4-piridil)benzoico.



25

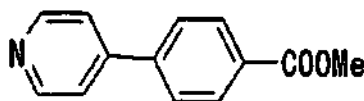
Se disolvieron hidrocloreuro de 4-bromopiridina (11,7 g) y ácido 4-carboxifenilbórico (10,0 g) en un disolvente mixto compuesto por tolueno (250 ml) y agua (250 ml), se añadieron de forma sucesiva tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,0 g) y carbonato sódico anhidro (25,4 g), y la mezcla se calentó a reflujo a 120 °C durante 19 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción para extraerla con agua. Se añadió ácido clorhídrico concentrado a la fase acuosa para acidificarla. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y a continuación se concentró, y los sólidos depositados se recogieron para obtener el compuesto del título (8,37 g) en forma de un sólido incoloro.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

35 MS (FAB) m/z: 200 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 245]

40 4-(4-Piridil)benzoato de metilo:



45 Se disolvió hidrocloreuro del ácido 4-(4-piridil)benzoico (12,4 g) en metanol (200 ml), se añadió ácido sulfúrico concentrado (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de completarse la reacción, el disolvente se retiró por destilación, y se añadió al residuo una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para extraerla con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, el

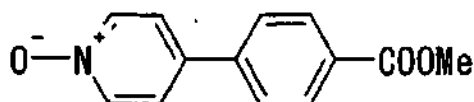
disolvente se retiró por destilación, y se añadió hexano al residuo para solidificarlo, obteniendo de esta manera el compuesto del título (9,86 g) en forma de un polvo incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

5

[Ejemplo de Referencia 246]

N-óxido de 4-(4-metoxicarbonilfenil)piridina:



10

Se disolvió 4-(4-piridil)benzoato de metilo (1,49 g) en diclorometano (30 ml), se añadió ácido m-cloroperbenzoico al 70% (3,46 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de sulfito sódico para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación para obtener el compuesto del título (1,33 g) en forma de un polvo de color blanco.

15

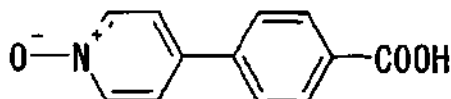
RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ: 3,88 (3H, s), 7,86 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,30 (2H, d, J = 7,2 Hz).

MS (FAB) m/z: 230 (M+H)<sup>+</sup>.

20

[Ejemplo de Referencia 247]

N-óxido de 4-(4-carboxifenil)piridina:



25

Se disolvió N-óxido de 4-(4-carboxifenil)piridina (802 mg) en dioxano (20 ml), se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (5 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (5 ml) para neutralizarla. De forma adicional se añadió agua (5 ml), y el precipitado formado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (627 mg) en forma de un sólido de color blanco.

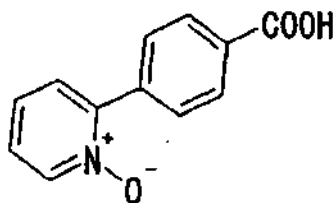
30

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

35

[Ejemplo de Referencia 248]

N-óxido de 2-(4-carboxifenil)piridina:



40

El N-óxido de 2-(4-etoxicarbonilfenil)piridina (260 mg) sintetizado a partir de ácido 4-(2-piridil)benzoico de la misma forma que en el Ejemplo de Referencia anterior se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2,00 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 1 N (6 ml) al residuo, y el precipitado formado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (202 mg) en forma de un sólido amorfo incoloro.

45

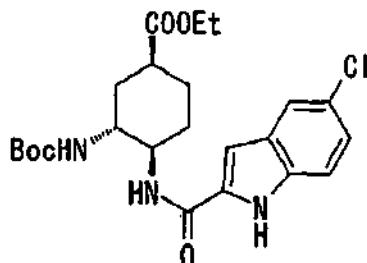
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,41-7,45 (2H, m), 7,65-7,69 (1H, m), 7,94 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,34-8,38 (1H, m), 13,09 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 216 (M+H)<sup>+</sup>.



[Ejemplo de Referencia 249]

(1R,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-Butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-(5-cloroindol-2-il)carbonil-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina:



5

1) Se obtuvo (1R,2R,4S)-N<sup>2</sup>-terc-butoxicarbonil-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina en forma de un aceite de color pardo pálido a partir de (1S,3R,4R)-4-azido-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxilato de etilo de una forma similar al Ejemplo de Referencia 158.

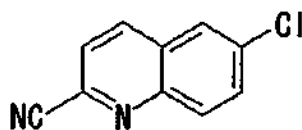
10

2) El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro a partir del producto descrito anteriormente de una forma similar al Ejemplo de Referencia 159.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22-1,72 (5H, 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).  
MS (ESI) m/z: 464 (M+H)<sup>+</sup>.

20 [Ejemplo de Referencia 250] 6-Cloro-2-cianoquinolina:

20



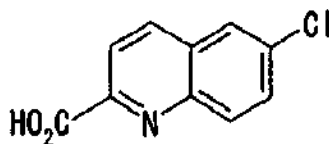
25 Se disolvió 6-cloroquinolina (2,50 g) en diclorometano (25 ml), y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (3,71 g) con refrigeración en hielo para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de diluir la mezcla de reacción con diclorometano, la mezcla diluida se lavó con una solución acuosa de tiosulfato sódico y una solución acuosa de hidróxido sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano (40 ml), y se añadieron cianuro de trimetilsililo (2,0 ml) y cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (1,50 ml) para calentar la mezcla resultante durante 9 horas a reflujo. Después de añadir de forma adicional cianuro de trimetilsililo (2,0 ml) y cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (1,50 ml), y de calentar la mezcla durante 16 horas a reflujo, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, y se añadió una solución acuosa al 10% de carbonato potásico (40 ml) para agitar la mezcla durante 30 minutos. Después de separar una fase orgánica y de secarla sobre sulfato sódico anhidro, se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se añadió diclorometano al residuo, y los cristales depositados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (1,77 g) en forma de unos cristales incoloros. Además, se purificaron las aguas madres por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano) para obtener el compuesto del título (0,80 g) en forma de unos cristales de color amarillo pálido.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 189 (M+H)<sup>+</sup>.

40

[Ejemplo de Referencia 251]

Ácido 6-cloroquinolina-2-carboxílico:



45

Se disolvió 6-cloro-2-cianoquinolina (1,73 g) en ácido clorhídrico concentrado (40 ml), y la solución se calentó durante 19 horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y los depósitos se recogieron por filtración y a continuación se lavaron con agua para obtener el compuesto del título (1,81 g) en forma de un sólido incoloro.

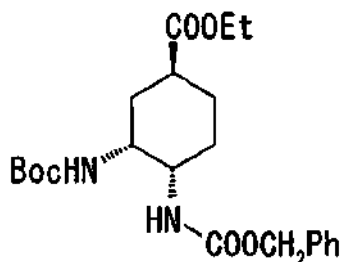
5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,87 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 8,10-8,20 (2H, m), 8,24 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,5 Hz).

MS (FAB) m/z: 208 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 252]

10

(1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-Benciloxicarbonil-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-4-etoxicarbonilciclohexanodiamina:



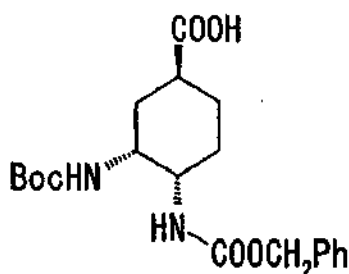
15 Se disolvió (1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-4-etoxi-carbonilciclohexanodiamina (3,10 g) en tetrahidrofurano (50 ml), y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml). Después de añadir gota a gota cloruro de benciloxicarbonilo (1,71 ml) a la mezcla de reacción con refrigeración en hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml) para realizar una separación líquida. Después de secar la fase orgánica resultante sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Los sólidos depositados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (3,24 g) en forma de un sólido incoloro.

20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,29-1,44 (1H, m), 1,51-1,64 (1H, m), 1,72-2,02 (4H, m), 2,27-2,40 (1H, m), 3,60-3,73 (1H, m), 4,00-4,15 (3H, m), 4,59 (1H, s a), 5,01-5,13 (2H, m), 5,26 (1H, s a), 7,27-7,38 (5H, m).

25 [Ejemplo de Referencia 253]

(1S,2R,4S)-4-Carboxi-N<sup>1</sup>-benciloxicarbonil-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-1,2-ciclohexanodiamina:



30

Se disolvió (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-benciloxicarbonil-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina (620 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió una solución acuosa (5,0 ml) de monohidrato de hidróxido de litio (93 mg) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de añadir de forma adicional monohidrato de hidróxido de litio (221 mg) a la mezcla de reacción, y de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (580 mg) en forma de una sustancia espumosa incolora.

35

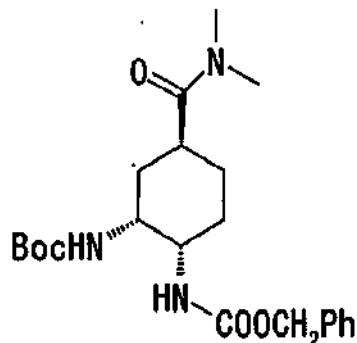
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22-2,02 (6H, m), 1,44 (9H, s), 2,27-2,45 (1H, a), 3,71-3,76 (1H, a), 4,09 (1H, a), 4,66-4,71 (1H, a), 5,10 (2H, s), 5,26 (1H, a), 6,15 (1H, a), 7,35 (5H, s).

40

MS (FAB) m/z: 393 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 254]

(1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-Benciloxycarbonil-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-1,2-ciclohexanodiamina:



5

Se disolvió (1S,2R,9S)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-benciloxycarbonil-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-1,2-ciclohexanodiamina en diclorometano (50 ml), y se añadieron hidrocloreto de dimetilamina (240 mg), trietilamina (0,41 ml), hidrocloreto de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etilcarbodiimida (420 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (340 mg) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron de forma adicional hidrocloreto de dimetilamina (480 mg) y trietilamina (0,82 ml) a la mezcla de reacción para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante un período adicional de 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua para separar una fase orgánica. Después se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 N y solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:cloruro de metileno = 3:47 → 2:23) para obtener el compuesto del título (620 mg) en forma de una sustancia espumosa incolora.

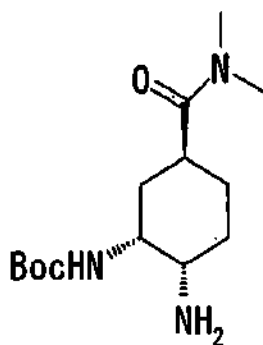
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,26-1,98 (6H, m), 1,44 (9H, s), 2,57-2,63 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,70 (1H, s a), 4,14 (1H, s a), 4,65 (1H, s a), 5,10 (2H, s), 5,05-5,13 (1H, a), 7,35 (5H, s).

MS (FAB) m/z = 420 (M+H)<sup>+</sup>.

20

[Ejemplo de Referencia 255]

(1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-Butoxicarbonil)-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-1,2-ciclohexanodiamina:



25

Se disolvió (1S,2S,4R)-N<sup>1</sup>-benciloxycarbonil-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-1,2-ciclohexanodiamina (560 mg) en tetrahidrofurano (100 ml), y se añadió paladio al 10% sobre carbono (220 mg) para agitar la mezcla durante 17 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de retirar del catalizador por filtración, el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (370 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,21-1,87 (6H, m), 1,45 (9H, s), 2,64-2,75 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,73-3,78 (2H, s a), 4,93 (1H, s a).

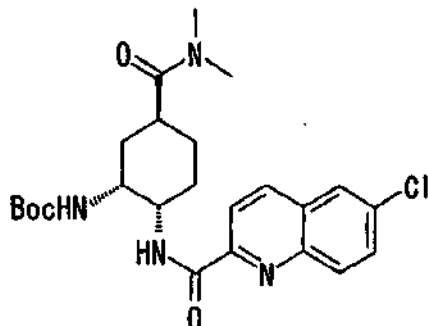
MS (FAB) m/z: 286 (M+H)<sup>+</sup>.

35

[Ejemplo de Referencia 256]

(1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-Butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(6-cloroquinolin-2il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-1,2-ciclohexanodiamina:

5

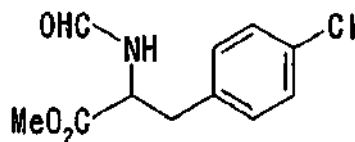


El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-1,2-ciclohexanodiamina y ácido 6-cloroquinolina-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo de Referencia 159.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 475 (M+H)<sup>+</sup>.

15 [Ejemplo de Referencia 257]

Éster de metilo de (±)-N-formil-(4-clorofenil)alanina:



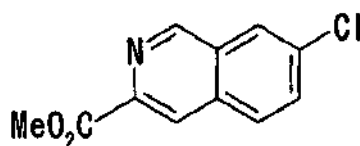
20

Se suspendió el hidrocloreto del éster de metilo de (±)-(4-clorofenil)alanina (2,00 g) en diclorometano (20 ml), y se añadieron hidrocloreto de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etilcarbodiimida (1,60 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,23 g), N-metilmorfolina (1,90 ml) y ácido fórmico (0,30 ml) para agitar la mezcla durante 15 minutos. Después de repetir 3 veces un proceso en el que se añadió de forma adicional ácido fórmico (0,30 ml) para agitar la mezcla

25 durante 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano. Después de lavar la fase orgánica con agua y secarla a continuación sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 40:1) para obtener el compuesto del título (1,21 g) en forma de un aceite de color amarillo.  
30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 242 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 258]

35 7-Cloroisoquinolina-3-carboxilato de metilo:



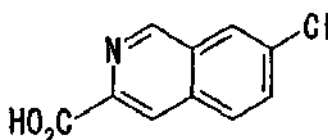
40 Se disolvió el éster de metilo de (±)-N-formil-(4-clorofenil)alanina (1,45 g) en diclorometano (40 ml), y se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,57 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió cloruro férrico (1,17 g) a una temperatura ambiente de aproximadamente -10 °C para agitar la mezcla a

temperatura ambiente durante 4 días. Se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla resultante se diluyó con diclorometano para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (38 ml), y se añadió ácido sulfúrico concentrado (2 ml) para calentar la mezcla durante 20 horas a reflujo. Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se extrajo con diclorometano, y el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró 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 obtener el compuesto del título (0,25 g) en forma de unos cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,07 (3H, s), 7,74 (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 259]

Hidrocloruro del ácido 7-cloroisoquinolina-3-carboxílico:

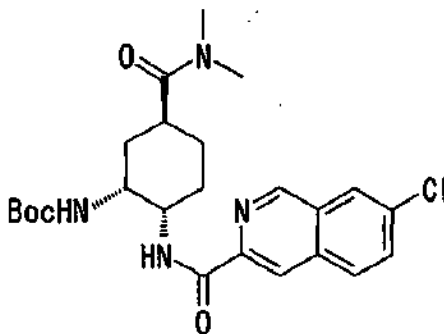


Se disolvió 7-cloroisoquinolina-3-carboxilato de metilo (0,23 g) en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) para calentar la mezcla durante 18 horas a reflujo. La temperatura de la mezcla de reacción se disminuyó a la temperatura ambiente, y los depósitos se recogieron por filtración y a continuación se lavaron con agua para obtener el compuesto del título (0,21 g) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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). MS (FAB) m/z: 208 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo de Referencia 260]

(1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-Butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(7-cloroisoquinolin-3-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-1,2-ciclohexanodiamina:



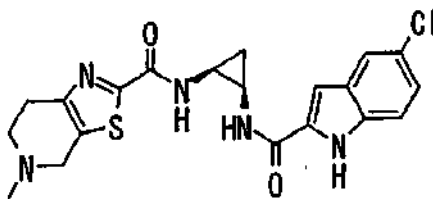
El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-1,2-ciclohexanodiamina e hidrocloruro del ácido 7-cloroisoquinolina-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo de Referencia 159.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 475 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 1] (REFERENCIA)

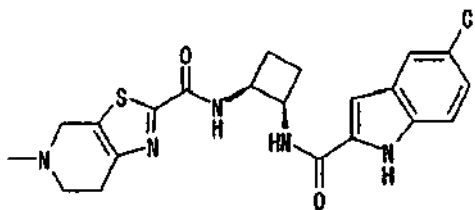
Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopropanodiamina:



- Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (71 mg) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (100 mg) a una solución de (±)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopropanodiamina (108 mg) y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio (124 mg) disueltos en N,N-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 8 días. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida usando una bomba de vacío, se añadieron al residuo agua (50 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) para realizar una extracción con diclorometano. La fases orgánicas resultantes se recogieron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se retiró el disolvente por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1). Después de añadir ácido clorhídrico 1 N, diclorometano y metanol a la sustancia amorfa obtenida de esta manera, la mezcla se concentró para obtener el compuesto del título (72 mg) en forma de un sólido incoloro.
- RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).
- MS (FAB) m/z: 430 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 2] (REFERENCIA)

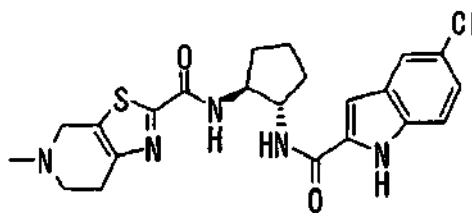
- 20 Hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclobutanodiamina:



- 25 Se añadieron 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio (136 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (255 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (90 mg) a una solución de (±)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclobutanodiamina (117 mg) disuelta en N,N-dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación se retiró el disolvente por destilación a presión reducida usando una bomba de vacío, y se añadieron al residuo diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se retiró el disolvente por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol:diclorometano = 7:93). Después se añadió acetato de etilo y una solución 1 N de ácido clorhídrico en etanol al compuesto obtenido de esta manera para acidificarlo, y se retiró el disolvente por destilación a presión reducida.
- 30 Se añadió acetato de etilo de nuevo, y el precipitado formado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (56 mg) en forma de un polvo incoloro.
- RMN <sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,00-2,35 (4H, m), 2,88 (3H, m), 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).
- 40 MS (FAB) m/z: 444 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 3]

- 45 Hidrocloreto de (±)-trans-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:



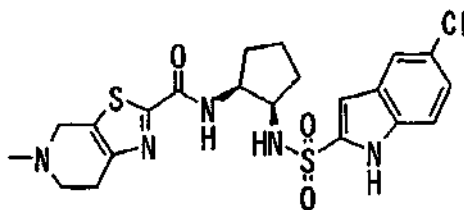
Se añadieron ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (80 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (98 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (23 mg) y trietilamina (141  $\mu$ l) a una solución de hidrocloreto de ( $\pm$ )-trans-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (120 mg) disuelto en N,N-dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadieron al residuo diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, se retiró el disolvente por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 93:7). A continuación se añadieron al sólido de color amarillo pálido obtenido de esta manera diclorometano (5 ml) y una solución 1 N de ácido clorhídrico en etanol (282  $\mu$ l). Se añadió acetato de etilo, se retiró el disolvente por destilación a presión reducida y el precipitado formado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (109 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN  $^1$ H (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 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).

MS (ESI) m/z: 458 (M+H) $^+$ .

[Ejemplo 4] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)sulfonil]-N $^2$ -[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:



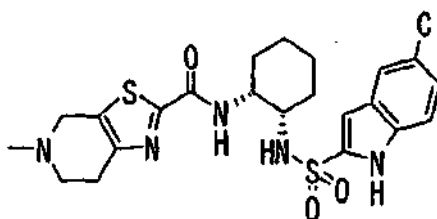
El compuesto del título (182 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante la disolución de ( $\pm$ )-cis-N-[(5-cloro-1-fenilsulfonilindol-2-il)sulfonil]-1,2-ciclopentanodiamina (409 mg), 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio (250 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (61 mg) en N,N-dimetilformamida (7 ml) y provocando la reacción con hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (259 mg) como agente de condensación de una forma similar al Ejemplo 2.

RMN  $^1$ H (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,43-1,85 (6H, m), 2,94 (3H, s), 3,15 (2H, s a), 3,49-3,84 (3H, m), 4,23 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,35-4,63 (2H, m a), 6,78 (1H, s), 7,22 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,30 (1H, s a), 7,54 (1H, s a), 7,88, 7,90(1H, cada uno s), 8,15 (1H, a, J = 8,3 Hz), 11,55-11,75 (1 H, m a), 12,01 (1H, s a).

MS (ESI) m/z: 494 (M+H) $^+$ .

[Ejemplo 5]

Hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)sulfonil]-N $^2$ -[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

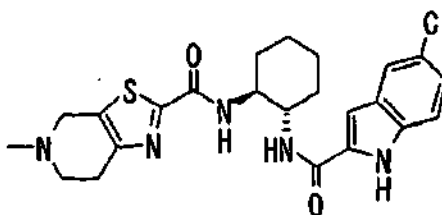


Se suspendió trifluoroacetato de ( $\pm$ )-cis-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (400 mg) en diclorometano (10 ml), se añadieron trietilamina (0,514 ml) y cloruro de 5-cloro-1-fenilsulfonilindol-2-sulfonilo (documento de Solicitud de Patente Japonesa abierta a la inspección pública N° 2000-119253) (319 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de añadir agua a la mezcla de reacción para realizar una separación líquida, la fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:3) para obtener una sustancia espumosa de color amarillo pálido. Esta sustancia se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), y se añadieron metanol (2 ml) y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (1,5 ml) para calentar la mezcla a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo diclorometano y ácido clorhídrico 1 N para realizar una separación líquida. Después de secar la fase orgánica resultante sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:3) para obtener una sustancia espumosa de color amarillo pálido. Esta sustancia se añadió a ácido clorhídrico 1 N (1 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (108 mg) en forma de una sustancia espumosa de color amarillo pálido.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 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). MS (FAB) m/z: 508 (M+H) $^+$ .

20 [Ejemplo 6]

Hidrocloreto de ( $\pm$ )-trans-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N $^2$ -[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



25

Se añadieron ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (109 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (9 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (321 mg) y trietilamina (0,232 ml) a una solución de trifluoroacetato de ( $\pm$ )-trans-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (300 mg) 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 se añadieron al residuo diclorometano y agua para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 25:1) para obtener una sustancia espumosa incolora. Se añadió a esta sustancia ácido clorhídrico 1 N (1 ml) y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (203 mg) en forma de una sustancia espumosa de color pardo pálido.

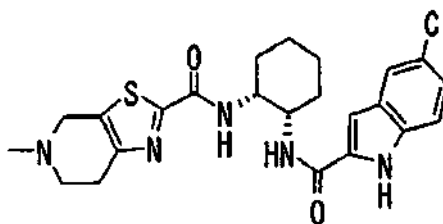
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,25-1,40 (2H, m), 1,46-1,81 (4H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,89 (3H, s), 3,00-3,76 (5H, m), 3,86-3,97 (1H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 4,25-4,72 (1H, m), 7,03 (1H, s), 7,12 (1H, dd, J = 8,5, 1,2 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,64 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,70 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 472 (M+H) $^+$ .

40

[Ejemplo 7]

45 Hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N $^2$ -[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



El compuesto del título se obtuvo a partir de trifluoroacetato de ( $\pm$ )-cis-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina de una forma similar al Ejemplo 6.

50



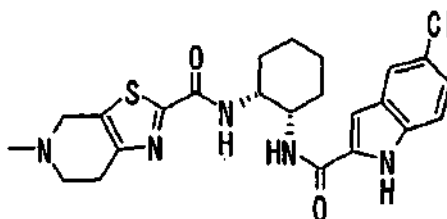
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,35-1,70 (6H, m), 1,80-2,06 (2H, m), 2,89 (3H, s), 3,00-3,27 (2H, m), 3,35-3,51 (1H, m), 3,57-3,82 (1H, m), 4,15-4,30 (2H, m), 4,32-4,48 (1H, m), 4,60-4,74 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,14 (1H, s a), 8,36-8,48 (1H, m), 11,51 (1H, s a), 11,86 (1H, s).  
MS (FAB) m/z: 472 (M+H)<sup>+</sup>.

5

[Ejemplo 8]

(1S,2R)-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

10



El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R,2S)-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Isómero B) de una forma similar al Ejemplo 6.

15

[α]<sub>D</sub> -128,7° (20,8 °C, C = 0,5, CHCl<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,38-1,52 (2H, m), 1,55-1,70 (4H, m), 1,89-2,07 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,70-2,77 (2H, m), 2,78-2,87 (2H, m), 3,63 (2H, s), 4,20-4,30 (2H, m), 7,12 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,30 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,77 (1H, s).

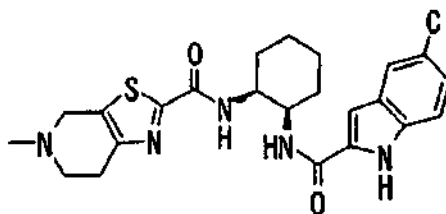
MS (FAB) m/z: 472 (M+H)<sup>+</sup>.

20

[Ejemplo 9]

(1R,2S)-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

25



El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2R)-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Isómero A) de una forma similar al Ejemplo 6.

30

[α]<sub>D</sub> +125,7° (20,8 °C, C = 0,5, CHCl<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,38-1,52 (2H, m), 1,55-1,70 (4H, m), 1,89-2,07 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,70-2,76 (2H, m), 2,78-2,86 (2H, m), 3,63 (2H, s), 4,20-4,30 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,30 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,78 (1H, s).

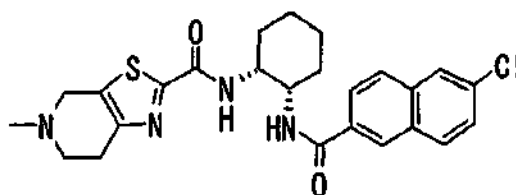
MS (FAB) m/z: 472 (M+H)<sup>+</sup>.

35

[Ejemplo 10]

Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(6-cloronaftalen-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

40



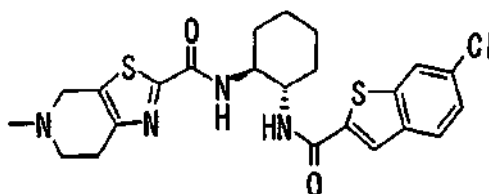
El compuesto del título (186 mg) se obtuvo en forma de una sustancia espumosa color pardo pálido mediante la disolución de hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (275 mg), ácido 6-cloronaftaleno-2-carboxílico (Eur. J. Chem. -Chim. Ther., 1984, Vol. 19, pp. 205-214) (148 mg), trietilamina (0,298 ml) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (11 mg) en N,N-dimetilformamida (20 ml) y provocando la reacción con hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (412 mg) como agente de condensación de una forma similar al Ejemplo 6.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 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).

MS (FAB) m/z: 483 (M+H) $^+$ .

[Ejemplo 11]

Hidrocloreto de ( $\pm$ )-trans-N $^1$ -[(6-clorobenzo[b]tiofeno-2-il)carbonil]-N $^2$ -[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



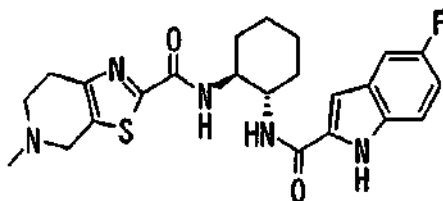
El compuesto del título (239 mg) se obtuvo en forma de una sustancia espumosa de color pardo pálido mediante la disolución de hidrocloreto de ( $\pm$ )-trans-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (255 mg, 0,665 mmol), ácido 6-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (documento de Solicitud de Patente Japonesa abierta a inspección pública N° 2000-119253) (141 mg), trietilamina (0,276 ml) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (10 mg) en N,N-dimetilformamida (20 ml) y provocando la reacción con hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (382 mg) como agente de condensación de una forma similar al Ejemplo 6.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 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).

MS (FAB) m/z: 489 (M+H) $^+$ .

[Ejemplo 12]

Hidrocloreto de ( $\pm$ )-trans-N $^1$ -[(5-fluoroindol-2-il)carbonil]-N $^2$ -[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de ( $\pm$ )-trans-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y ácido 5-fluoroindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo 6.

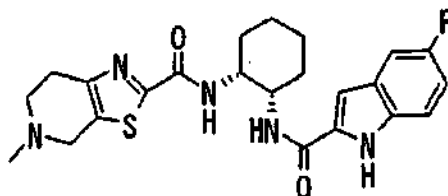
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,20-1,38 (2H, m), 1,40-1,57 (1H, m), 1,54-1,68 (1H, m), 1,71 (2H, d, J = 7,3 Hz), 1,88 (2H, d, J = 12,0 Hz), 2,86 (3H, s), 2,95-3,29 (2H, m), 3,40 (1H, s a), 3,63 (1H, s a), 3,90 (1H, s a), 3,97-4,10 (1H, m), 4,20-4,44 (1H, m), 4,53-4,70 (1H, m), 6,98 (1H, 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).

MS (ESI) m/z: 456 (M+H) $^+$ .

## [Ejemplo 13]

Hidrocloruro de ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>-[(5-fluorindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

5

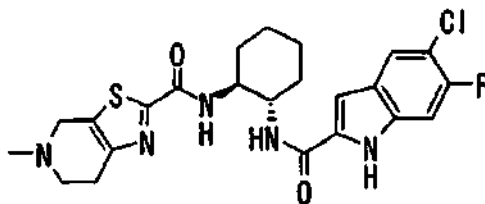


El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloruro de ( $\pm$ )-cis-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y ácido 5-fluorindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo 6.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,43 (2H, s a), 1,61 (4H, s a), 1,82-2,08 (2H, m), 2,89 (3H, s), 3,00-3,23 (2H, m), 3,44 (1H, s a), 3,65 (1H, s a), 4,23 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,26 (1H, s a), 4,41 (1H, s a), 4,68 (1H, d, J = 16,2 Hz), 6,98-7,07 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,37-7,43 (2H, m), 8,01 (1H, s a), 8,35-8,52 (1 H, a), 11,37 (1H, s a), 11,74 (1H, s).  
MS (ESI) m/z: 456 (M+H)<sup>+</sup>.

## 15 [Ejemplo 14] (Referencia)

Hidrocloruro de (+)-trans-N<sup>1</sup>-[(5-cloro-6-fluorindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



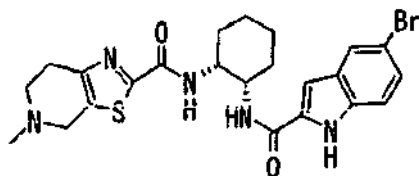
20

El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloruro de ( $\pm$ )-trans-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y ácido 5-cloro-6-fluorindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo 6.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 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).  
MS (FAB) m/z: 490 (M+H)<sup>+</sup>.

## 30 [Ejemplo 15]

Hidrocloruro de ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>-[(5-bromoindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



35

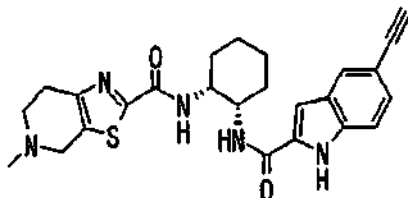
El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloruro de ( $\pm$ )-cis-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y ácido 5-bromoindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo 6.

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 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).  
MS (ESI) m/z: 515 (M+).

## [Ejemplo 16] (REFERENCIA)

(±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-Etinilindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

5



Se añadieron trietilamina (6 ml), N,N-dimetilformamida (5 ml), trimetilsililacetileno (0,250 ml) y acetato de paladio (20 mg) a una solución (2 ml) de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-bromoindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (300 mg) y trifenilfosfina (70 mg) en tetrahydrofurano a temperatura ambiente. Después de agitar a 90 °C durante 2 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadieron diclorometano (20 ml) y a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) para realizar una separación líquida. La fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml), las fases orgánicas se recogieron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano:acetona:metanol = 10:10:1) para obtener una mezcla que contenía principalmente (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[[5-(trimetilsililetinil)indol-2-il]carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina en forma de un sólido incoloro. Este producto se disolvió en metanol (6 ml), se añadió carbonato potásico (120 mg), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadieron a la mezcla de reacción diclorometano (20 ml) y agua (20 ml) para realizar una separación líquida. La fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml), las fases orgánicas se recogieron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano:acetona:metanol = 10:10:1) y se disolvió en agua-metanol-diclorometano. A continuación se concentró la solución resultante para obtener el compuesto del título (72 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

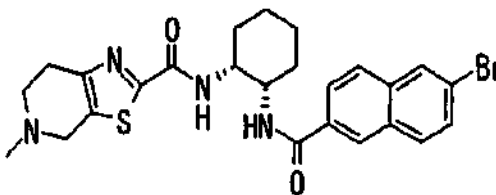
MS (FAB) m/z: 462 (M+H)<sup>+</sup>.

30

## [Ejemplo 17]

Hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(6-bromonaftalen-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

35



El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y ácido 6-bromonaftaleno-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo 6.

40

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,45 (2H, s a), 1,62 (4H, s a), 1,96 (2H, s a), 2,88 (3H, s), 2,93-3,25 (2H, m), 3,40 (1H, s a), 3,64 (1H, s a), 4,25 (2H, s a), 4,41 (1H, s a), 4,66 (1H, s a), 7,72 (1H, s a), 7,90 (1H, s a), 7,99 (2H, s a), 8,20-8,55 (4H, m), 11,46 (1H, s a).

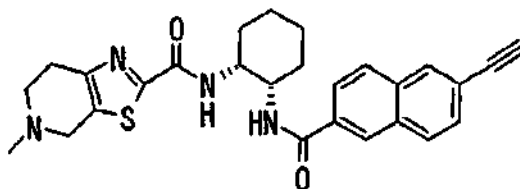
MS (ESI) m/z: 526 (M<sup>+</sup>, Br<sup>79</sup>), 528 (M<sup>+</sup>, Br<sup>81</sup>).

45

[Ejemplo 18] (REFERENCIA)

(±)-cis-N<sup>1</sup>-[(6-Etini-naftalen-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

5



El compuesto del título se obtuvo a partir de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(6-bromonaftalen-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina de una forma similar al Ejemplo 16.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,53-1,68 (3H, m), 1,72 (1H, s a), 1,80 (1H, s a), 1,93 (2H, s a), 2,17 (1H, s a), 2,59 (3H, s), 2,94 (2H, s a), 2,96-3,04 (2H, m), 3,19 (1H, s), 3,78-3,90 (2H, m), 4,27 (1H, s a), 4,48 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,4, 1,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 8,02 (1H, s), 8,31 (1H, s).

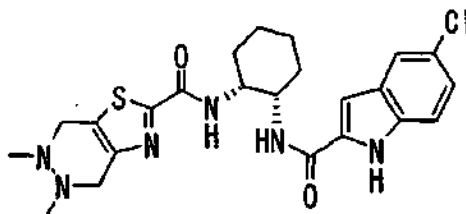
MS (FAB) m/z: 473 (M+H)<sup>+</sup>.

15

[Ejemplo 19] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-d]piridazin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

20



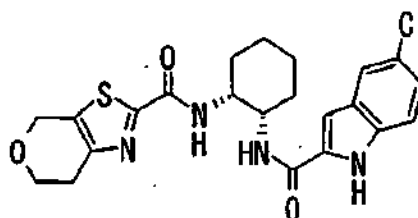
El compuesto del título se obtuvo a partir de (±)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y 5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-d]piridazina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 487 (M+H)<sup>+</sup>.

30 [Ejemplo 20] (REFERENCIA)

(±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



35

El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloruro de (±)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y 6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

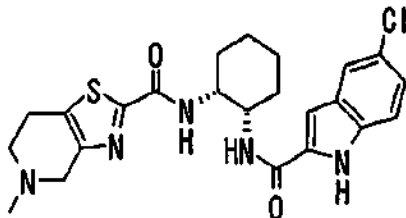
40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,36-1,72 (6H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 2,80-2,87 (2H, m), 3,93 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,20-4,32 (2H, m), 4,81 (2H, s), 7,12 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 459 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 21] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

5



El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloruro de ( $\pm$ )-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

10

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 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).

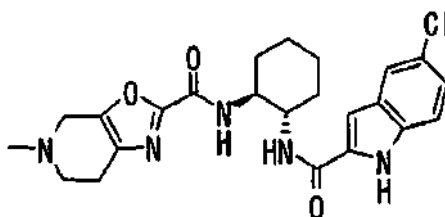
MS (FAB) m/z: 472 (M+H)<sup>+</sup>.

15

[Ejemplo 22] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de ( $\pm$ )-trans-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

20



El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloruro de ( $\pm$ )-trans-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-oxazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

25

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 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).

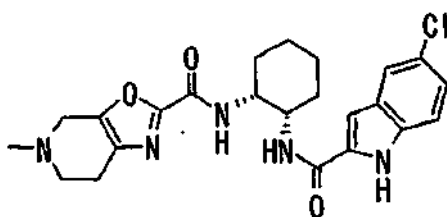
MS (FAB) m/z: 456 (M+H)<sup>+</sup>.

30

[Ejemplo 23] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

35



El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloruro de ( $\pm$ )-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

40

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,33-1,72 (6H, m), 1,86-2,06 (2H, m), 2,70-3,05 (5H, m), 3,30-3,77 (2H, m), 4,17-4,32 (2H, m), 4,33-4,70 (2H, m), 7,12-7,20 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,54 (1H, s a), 11,61 (1H, s a), 11,85 (1H, s).

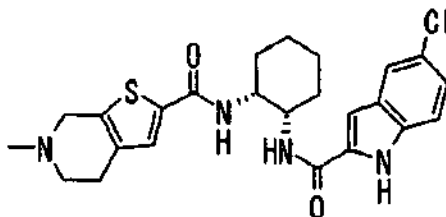
MS (FAB) m/z: 456 (M+H)<sup>+</sup>.

5

[Ejemplo 24] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

10



El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloruro de (±)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y 6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

15

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,41 (2H, s a), 1,51 -1,74 (4H, m), 1,99 (2H, s a), 2,85-3,10 (5H, m), 3,25-3,50 (1H, m), 3,60 (1H, s a), 4,10-4,37 (3H, m), 4,53-4,67 (1H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,23 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,65 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,10-8,30 (2H, m), 10,84 (1H, s a), 11,90 (1H, s).

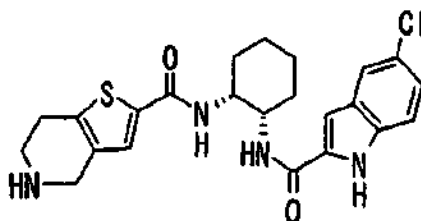
MS (FAB) m/z: 471 (M+H)<sup>+</sup>.

20

[Ejemplo 25] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

25



El compuesto del título se obtuvo mediante la disolución de hidrocloruro de (±)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (164 mg), ácido 5-terc-butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxílico (documento de Patente W094/21599) (140 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (76 mg) en N,N-dimetilformamida (20 ml), provocando la reacción con hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (192 mg) como agente de condensación y a continuación realizando un tratamiento con ácido clorhídrico para la desprotección de una forma similar al Ejemplo 2.

30

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

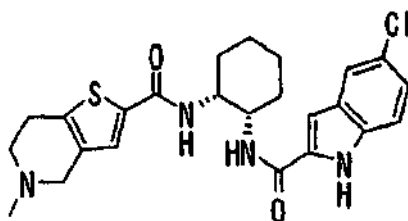
35

MS (FAB) m/z: 457 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 26] (REFERENCIA)

40

Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

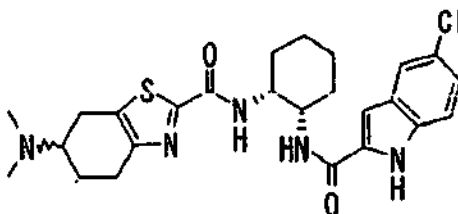


5 Se suspendió hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonyl]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)carbonyl]-1,2-ciclohexanodiamina (171 mg) en diclorometano (10 ml), y se añadió trietilamina (0,104 ml) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de añadir ácido acético (0,059 ml) a la mezcla de reacción, se añadieron una solución acuosa al 35% de formaldehído (0,070 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (118 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadir una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (3 ml) a la mezcla de reacción, se añadió agua para realizar una separación líquida. Después de secar la fase orgánica resultante sobre sulfato sódico anhidro, a continuación se retiró disolvente por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 10 50:3) para obtener una sustancia espumosa incolora. Esta sustancia se suspendió en ácido clorhídrico 1 N, y la suspensión se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (85 mg) en forma de una sustancia espumosa incolora.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 471 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 27] (REFERENCIA)

20 Hidrocloreto de cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonyl]-N<sup>2</sup>-[5-(N,N-dimetilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-il)carbonyl]-1,2-ciclohexanodiamina:

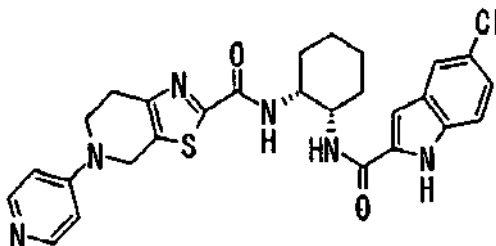


25 El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (±)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonyl]-1,2-ciclohexanodiamina y 5-(N,N-dimetilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 500 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 28] (REFERENCIA)

35 Hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(6-cloroindol-2-il)carbonyl]-N<sup>2</sup>-[5-(4-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonyl]-1,2-ciclohexanodiamina:





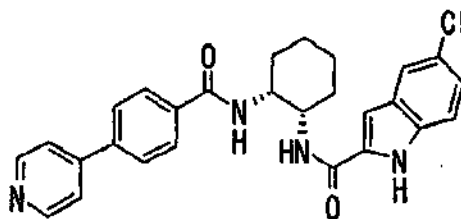
Se añadió gota a gota n-butilitio (solución 1,60 N en hexano, 0,704 ml) a una solución de 5-(4-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (204 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después enfriar de nuevo de la mezcla de reacción a -78 °C, se calentó a temperatura ambiente en 20 minutos mientras se pasaba una corriente de dióxido de carbono, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron hidrocloreto de (±)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (400 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (254 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (360 mg) y diisopropilamina (0,491 ml) a una solución 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 se añadieron al residuo diclorometano (30 ml), una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y agua (100 ml) para realizar una separación líquida. La fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano (4 x 15 ml), se recogieron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1 → 10:1) y se disolvieron en ácido clorhídrico 1 N-metanol-diclorometano. A continuación se concentró la solución resultante para obtener el compuesto del título (245 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (ESI) m/z: 535 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 29] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[4-(4-piridil)benzoil]-1,2-ciclohexanodiamina:



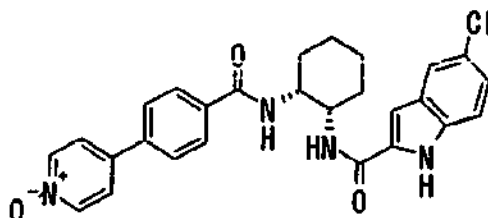
El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (±)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina e hidrocloreto del ácido 4-(4-piridil)benzoico de una forma similar al Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 473 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 30] (REFERENCIA)

N-óxido de (±)-4-[4-[N-[cis-2-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-amino]ciclohexil]carbamoil]fenil]piridina:

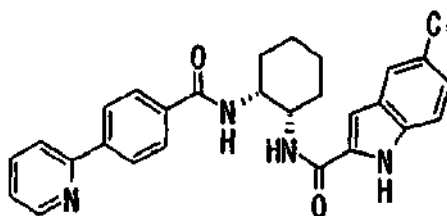


El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (±)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y N-óxido de 4-(4-carboxifenil)piridina de una forma similar al Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 489 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 31]

Hidrocloruro de ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[4-(2-piridil)benzoil]-1,2-ciclohexanodiamina:

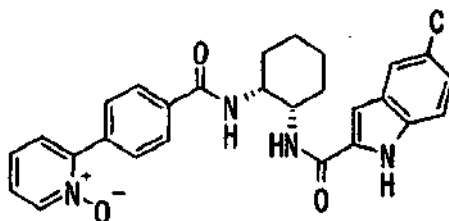
5

El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y ácido 4-(2-piridil)benzoico (documento de Solicitud de Patente Japonesa abierto a inspección pública N° 2000-119253) de una forma similar al Ejemplo 2.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 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), 7,92 (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).

MS (FAB) m/z: 473 (M+H)<sup>+</sup>.

15 [Ejemplo 32] (REFERENCIA)

N-óxido de ( $\pm$ )-2-[4-[N-[cis-2-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-amino]ciclohexil]carbamoil]fenil]piridina:

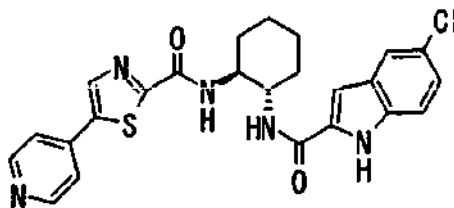
20

El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y N-óxido de 2-(4-carboxifenil)piridina de una forma similar al Ejemplo 2.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 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).

MS (FAB) m/z: 489 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 33] (REFERENCIA)

30 Hidrocloreto de ( $\pm$ )-trans-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[[5-(4-piridil)tiazol-2-il]carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

35

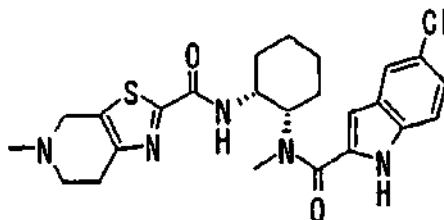
El compuesto del título se obtuvo a partir de ( $\pm$ )-trans-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y 5-(4-piridil)tiazol-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 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).

MS (ESI) m/z: 480 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 34] (REFERENCIA)

- 5 Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>1</sup>-metil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



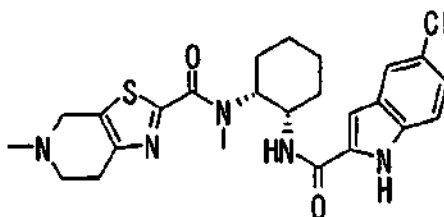
- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>1</sup>-metil-1,2-ciclohexanodiamina y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,42-1,90 (7H, m), 2,23-2,32 (1H, m), 2,90 (3H, s), 3,11 (3H, s a), 3,19 (2H, s a), 3,45-3,67 (2H, m a), 4,41-4,72 (4H, m), 6,76 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, s a), 8,52 (1H, a, J = 8,5 Hz), 11,46 (1H, s a), 11,71 (1H, s).

- 15 MS (ESI) m/z: 500 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 35]

- 20 Hidrocloruro de (+)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-metil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



- 25 Se añadió una solución saturada de ácido clorhídrico en etanol (5 ml) a (±)-cis-N<sup>1</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>2</sup>-metil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (324 mg), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (1 ml), ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (279 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (458 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (108 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida usando una bomba, y se añadieron al residuo diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 93:7) para obtener un sólido de color amarillo pálido (176 mg). Después de disolver este producto en metanol (5 ml), y añadir una solución 1 N de ácido clorhídrico en etanol (362 μl), el disolvente se concentró a presión reducida, y se añadió acetato de etilo al residuo. El precipitado formado de esta manera se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (164 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 30 El disolvente se retiró por destilación a presión reducida usando una bomba, y se añadieron al residuo diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 93:7) para obtener un sólido de color amarillo pálido. Después de disolver este producto en metanol (5 ml), y añadir una solución 1 N de ácido clorhídrico en etanol (362 μl), el disolvente se concentró a presión reducida, y se añadió acetato de etilo al residuo. El precipitado formado de esta manera se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (164 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

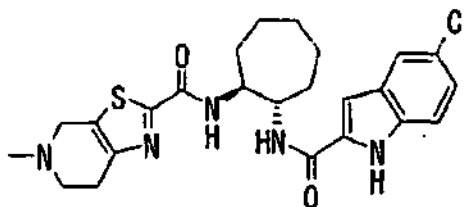
- 35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,43-1,90 (7H, m), 2,26-2,31 (1H, m), 2,90 (3H, s), 3,11 -3,19 (5H, m), 3,48-3,68 (2H, m), 4,42-4,72 (4H, m), 6,76 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, s a), 8,52 (1H, a, J = 7,6 Hz), 11,45 (1H, s a), 11,71 (1H, s a).

- 40 MS (ESI) m/z: 486 (M+H)<sup>+</sup>.

## [Ejemplo 36] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (±)-trans-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-cicloheptanodiamina:

5

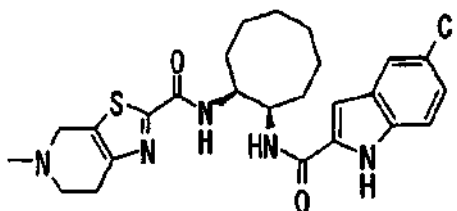


El compuesto del título se obtuvo a partir de (±)-trans-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-cicloheptanodiamina y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).  
MS (ESI) m/z: 486 (M+H)<sup>+</sup>.

## 15 [Ejemplo 37] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclooctanodiamina:



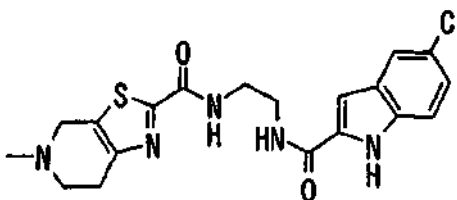
20

El compuesto del título se obtuvo a partir de (±)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclooctanodiamina y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).  
MS (ESI) m/z: 500 (M+H)<sup>+</sup>.

## 30 [Ejemplo 38]

Hidrocloruro de N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-etilendiamina:



35

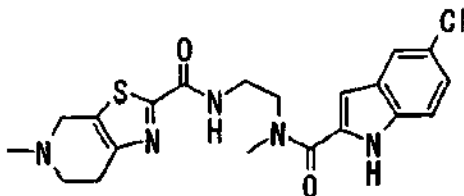
El compuesto del título se obtuvo a partir de N<sup>1</sup>-terc-butoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-etilendiamina de una forma similar al Ejemplo 35.

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,91 (3H, s), 3,17 (2H, s a), 3,47 (4H, s a), 3,56 (2H, s a), 4,53 (2H, s a), 7,08 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,69 (1H, s a), 9,00 (1H, s a), 11,62 (1H, s a), 11,79 (1H, s a).  
MS (FAB) m/z: 418 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 39] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>1</sup>-metil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-etilendiamina:

5



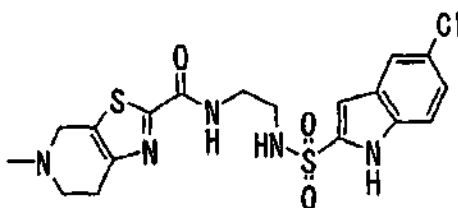
El compuesto del título se obtuvo a partir de N<sup>1</sup>-metil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-etilendiamina y ácido 5-cloroindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo 2.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,91 (3H, s), 3,15-3,73 (11H, m), 4,46-4,61 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,18 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, s a), 9,06 (1H, t, J = 5,7 Hz), 11,48 (1H, s a), 11,72 (1H, s a).  
MS (ESI) m/z: 432 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 40]

15

Hidrocloruro de N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)sulfonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-etilendiamina:



20

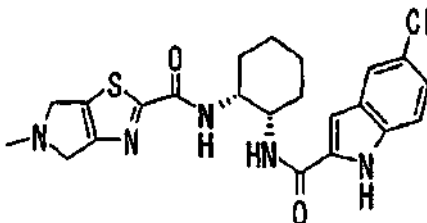
El compuesto del título se obtuvo mediante la eliminación del grupo terc-butoxi de N<sup>1</sup>-[(5-cloro-1-fenilsulfonilindol-2-il)sulfonil]-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-1,2-etilendiamina y a continuación mediante la reacción con 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 35.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,92 (3H, m), 3,06-3,12 (4H, m), 3,31-3,37 (2H, m), 3,44-3,74 (2H, m), 4,38-4,75 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,8, 1,7 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,90 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,81 (1H, t, J = 5,8 Hz), 11,25 (1H, s a), 12,14 (1H, s a).  
MS (FAB) m/z: 454 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 41] (REFERENCIA)

30

Hidrocloruro de (+)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



35

Se disolvió 5-metil-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]tiazol (155 mg) en tetrahidrofurano (7 ml) en una atmósfera de argón, y la solución se enfrió a -78 °C, a lo que se añadió gota a gota terc-butillitio (solución 1,54 N en pentano, 0,792 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora con refrigeración en hielo y se enfrió de nuevo a -78 °C. Después de pasar una corriente de dióxido de carbono en la mezcla de reacción durante 20 minutos, se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 5-metil-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-carboxilato de litio en bruto. Este producto se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml), y a esta solución, se añadieron hidrocloruro de (±)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (364 mg), monohidrato de

40

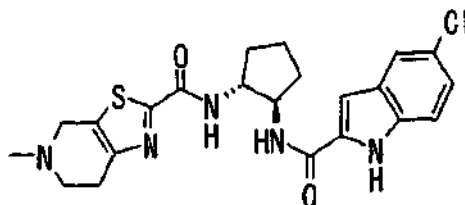
1-hidroxibenzotriazol (150 mg) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (426 mg). Después de agitar la mezcla resultante durante una noche, la solución se concentró, y se añadieron al residuo diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:diclorometano = 7:93). Se añadieron al producto obtenido de esta manera una solución 1 N de ácido clorhídrico en etanol y acetato de etilo, y el polvo depositado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (343 mg) en forma de un polvo incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,35-1,53 (2H, m), 1,64 (4H, s a), 1,82-2,05 (2H, m), 3,03 (3H, s a), 4,15-5,00 (6H, m), 7,15 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,71 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,11 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,46 (1H, d, J = 7,1 Hz), 11,85 (1H, s a), 12,26 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 458 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 42]

Hidrocloreto de (1R,2R)-N<sup>1</sup>-(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:



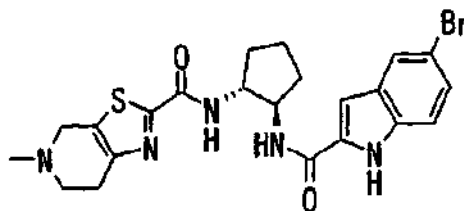
El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (1R, 2R)-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina de una forma similar al Ejemplo 6. La estructura absoluta se determinó mediante análisis por rayos X.

MS (ESI) m/z: 458 (M+H)<sup>+</sup>.

[α]<sub>D</sub> -181,59° (C = 1,02, dimetilsulfóxido).

[Ejemplo 43]

Hidrocloreto de (±)-trans-N<sup>1</sup>-[(5-bromoindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:



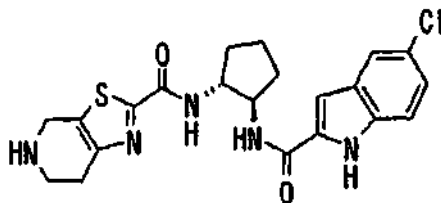
El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (±)-trans-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina y ácido 5-bromoindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,65-1,76 (4H, m), 2,00-2,03 (2H, m), 2,91 (3H, s), 3,13-3,19 (2H, s a), 3,47 (1H, s a), 3,68 (1H, s a), 4,30-4,67 (4H, m), 7,11 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,56 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,44 (1H, s a), 11,78 (1H, s a).

MS (ESI) m/z: 502 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 44] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (±)-trans-N<sup>1</sup>-(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:



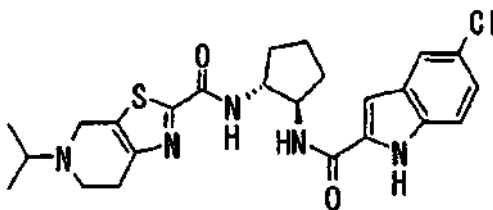
El compuesto del título se obtuvo al someter el producto obtenido mediante la reacción de (±)-trans-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonyl]-1,2-ciclopentanodiamina con 5-terc-butoxicarbonyl-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio a un tratamiento de desprotección de una forma similar al Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 444 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 45] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (±)-trans-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonyl]-N<sup>2</sup>-[(5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonyl]-1,2-ciclopentanodiamina:



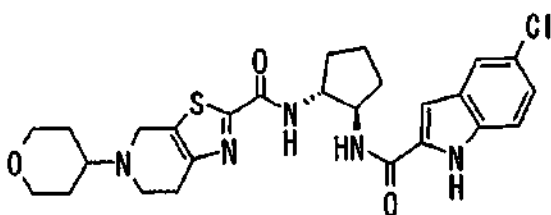
Se suspendió hidrocloruro de (±)-trans-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonyl]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonyl]-1,2-ciclopentanodiamina (30 mg) en diclorometano (20 ml), y se añadió trietilamina (260 μl) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción ácido acético (179 μl) y acetona (920 μl), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción triacetoxiborohidruro sódico (796 mg) para agitarla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (10 ml) para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:3) para obtener una sustancia espumosa incolora. Este producto se disolvió en diclorometano, y se añadió una solución 1 N de ácido clorhídrico en etanol (1 ml). La solución se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (205 mg) en forma de una sustancia espumosa de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 486 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 46] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (±)-trans-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonyl]-N<sup>2</sup>-[[5-(2,3,5,6-tetrahidro-4H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonyl]-1,2-ciclopentanodiamina:

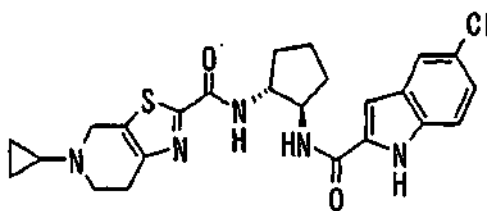


El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloruro de ( $\pm$ )-trans-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina mediante el uso de tetrahydro-4H-piran-4-ona en lugar de acetona en el Ejemplo 45.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,60-2,20 (10H, m), 3,08-3,18 (1H, m), 3,21-3,70 (5H, m), 3,72-3,91 (1H, m), 3,93-4,04 (2H, m), 4,27-4,42 (1H, m), 4,45-4,60 (2H, m), 4,62-4,77 (1H, m), 7,12 (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 = 1,7 Hz), 8,56 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,77 (1H, s), 11,79 (1H, s).  
MS (FAB) m/z: 528 (M+H)<sup>+</sup>.

- 10 [Ejemplo 47] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de ( $\pm$ )-trans-N<sup>1</sup>-(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:



- 15

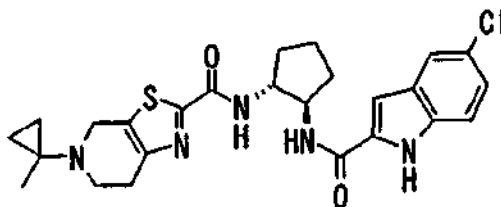
Se añadieron ácido acético (0,1 ml), polvo de tamiz molecular de 4 Å (1 g) y [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (0,173 ml) y de forma sucesiva cianoborohidruro sódico (43,2 mg) a una solución de hidrocloruro de ( $\pm$ )-trans-N<sup>1</sup>-(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (82,8 mg) en metanol (30 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 18,5 horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, la solución se lavó con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 3:97) para obtener una sustancia amorfa de color amarillo pálido (52 mg). Se añadió a este producto una mezcla de etanol y ácido clorhídrico y a continuación se añadieron metanol y diclorometano para obtener el compuesto del título en forma de un sólido.

- 20  
25  
30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0,86 (2H, d, J = 6,8 Hz), 1,16-1,23 (3H, m), 1,62-1,76 (4H, m), 2,01-2,04 (2H, m), 3,00 (1H, a), 3,19 (2H, a), 3,68 (2H, a), 4,30-4,34 (1H, m), 4,47-4,51 (1H, m), 4,64 (1H, a), 7,10 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,67 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,89 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,74 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 484 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 48] (REFERENCIA)

- 35 Hidrocloruro de ( $\pm$ )-trans-N<sup>1</sup>-(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[[5-(1-metilciclopropil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il] carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:



- 40 El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloruro de ( $\pm$ )-trans-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina y 5-(1-metilciclopropil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

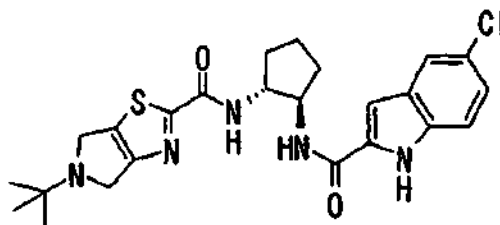
- 45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0,81 (2H, s a), 1,20-1,55 (5H, a), 1,55-1,80 (4H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 3,05-3,40 (2H, a), 3,60-3,80 (2H, a), 4,25-4,80 (4H, m), 7,10 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,85-8,95 (1H, m), 10,60-10,90 (1H, a), 11,73 (1H, s a).  
MS (FAB) m/z: 498 (M+H)<sup>+</sup>.



## [Ejemplo 49] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de ( $\pm$ )-trans-N<sup>1</sup>-[[5-(terc-butil)-4,6-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]tiazol-2-il]carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:

5



El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloruro de ( $\pm$ )-trans-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina y 5-(terc-butil)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

10

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,40 (9H, s), 1,60-1,80 (4H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 4,25-4,40 (1H, m), 4,40-4,55 (2H, m), 4,60-4,85 (3H, m), 7,11 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,95-9,05 (1H, m), 11,70-11,80 (1H, m), 12,45-12,65 (1H, m).

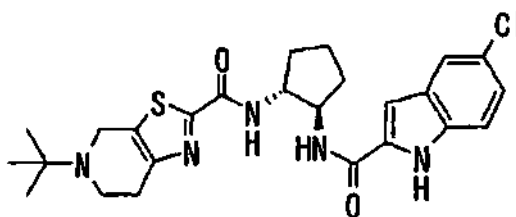
MS (FAB) m/z: 486 (M+H)<sup>+</sup>.

15

## [Ejemplo 50] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de ( $\pm$ )-trans-N<sup>1</sup>-[[5-(terc-butil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:

20



El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloruro de ( $\pm$ )-trans-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina y (5-terc-butil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

25

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,43 (9H, s), 1,55-1,85 (4H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 3,05-3,40 (3H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 4,25-4,40 (1H, m), 4,40-4,55 (2H, m), 4,70-4,85 (1H, m), 7,11 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,50-8,58 (1H, m), 8,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 10,78 (1H, s a), 11,73-11,79 (1H, m).

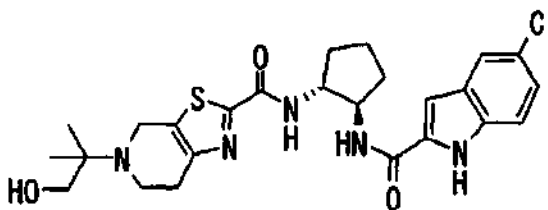
MS (FAB) m/z: 500 (M+H)<sup>+</sup>.

30

## [Ejemplo 51] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (+)-trans-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[[5-(1,1-dimetil-2-hidroxietil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:

35



Se añadió una solución 1 M (5,0 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a la ( $\pm$ )-trans-N<sup>1</sup>-[[5-[2-(terc-butildifenilsililo)-1,1-dimetil-etil]-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (757 mg) obtenida mediante la reacción de hidrocloruro de ( $\pm$ )-trans-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (393 mg) con 5-[2-(terc-butildifenilsililo)-1,1-dimetil-etil]-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio (812 mg) de una forma similar al Ejemplo 2, y la mezcla se agitó

40

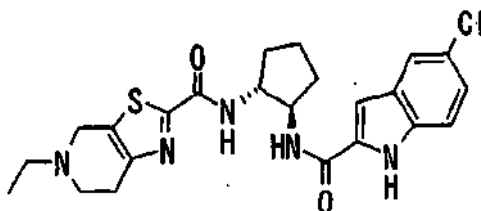
durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción diclorometano y solución salina saturada para separar una fase orgánica, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:diclorometano = 1:19) para obtener un polvo de color amarillo. Este producto se disolvió en diclorometano, y se añadieron a la solución una solución 1 N de ácido clorhídrico en etanol y acetato de etilo. Después de concentrar la mezcla, se añadió acetato de etilo para solidificar el residuo, obteniendo de esta manera el compuesto del título (328 mg) en forma de un polvo incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,30 (3H, s), 1,39 (3H, s), 1,55-1,80 (4H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 3,05-3,95 (6H, m), 4,75-4,25 (4H, m), 5,80 (1H, s a), 7,10 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,90 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,92 (1H, s a), 11,72 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 516 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 52] (REFERENCIA)

- 15 Hidrocloruro de (±)-trans-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-etil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:



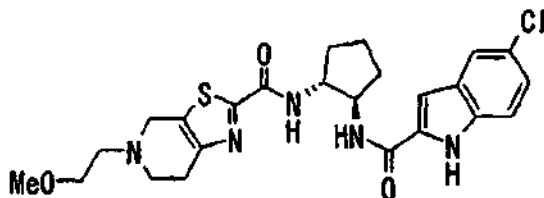
- 20 Se disolvió hidrocloruro de (±)-trans-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (500 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml), y se añadieron trietilamina (576 μl) y yoduro de etilo (329 μl) para agitar la mezcla 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 (diclorometano:metanol = 100:3) para obtener una sustancia espumosa de color pardo pálido. Esta sustancia se suspendió en ácido clorhídrico 1 N (2 ml), y la suspensión se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (180 mg) en forma de una sustancia espumosa de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 472 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 53] (REFERENCIA)

- 35 Hidrocloruro de (±)-trans-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[[5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:



- 40 El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloruro de (±)-trans-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina y bromuro de 2-metoxietilo de una forma similar al Ejemplo 52.

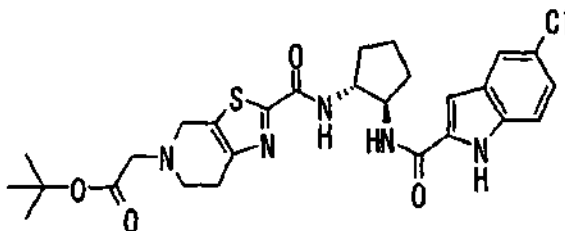
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,58-1,80 (4H, m), 1,96-2,09 (2H, m), 3,05-3,28 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,41-3,57 (3H, m), 3,70-3,85 (3H, m), 4,26-4,38 (1H, m), 4,40-4,57 (2H, m), 4,66-4,80 (1H, m), 7,10 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,20 (1H, s a), 11,77 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 502 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 54] (REFERENCIA)

(±)-trans-N<sup>1</sup>-[[5-(terc-Butoxicarbonilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:

5



El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (±)-trans-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina y bromoacetato de terc-butilo de una forma similar al Ejemplo 52.

10

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,47 (9H, s), 1,60-1,95 (4H, m), 2,19-2,28 (1H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,87-3,07 (4H, m), 3,36 (2H, s), 3,88 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,97 (1H, d, J = 15,4 Hz), 4,09-4,18 (1H, m), 4,38-4,49 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,61 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,57 (1H, s).

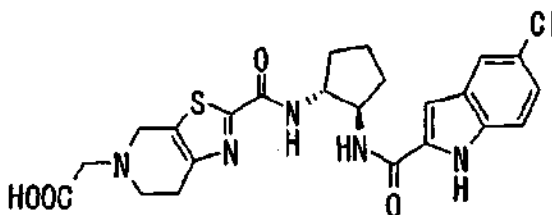
15

MS (FAB) m/z: 558 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 55] (REFERENCIA)

(±)-trans-N<sup>1</sup>-[[5-(Carboximetil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:

20



El compuesto (170 mg) obtenido en el Ejemplo 54 se disolvió en diclorometano (1 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo éter dietílico para recoger el precipitado depositado por filtración, obteniendo de esta manera el compuesto del título (127 mg) en forma de una sustancia espumosa incolora.

25

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,65-1,80 (4H, m), 2,00-2,12 (2H, m), 3,02-3,10 (2H, m), 3,40-3,55 (2H, m), 3,98-4,08 (2H, m), 4,30-4,59 (4H, m), 7,10 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,99 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,73 (1H, s).

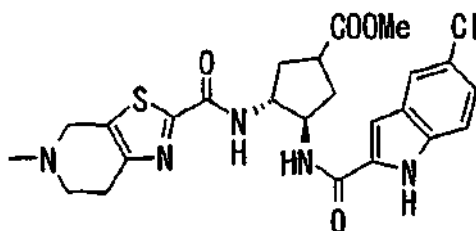
30

MS (FAB) m/z: 502 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 56] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (1R\*,2R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-metoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero A y Estereoisómero B):

35



40

Se disolvió (1R\*,2R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-metoxicarbonil-1,2-ciclopentanodiamina (mezcla de estereoisómeros) (3,42 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml), y se añadieron 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio (3,12 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (689 mg) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (4,89 g) para agitar la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y diclorometano para realizar una separación líquida. La fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas resultantes se recogieron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 97:3 → 19:1) para obtener el Estereoisómero A (585 mg) y el Estereoisómero B (1,31 g). Cada estereoisómero se disolvió en metanol, se añadió a esto una solución 1 N de ácido clorhídrico en etanol. Después del retiro del disolvente por destilación a presión reducida, y se añadió al residuo acetato de etilo. El precipitado formado se recogió por filtración para obtener los compuestos del título [Estereoisómero A (573 mg) y Estereoisómero B (1,26 g)] en forma de unos sólidos de color amarillo pálido.

Hidrocloreto del Estereoisómero A:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,91-2,02 (2H, m), 2,23-2,27 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,06-3,14 (3H, m), 3,46-3,64 (5H, m), 4,38-4,64 (4H, m), 7,10 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,7, 2,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,64 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,41 (1H, s a), 11,79 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 516 (M+H)<sup>+</sup>.

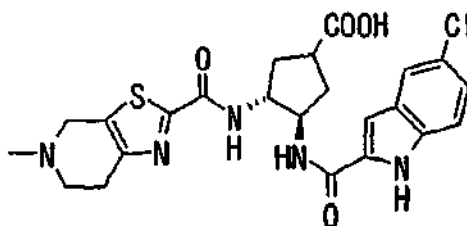
Hidrocloreto del Estereoisómero B:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,91-2,02 (2H, m), 2,19-2,33 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,05-3,17 (3H, m), 3,46-3,68 (5H, m), 4,39-4,64 (4H, m), 7,11 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,42 (1H, s a), 11,78 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 516 (M+H)<sup>+</sup>.

25 [Ejemplo 57] (REFERENCIA)

(1R\*,2R\*)-4-Carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero B):



30

El Estereoisómero B (900 mg) obtenido en el Ejemplo 56 se disolvió en metanol (10 ml) y agua (3 ml), y se añadió hidróxido de litio (84 mg) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó, el disolvente se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo. La materia insoluble se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (1,03 g) en forma de un sólido en bruto de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,86-1,99 (2H, m), 2,20-2,30 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,76 (2H, s a), 2,84 (2H, s a), 2,95-3,03 (1H, m), 3,66 (2H, s a), 4,37-4,42 (1H, m), 4,56-4,60 (1H, m), 7,11 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,70 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,81 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,73(1H, s a).

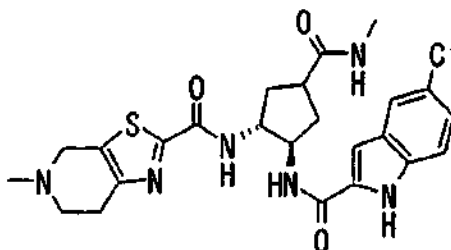
MS (FAB) m/z: 502 (M+H)<sup>+</sup>.

40

[Ejemplo 58] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (1R\*,2R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N-metilcarbamoil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero B):

45



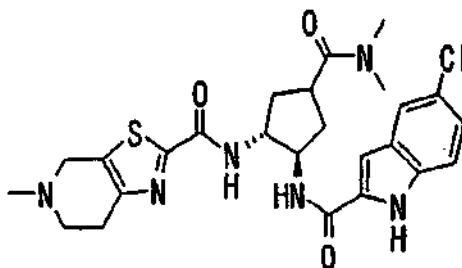
El Estereoisómero B (195 mg) obtenido en el Ejemplo 57 se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml), y se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (26 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (149 mg), hidrocloreto de metilamina (52 mg) y trietilamina (107  $\mu$ l) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió al residuo una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para realizar una extracción con diclorometano. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 9:1). El sólido de color amarillo pálido obtenido de esta manera se disolvió en metanol, se añadió una solución 1 N (276  $\mu$ l) de ácido clorhídrico en etanol, se concentró el disolvente a presión reducida, y se añadió acetato de etilo al residuo. El precipitado formado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (140 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,83-1,91 (2H, m), 2,09-2,19 (2H, m), 2,59, 2,60 (3H, cada uno s), 2,82-2,90 (4H, m), 3,15 (2H, s a), 3,44-3,67 (2H, s a), 4,34-4,63 (4H, m), 7,12 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,88, 7,89 (1H, cada uno s), 8,81 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,37 (1H, s a), 11,76 (1H, s a).

MS (ESI) m/z: 515 (M+H) $^+$ .

[Ejemplo 59] (REFERENCIA)

- 20 Hidrocloreto de (1R\*,2R\*)-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-N $^2$ -[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero B):



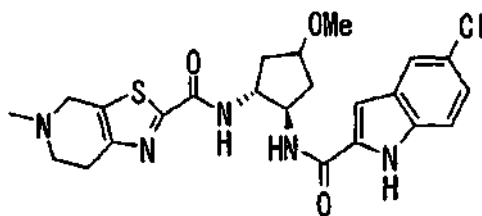
- 25 El compuesto del título se obtuvo a partir de los Estereoisómeros obtenidos en el Ejemplo 57 de una forma similar al Ejemplo 58.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,84-1,95 (2H, m), 2,12-2,22 (2H, m), 2,85 (3H, s), 2,88 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,05-3,10 (1H, m), 3,15 (2H, s a), 3,29-3,53 (2H, m), 4,34-4,63 (4H, m), 7,11 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,7, 1,7 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,39 (1H, s a), 11,76 (1H, s).

- 30 MS (ESI) m/z: 529 (M+H) $^+$ .

[Ejemplo 60] (REFERENCIA)

- 35 Hidrocloreto de (1R\*,2R\*)-4-metoxi-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N $^2$ -[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero A y Estereoisómero B):



- 40 1) Se suspendió hidrocloreto de (1R\*,2R\*)-4-metoxi-1,2-ciclopentanodiamina (470 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml), y se añadieron trietilamina (0,966 ml) y 5-cloroindol-2-carboxilato de p-nitrofenilo (805 mg) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadieron al residuo una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y diclorometano para realizar una separación líquida. Las fases orgánicas resultantes se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 1:9) para obtener (1R\*,2R\*)-4-metoxi-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (mezcla de estereoisómeros en la posición 4) (268 mg) en forma de un polvo de color amarillo.

2) Se sintetizó la mezcla de los estereoisómeros A y B del compuesto del título a partir del producto obtenido anteriormente (268 mg) de una forma similar al Ejemplo 2, y los isómeros se aislaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice de la misma forma que en el Ejemplo 56 y a continuación se convirtieron en hidroclo-  
5 hidrocloruros para obtener los compuestos del título [Estereoisómero A (75 mg) y Estereoisómero B (70 mg)].

Estereoisómero A:

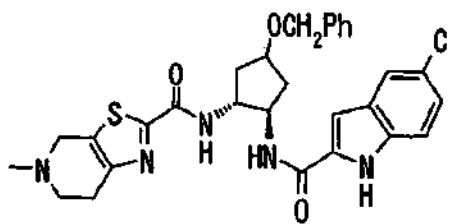
10 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,70-2,15 (4H, m), 2,90 (3H, s), 3,00-3,90 (8H, m), 4,10-4,80 (4H, m), 7,08 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,88 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,96 (1H, s a), 11,75 (1H, s a).  
MS (FAB) m/z: 488(M+H) $^+$ .

Estereoisómero B:

15 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 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).  
MS (FAB) m/z: 488 (M+H) $^+$ .

[Ejemplo 61] (REFERENCIA)

25 (1R\*,2R\*)-4-Benciloxi-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N $^2$ -[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero A y Estereoisómero B):



30 Los Estereoisómeros A y B del compuesto del título se obtuvieron a partir de una mezcla de (1R\*,2R\*,4R\*)- y (1R\*,2R\*,4S\*)-4-benciloxi-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-1,2-ciclopentanodiaminas, y se aislaron respectivamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener los compuestos del título, los Estereoisómeros A y B.

Estereoisómero A:

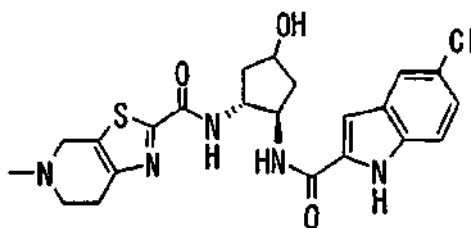
35 RMN  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1,75-1,95 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,60-2,70 (1H, m), 2,70-2,90 (5H, m), 3,65 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,74 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,10-4,20 (1H, m), 4,30-4,45 (2H, m), 4,47 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,58 (1H, d, J = 12,0 Hz), 6,88 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,6 y 2,0 Hz), 7,30-7,40 (6H, m), 7,50 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,19 (1H, s a).  
MS (FAB) m/z: 564 (M+H) $^+$ .

Estereoisómero B:

45 RMN  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1,80-2,00 (2H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,70-2,90 (5H, m), 3,65 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,72 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,15-4,30 (2H, m), 4,48 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,55-4,70 (1H, m), 6,68 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,7 y 2,0 Hz), 7,20-7,35 (6H, m), 7,42 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,56 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,31 (1H, s a).  
MS (FAB) m/z: 564 (M+H) $^+$ .

50 [Ejemplo 62] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1R\*,2R\*)-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxi-N $^2$ -[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero B):

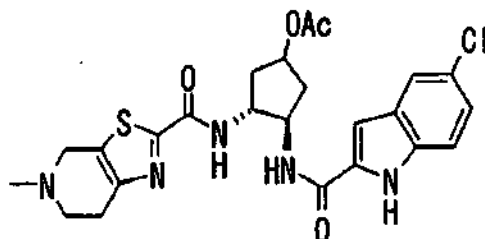


5 Se disolvieron sulfuro de dimetilo (8 ml) y cloruro de aluminio anhidro (2,0 g) en diclorometano (100 ml), y se añadió el Estereoisómero B (1,20 g) obtenido en el Ejemplo 61 para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 8,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo para acidificarlo. Esta solución se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 9:1) para obtener un polvo de color amarillo (0,93 g). Se añadió una solución 1 N de ácido clorhídrico en etanol a este polvo (100 mg) dentro de una solución, y la solución se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (84 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,55-1,70 (1H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,25-2,35 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,00-3,20 (2H, m), 3,35-3,70 (2H, m), 4,15-4,25 (1H, m), 4,30-4,75 (3H, m), 7,13 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,8 y 2,2 Hz), 7,38 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,67 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,88 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,79 (1H, s a), 11,72 (1H, s).  
 15 MS (FAB) m/z: 474 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 63] (REFERENCIA)

20 (1R\*,2R\*)-4-Acetoxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero B):

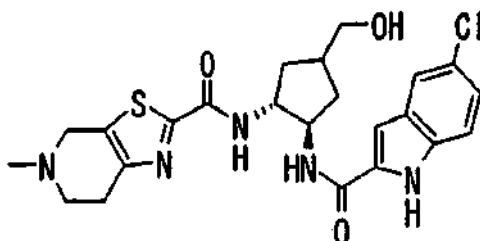


25 Se disolvió el Estereoisómero B (208 mg) obtenido en el Ejemplo 62 en piridina (3 ml), y se añadió cloruro de acetilo (35,5 μl) a temperatura ambiente para agitar la mezcla durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano: hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (180 mg) en forma de un polvo.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,70-1,85 (1H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,06 (3H, s), 2,20-2,35 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,70-3,10 (5H, m), 3,66 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,73 (1H, d, J = 15,4 Hz), 4,05-4,20 (1H, m), 4,60-4,75 (1H, m), 5,15-5,30 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 8,8 y 2,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,30 (1H, s a).  
 35 MS (FAB) m/z: 516 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 64] (REFERENCIA)

40 Hidrocloruro de (1R\*,2R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroximetil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero A):



1) Se disolvió (1R\*,2R\*)-4-benciloximetil-N¹-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (794 mg) en N,N-dimetilformamida (150 ml), y se añadieron 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio (694 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (61 mg) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,15 g) para agitar la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo para realizar una extracción con diclorometano. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano:acetona = 2:1) para obtener el Estereoisómero A (378 mg) y el Estereoisómero B (354 mg) de (1R\*,2R\*)-4-benciloximetil-N¹-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N²-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina.

Estereoisómero A:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,50-1,53 (1H, m), 1,76-1,84 (1H, m), 2,31-2,40 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,51-2,59 (1H, m), 2,72-2,93 (4H, m), 3,38-3,50 (2H, m), 3,66 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,73 (1H, d, J = 15,4 Hz), 4,10-4,19 (1H, m), 4,38-4,47 (1H, m), 4,55 (2H, s), 6,88 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 7,25-7,37 (6H, m), 7,55 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,64 (1H, s), 9,16 (1H, s).  
MS (FAB) m/z: 578 (M+H)<sup>+</sup>.

Estereoisómero B:

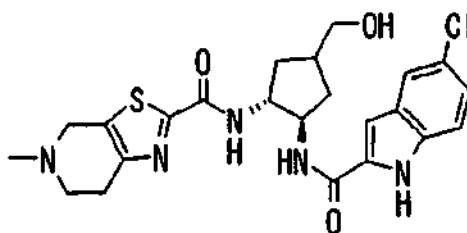
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,40-1,51 (1H, m), 1,83-1,92 (1H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,51-2,68 (2H, m), 2,73-2,94 (4H, m), 3,39-3,49 (2H, m), 3,63 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,72 (1H, d, J = 15,4 Hz), 4,14-4,23 (1H, m), 4,41-4,50 (2H, m), 4,54 (2H, s), 6,72 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,27-7,42 (6H, m), 7,57 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,66 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,41 (1H, s).  
MS (FAB) m/z: 578 (M+H)<sup>+</sup>.

2) El grupo bencilo del Estereoisómero A anterior se eliminó de la misma forma que en el Ejemplo 62 para obtener el compuesto del título (269 mg).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,41-1,52 (1H, m), 1,69-1,90 (2H, m), 2,03-2,30 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,09-3,19 (2H, m), 3,40-3,73 (5H, m), 4,40-4,74 (4H, m), 7,11 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 (1H, J = 1,7 Hz), 8,52 (1H, J = 8,6 Hz), 8,88 (1H, J = 8,6 Hz), 11,07 (1H, s a), 11,74 (1H, s).  
MS (FAB) m/z: 488 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 65] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (1R\*,2R\*)-N¹-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroximetil-N²-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero B):



El compuesto del título se obtuvo a partir del Estereoisómero B obtenido en la etapa 1) del Ejemplo 64 de una forma similar a la etapa 2) del Ejemplo 64.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,35-1,40 (1H, m), 1,78-1,90 (2H, m), 2,01 -2,11 (1H, m), 2,19-2,30 (1H, m), 2,91 (3H, s), 3,10-3,77 (7H, m), 4,27-4,78 (4H, m), 7,09 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,90 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,97 (1H, s a), 11,73 (1H, s).



MS (FAB) m/z: 488 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 66] (REFERENCIA)

- 5 Aislamiento del compuesto ópticamente activo de (1R\*,2R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxiometil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero A):

El Estereoisómero A obtenido en el Ejemplo 64 se dividió en los compuestos ópticamente activos mediante HPLC (hexano:alcohol isopropílico:dietilamina = 80:20:0,5; caudal: 12 ml/min) haciendo uso de CHIRALPAK AD (Daicel Chemical Industries, Ltd.) para obtener el Compuesto Ópticamente Activo A1 eluido en 45 minutos y el Compuesto Ópticamente Activo A2 eluido en 62 minutos. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N (1 ml) a los respectivos compuestos ópticamente activos para suspenderlos, cada suspensión se concentró a presión reducida para obtener el hidrocloreuro (92 mg) del Compuesto Ópticamente Activo A1 y el hidrocloreuro (74 mg) del Compuesto Ópticamente Activo A2 en forma de unas sustancias espumosas de color pardo pálido.

15 Hidrocloreuro del Compuesto Ópticamente Activo A1:

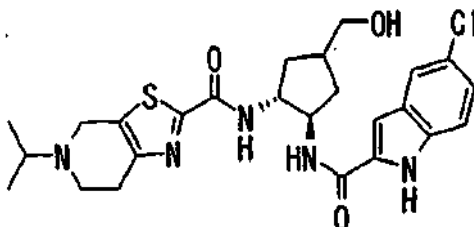
20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,91-1,52 (1H, m), 1,69-1,90 (2H, m), 2,03-2,30 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,09-3,19 (2H, m), 3,40-3,73 (5H, m), 4,40-4,74 (4H, m), 7,11 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 (1H, J = 1,7 Hz), 8,52 (1H, J = 8,6 Hz), 8,88 (1H, J = 8,6 Hz), 11,07 (1H, s a), 11,74 (1H, s).  
MS (FAB) m/z: 488 (M+H)<sup>+</sup>.

Hidrocloreuro del Compuesto Ópticamente Activo A2:

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,41-1,52 (1H, m), 1,69-1,90 (2H, m), 2,03-2,30 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,09-3,19 (2H, m), 3,40-3,73 (5H, m), 4,40-4,74 (4H, m), 7,11 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 (1H, J = 1,7 Hz), 8,52 (1H, J = 8,6 Hz), 8,88 (1H, J = 8,6 Hz), 11,07 (1H, s a), 11,74 (1H, s).  
MS (FAB) m/z: 488 (M+H)<sup>+</sup>.

30 [Ejemplo 67] (REFERENCIA)

35 Hidrocloreuro de (1R\*,2R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxiometil-N<sup>2</sup>-[(5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero A):



40 1) Los Estereoisómeros A y B de (1R\*,2R\*)-4-benciloximetil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxiometil-N<sup>2</sup>-[(5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina se obtuvieron a partir de (1R\*,2R\*)-4-benciloximetil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina y 5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-2-carboxilato de litio de una forma similar a la etapa 1) del Ejemplo 64.

Estereoisómero A:

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,12 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,53-1,63 (1H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 2,29-2,39 (2H, m), 2,47-2,58 (1H, m), 2,78-3,02 (5H, m), 3,37-3,49 (2H, m), 3,76 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,83 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,15-4,23 (1H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 4,54 (2H, s), 6,88 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,27-7,38 (6H, m), 7,58 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,60 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,56 (1H, s).  
MS (FAB) m/z: 606 (M+H)<sup>+</sup>.

Estereoisómero B:

55 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,12 (1H, d, J = 6,6 Hz), 1,42-1,52 (1H, m), 1,82-1,92 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,48-2,68 (2H, m), 2,80-3,02 (5H, m), 3,40-3,49 (2H, m), 3,77 (1H, d, J = 15,5 Hz), 3,83 (1H, d, J = 15,5 Hz), 4,15-4,25 (1H, m), 4,42-4,52 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 1,0 Hz), 6,74 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,27-7,37 (6H, m), 7,41 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,51 (1H, s).  
MS (FAB) m/z: 606 (M+H)<sup>+</sup>.

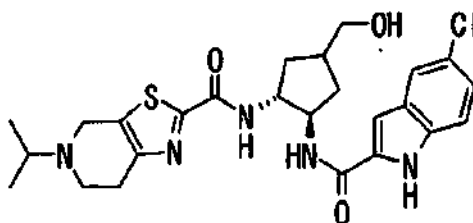
2) El compuesto del título se obtuvo a partir del Estereoisómero A anterior de una forma similar a la etapa 2) del Ejemplo 64.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,30-1,40 (6H, m), 1,43-1,53 (1H, m), 1,71-1,91 (2H, m), 2,09-2,16 (1H, m), 2,19-2,31 (1H, m), 3,04-3,15 (1H, m), 3,34-3,77 (7H, m), 4,30-4,67 (4H, m), 7,12 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,42 (1H, s a), 11,77 (0,5H, s), 11,80 (0,5H, s).

MS (FAB) m/z: 516 (M+H)<sup>+</sup>.

10 [Ejemplo 68] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1R\*,2R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroximetil-N<sup>2</sup>-[(5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero B):



15

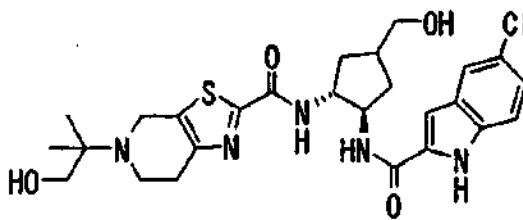
El compuesto del título se obtuvo a partir del Estereoisómero B obtenido en la etapa 1) del Ejemplo 67 de una forma similar a la etapa 2) del Ejemplo 67.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,30-1,39 (6H, m), 1,40-1,54 (1H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 2,02-2,11 (1H, m), 2,18-2,30 (1H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,30-3,55 (5H, m), 3,60-3,79 (2H, m), 4,29-4,38 (1H, m), 4,41-4,67 (3H, m), 7,10 (1H, s), 7,15 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,29 (1H, s a), 11,75 (0,5H, s), 11,78 (0,5H, s).

MS (FAB) m/z: 516 (M+H)<sup>+</sup>.

25 [Ejemplo 69] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1R\*,R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[[5-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-4-hidroximetil-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero A):



30

1) Los Estereoisómeros A y B de (1R\*,2R\*)-4-benciloximetil-N<sup>1</sup>-[[5-[2-(terc-butildifenilsililoxi)-1,1-dimetiletil]-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina se obtuvieron a partir de (1R\*,2R\*)-4-benciloximetil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina y 5-[2-(terc-butildifenilsililoxi)-1,1-dimetiletil]-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

Estereoisómero A:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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 (1H, 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 (288 mg) anterior se suspendió en diclorometano (20 ml), y se añadieron sulfuro de dimetilo (1,15 ml) y cloruro de aluminio anhidro (350 mg) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (10 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 9:1) para obtener (1R\*,2R\*)-N<sup>1</sup>-[[5-[2-(terc-butildifenilsililo)-1,1-dimetiletil]-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxiometil-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero A) (184 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 784 (M+H)<sup>+</sup>.

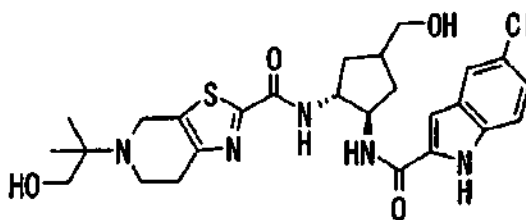
3) El Estereoisómero A (180 mg) obtenido en la etapa 2) descrita anteriormente se disolvió en una solución 1 N (2 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano, y la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción diclorometano, una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y cloruro sódico para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 19:1). El polvo obtenido de esta manera se disolvió en metanol, y se añadió una solución 1 N (229 μl) de ácido clorhídrico en etanol, a la que se añadió acetato de etilo. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (63 mg) en forma de un sólido de color pardo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (14H, 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).

MS (ESI) m/z: 546 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 70] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1R\*,2R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[[5-(1-dimetil-2-hidroxiethyl)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-4-hidroxiometil-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero B):



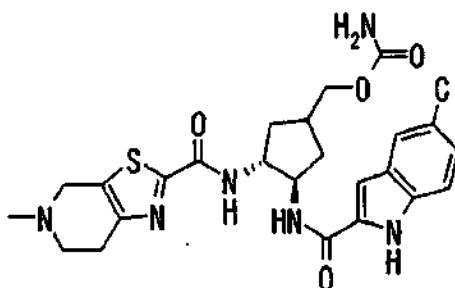
El compuesto del título se obtuvo mediante la eliminación del grupo bencilo de (1R\*, 2R\*)-4-benciloximetil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[5-[2-(terc-butildifenilsililo)-1,1-dimetiletil]-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero B) obtenido en la etapa 1) del Ejemplo 69 y a continuación mediante la eliminación del grupo terc-butildifenilsililo de la misma forma que en la etapa 3) del Ejemplo 69.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,32-1,46 (8H, m), 1,78-1,91 (2H, m), 2,03-2,10 (1H, m), 2,24 (1H, m), 3,05-3,11 (1H, m), 3,26-3,37 (3H, m), 3,58-3,69 (2H, m), 3,92 (1H, s a), 4,29-4,36 (1H, m), 4,52-4,72 (4H, m), 5,80-5,81 (1H, m), 7,10 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 10,28 (1H, s a), 11,75, 11,76 (1H, cada uno s).

MS (ESI) m/z: 546 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 71] (REFERENCIA)

(1R\*,2R\*)-4-Carbamoiloximetil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero A):



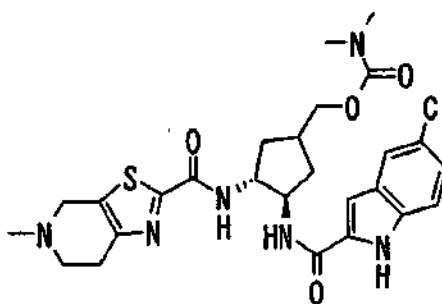
5 Se suspendió (1R\*,2R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxiometil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero A) (200 mg) en tetrahidrofurano (80 ml), y se añadió piridina (100  $\mu$ l), y a continuación se añadió cloroformiato de fenilo (156  $\mu$ l) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción una solución saturada (10 ml) de amoníaco en metanol, y la mezcla se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo un disolvente mixto 1:9 (100 ml) de metanol y diclorometano y una solución acuosa 1 N (50 ml) de hidróxido sódico para realizar una separación líquida. A continuación se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1). El sólido amorfo incoloro obtenido de esta manera se suspendió en ácido clorhídrico 1 N (1 ml), y la suspensión se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (151 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,44-1,56 (1H, m), 1,70-1,90 (2H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,35-2,45 (1H, m), 3,02-3,26 (2H, m), 3,39-3,72 (2H, m), 3,80-3,92 (2H, m), 4,30-4,42 (2H, m), 4,49-4,59 (1H, m), 4,60-4,70 (1H, m), 6,46 (2H, s a), 7,10 (1H, s), 7,14 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, s), 8,57 (1H, J = 8,3 Hz), 8,91 (1H, J = 8,3 Hz), 11,48 (1H, s a), 11,75 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 531 (M+H)<sup>+</sup>.

20 [Ejemplo 72] (REFERENCIA)

(1R\*,2R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)oximetil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero A):



25

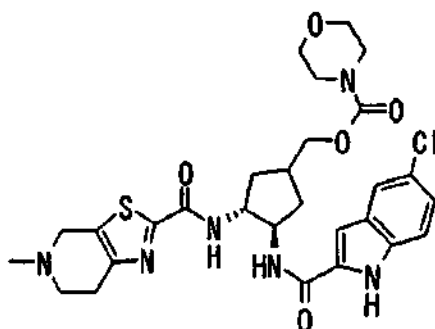
El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxiometil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero A) de una forma similar al Ejemplo 71.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,50-1,60 (1H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 2,06-2,15 (1H, m), 2,39-2,46 (1H, m), 2,75-2,93 (9H, m), 3,14 (2H, s a), 3,38-3,73 (2H, m), 3,89-3,90 (1H, m), 4,28-4,71 (4H, m), 7,09 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,68 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,42 (1H, s a), 11,74 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 559 (M+H)<sup>+</sup>.

35 [Ejemplo 73] (REFERENCIA)

(1R\*,2R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-4-morfolinocarboniloximetil-1,2-ciclopentanodiamina (Estereoisómero B):



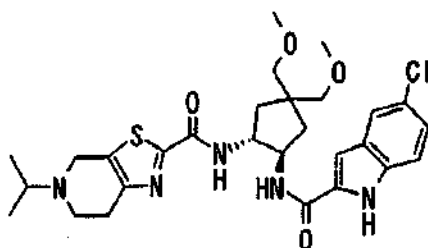
El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxi-  
 5 al Ejemplo 71.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,43-1,52 (1H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,07-2,17 (2H, m), 2,85 (3H, s), 3,12 (2H, s a), 3,25-3,65 (10H, m), 3,91-4,04 (2H, m), 4,32-4,65 (6H, m), 7,08 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,93 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,40 (1H, s a), 11,75 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 601 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 74] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (±)-trans-4,4-bis(metoximetil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-  
 15 [5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:



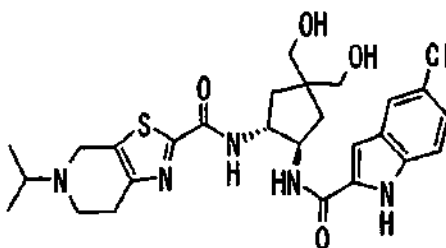
El compuesto del título (300 mg) se obtuvo en forma de una sustancia espumosa de color amarillo pálido mediante la  
 20 disolución de (±)-trans-4,4-bis(metoximetil)-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina (365 mg), 5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carboxilato de litio (395 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (31 mg) en N,N-dimetilformamida (50 ml) y provocando la reacción con hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (575 mg) como agente de condensación de una forma similar al Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,33 (6H, s a), 1,59-1,72 (1H, m), 1,80-1,95 (1H, m), 3,01-3,14 (1H, m), 3,18-3,45 (12H, m),  
 25 3,60-3,80 (2H, m), 4,30-4,69 (4H, m), 7,11 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,80 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,11 (1H, s a), 11,69-11,80 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 574 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 75] (REFERENCIA)

30 (±)-trans-4,4-Bis(hidroxiimetil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina:



1) Se obtuvo (±)-trans-4,4-bis(benciloximetil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina a partir de (±)-trans-4,4-bis(benciloximetil)-N<sup>1</sup>-

[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclopentanodiamina y 5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,60-1,72 (2H, m), 1,89-1,99 (2H, m), 2,76 (4H, s a), 2,85-2,95 (1H, m), 3,32-3,43 (4H, m), 3,69-3,74 (2H, m), 4,32-4,44 (1H, m), 4,48-4,60 (5H, m), 7,07 (1H, s), 7,13 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,23-7,40 (11H, m), 7,67 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,65 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,69 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 726 (M+H)<sup>+</sup>.

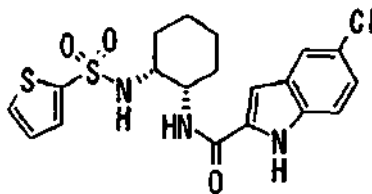
2) El compuesto del título se obtuvo mediante la eliminación del grupo bencilo del producto obtenido anteriormente de la misma manera que en el Ejemplo 62.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,22-1,39 (6H, m), 1,44-1,60 (2H, m), 1,85-1,98 (2H, m), 3,00-3,78 (9H, m), 4,25-4,80 (4H, m), 7,09 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,73 (1H, d, J = 8,5 Hz), 10,82 (1H, s a), 11,72 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 546 (M+H)<sup>+</sup>.

15 [Ejemplo 76] (REFERENCIA)

(±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(tiofen-2-il)sulfonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



20

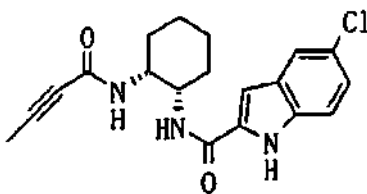
Se disolvió hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (200 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml), y se añadieron trietilamina (0,28 ml) y cloruro de 2-tiofenosulfonilo (111 mg) para agitar la mezcla durante 75 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se recogió un depósito por filtración y se recristalizó a partir de metanol para obtener el compuesto del título (198 mg) en forma de unos cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,20-1,80 (8H, m), 3,52 (1H, s a), 3,97 (1H, s a), 6,86 (1H, t, J = 4,5 Hz), 7,01 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,51 (1H, s), 7,60-7,70 (2H, m), 7,73 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,71 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 437 (M+H)<sup>+</sup>.

30 [Ejemplo 77] (REFERENCIA)

(±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-(2-butinoil)-1,2-ciclohexanodiamina:



35

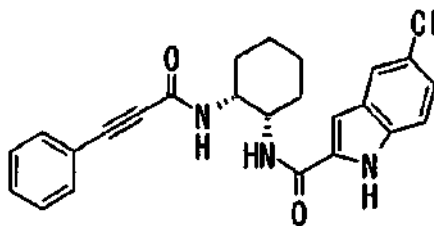
El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y ácido tetróico de una forma similar al Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,40-1,81 (6H, m), 1,81-1,92 (1H, m), 1,99 (3H, s), 2,08-2,17 (1H, m), 4,11 (1H, s a), 4,29 (1H, s a), 6,22 (1H, a, J = 6,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, s), 7,70 (1H, s a), 9,31 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 358 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 78] (REFERENCIA)

45 (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-fenilpropiloil-1,2-ciclohexanodiamina:



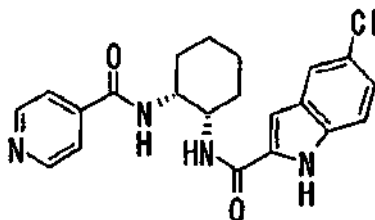
El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (+)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonyl]-1,2-ciclohexanodiamina y ácido fenilpropiónico de una forma similar al Ejemplo 2.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,40-2,00 (7H, m), 2,09-2,10 (1H, m), 4,17 (1H, s a), 4,36 (1H, s a), 6,45 (1H, a, J = 5,6 Hz), 6,90 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,10-7,3 (9H, m), 9,50 (1H, s).  
MS (ESI) m/z: 420 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 79] (REFERENCIA)

10

Hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonyl]-N<sup>2</sup>-[(piridin-4-il)carbonyl]-1,2-ciclohexanodiamina:



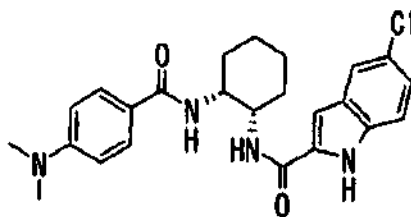
- 15 El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (±)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonyl]-1,2-ciclohexanodiamina y ácido isonicotínico de una forma similar al Ejemplo 2.

- RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,04 (2H, s a), 1,62 (2H, d, J = 10,2 Hz), 1,74 (2H, s a), 1,99 (2H, d, J = 4,6 Hz), 4,23-4,35 (2H, m), 7,16 (2H, dd, J = 8,8, 1,8 Hz), 7,23 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,25 (2H, d, J = 6,1 Hz), 8,33 (1H, a, J = 7,3 Hz), 8,88 (1H, a, J = 6,6 Hz), 8,94 (2H, d, J = 6,1 Hz), 11,93 (1H, s).  
20 MS (ESI) m/z: 397 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 80] (REFERENCIA)

25

Hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonyl]-N<sup>2</sup>-(4-dimetilaminobenzoil)-1,2-ciclohexanodiamina:

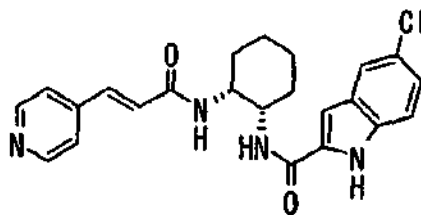


El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (±)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonyl]-1,2-ciclohexanodiamina y ácido 4-dimetilaminobenzoico de una forma similar al Ejemplo 2.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,40 (2H, s a), 1,61 (4H, s a), 1,97 (2H, s a), 2,96 (6H, s), 4,13-4,25 (2H, m), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,17 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,90 (1H, a, J = 6,8 Hz), 8,18 (1H, a, J = 6,8 Hz), 11,91 (1H, s).  
MS (ESI) m/z: 439 (M+H)<sup>+</sup>.

35 [Ejemplo 81] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonyl]-N<sup>2</sup>-[3-(4-piridil)acrilolil]-1,2-ciclohexanodiamina:



El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y ácido 3-(4-piridil)acrílico de una forma similar al Ejemplo 2.

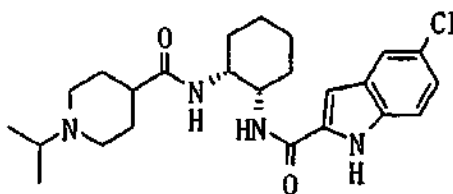
5 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,21 (2H, s a), 1,50-1,67 (3H, m), 1,67-1,80 (1H, m), 1,80-1,96 (2H, m), 4,11-4,30 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,8, 1,7 Hz), 7,21 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,06 (2H, d, J = 6,0 Hz), 8,27 (1H, a, J = 7,6 Hz), 8,50 (1H, a, J = 7,6 Hz), 8,87 (2H, d, J = 6,0 Hz), 11,86 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 423 (M+H) $^+$ .

10

[Ejemplo 82] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N $^2$ -[(1-isopropilpiperidin-4-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



15

El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y 1-isopropilpiperidina-4-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

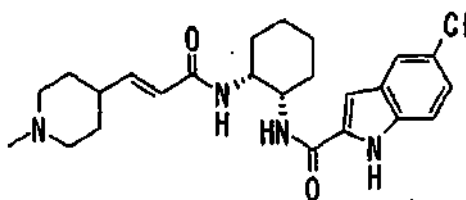
20 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,94-2,10 (10H, m), 1,22 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,60-2,94 (4H, m), 2,98-3,50 (4H, m), 4,01 (1H, s a), 4,12 (1H, s a), 7,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, s), 7,93 (1H, a, J = 7,1 Hz), 8,17 (1H, a, J = 7,8 Hz), 9,59 (1H, s a), 11,91 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 445 (M+H) $^+$ .

25

[Ejemplo 83] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N $^2$ -[[E]-3-(1-metilpiperidin-4-il)acrilolil]-1,2-ciclohexanodiamina:



30

1) Se añadieron agua (1 ml) e hidruo de litio (10 mg) a una solución de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-[(E)-2-(metoxicarbonil)etenil]piperidina (J. Med. Chem., 1998, Vol. 41, p. 2492) (110 mg) disuelta en tetrahidrofurano (4,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml), a lo que se añadieron hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (134 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (111 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (157 mg) y diisopropiletilamina (286  $\mu$ l) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 7 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo diclorometano (20 ml), agua (50 ml) y una solución acuosa saturada (50 ml) de hidrogenocarbonato sódico para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:acetona = 10:1  $\rightarrow$  2:1) para obtener ( $\pm$ )-cis-N $^1$ -[[E]-3-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]acrilolil]-N $^2$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (215 mg) en forma de un sólido de color blanco.

35

40



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24-1,80 (10H, m), 1,47 (9H, s), 1,85-1,97 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,22-2,36 (1H, m), 2,68-2,74 (2H, m), 4,12 (3H, s a), 4,29 (1H, s a), 5,84 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,06 (1H, s a), 6,89 (1H, s), 6,92 (1H, dd, J = 15,2, 6,4 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,8, 1,7 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,04 (1H, s a), 9,41 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 529 (M+H)<sup>+</sup>.

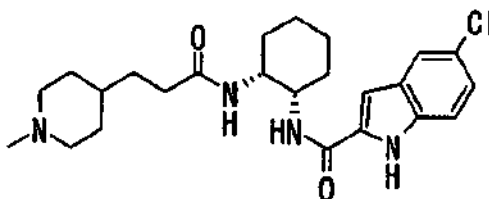
2) Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución del producto obtenido anteriormente (210 mg) disuelta en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano (5 ml), a lo que se añadieron trietilamina (111 μl), ácido acético (68 μl), formalina al 35% (51 μl) y triacetoxiborohidruro sódico (126 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción diclorometano (10 ml) y una solución acuosa saturada (10 ml) de hidrogenocarbonato sódico para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (solución acuosa de un sistema ácido fórmico-acetonitrilo). Los sólidos obtenidos de esta manera se disolvieron en un sistema ácido clorhídrico 1 N-diclorometano, y la solución se concentró para obtener el compuesto del título (12 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,30-1,93 (12H, m), 2,25-2,38 (1H, m), 2,70 (3H, d, J = 4,9 Hz), 2,87-2,-3,00 (2H, m), 3,34-3,44 (2H, m), 4,13 (2H, s a), 6,20 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 15,5, 5,9 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,01 (1H, a, J = 7,6 Hz), 8,29 (1H, a, J = 7,1 Hz), 10,40 (1H, s a), 11,89 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 443 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 84] (REFERENCIA)

25 Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[3-(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propionil]-1,2-ciclohexanodiamina:



1) Se obtuvo (±)-cis-N<sup>1</sup>-[3-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propionil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina a partir de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-[2-(metoxicarbonil)etil]piperidina (J. Med. Chem., 1998, Vol. 41, p. 2492) de una forma similar a la etapa 1) del Ejemplo 83.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,00-1,17 (2H, m), 1,30-1,80 (11H, m), 1,94 (9H, s), 1,80-1,95 (1H, m), 2,10-2,23 (1H, m), 2,29 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,50-2,70 (2H, m), 3,90-4,18 (3H, m), 4,23 (1H, s a), 6,05 (1H, a, J = 6,0 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,8, 1,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,89 (1H, s a), 9,59 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 531 (M+H)<sup>+</sup>.

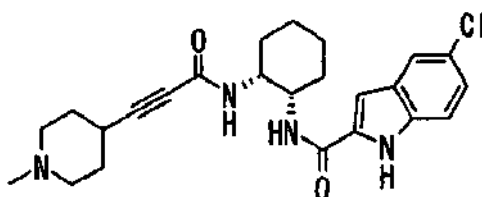
2) El compuesto del título se obtuvo a partir del producto descrito anteriormente una forma similar a la etapa 2) del Ejemplo 83.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,20-1,90 (15H, m), 2,10-2,26 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,55-2,70 (2H, m), 3,21 (2H, t, J = 12,0 Hz), 4,00-4,16 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,21 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,82 (1H, a, J = 6,9 Hz), 8,11 (1H, a, J = 7,6 Hz), 10,02 (1H, s a), 11,94 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 445 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 85] (REFERENCIA)

45 (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(1-metilpiperidin-4-il)propioloil]-1,2-ciclohexanodiamina:



1) Se obtuvo ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>-[[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propioloil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina se obtuvo a partir de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxicarboniletinil)piperidina de una forma similar a la etapa 1) del Ejemplo 83.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,30-1,82 (12H, m), 1,38 (9H, s), 2,68-2,78 (1H, m), 2,96-3,10 (2H, m), 3,56-3,66 (2H, m), 4,00-4,20 (2H, m), 7,16 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,91 (1H, a, J = 7,3 Hz), 8,25 (1H, a, J = 7,8 Hz), 11,81 (1H, s).

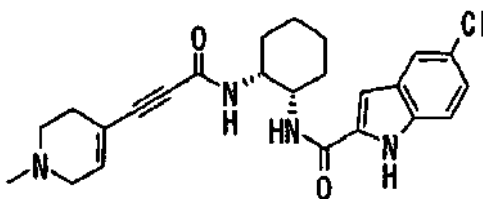
2) El compuesto del título se obtuvo a partir del producto descrito anteriormente una forma similar a la etapa 2) del Ejemplo 83.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,30-1,45 (2H, m), 1,45-1,70 (6H, s), 1,70-1,82 (4H, m), 1,90-2,03 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,40-2,52 (1H, m), 2,52-2,62 (2H, m), 4,04-4,18 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,92 (1H, a, J = 7,3 Hz), 8,25 (1H, a, J = 7,8 Hz), 11,83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 441 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 86] (REFERENCIA)

( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)propioloil]-1,2-ciclohexanodiamina:



1) Se obtuvo ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>-[[1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]propioloil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina a partir de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxicarboniletinil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina de una forma similar a la etapa 1) del Ejemplo 83.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,35-1,82 (8H, m), 1,39 (9H, s), 2,15-2,23 (2H, m), 3,40 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,92 (2H, s a), 4,14 (2H, s a), 6,29 (1H, s a), 7,16 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,92 (1H, a, J = 7,3 Hz), 8,40 (1H, a, J = 8,3 Hz), 11,80 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 525 (M+H)<sup>+</sup>.

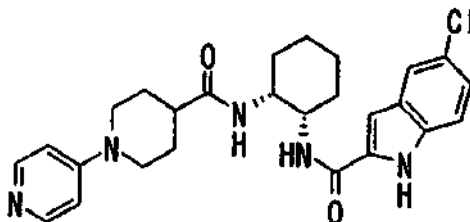
2) El compuesto del título se obtuvo a partir del producto descrito anteriormente de una forma similar a la etapa 2) del Ejemplo 83.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,30-1,46 (2H, m), 1,46-1,84 (6H, s), 2,15-2,25 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,42 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,89-2,97 (2H, m), 4,13 (2H, s a), 6,25 (1H, s a), 7,15 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,70 (1H, s), 7,97 (1H, a, J = 7,8 Hz), 8,41 (1H, a, J = 7,8 Hz), 11,84 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 439 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 87] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[[1-(4-piridil)piperidin-4-il]carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



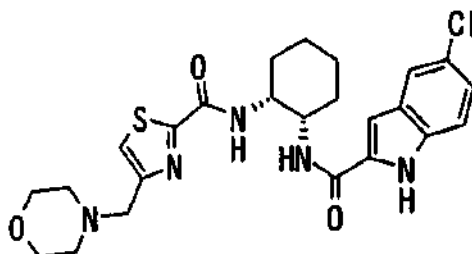
Se suspendió ácido 1-(4-piridil)piperidina-4-carboxílico (Tetrahedron, 1998, Vol. 44, p. 7095) (206 mg) en diclorometano (50 ml), se añadió cloruro de tionilo (144  $\mu$ l) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de añadir trietilamina (969  $\mu$ l) a la mezcla de reacción, se añadió hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (328 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, y de añadir agua al residuo, la solución se concentró a presión reducida, y el precipitado depositado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (310 mg) en forma de un sólido de color pardo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 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).

MS (FAB) m/z: 480 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 88] (REFERENCIA)

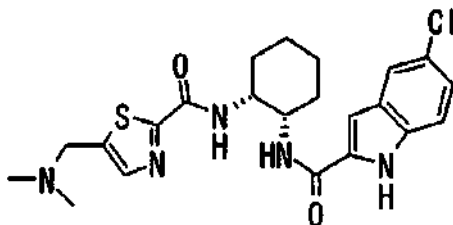
- 5 Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[[4-(morfolinometil)tiazol-2-il]carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (±)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y 4-(morfolinometil)tiazol-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,35-1,55 (2H, m), 1,55-1,80 (4H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 3,00-3,60 (4H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 4,15-4,35 (2H, m), 4,40-4,65 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 7,30 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,19 (1H, s), 8,35-8,50 (2H, m), 11,01 (1H, s a), 11,94 (1H, s a).  
 15 MS (FAB) m/z: 502 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 89] (REFERENCIA)

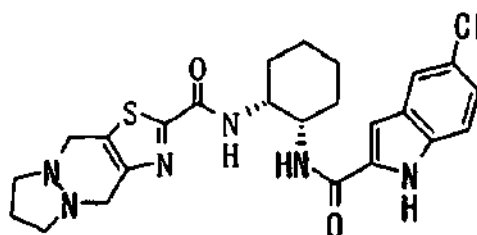
- 20 Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[[5-[(N,N-dimetilamino)metil]tiazol-2-il]carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



- 25 El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (±)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y 5-[(N,N-dimetilamino)-metil]tiazol-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,35-1,55 (2H, m), 1,55-1,80 (4H, m), 1,85-2,10 (2H, m), 2,72 (6H, s a), 4,17-4,35 (2H, m), 4,62 (2H, s a), 7,16-7,10 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,10 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,52 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,70-10,80 (1H, a), 11,86 (1H, s a).  
 MS (FAB) m/z: 460 (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 [Ejemplo 90] (REFERENCIA)

- 35 Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[[4,5,6,7-tetrahidro-5,6-tetrametilentiazolo[4,5-d]piridazin-2-il]carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



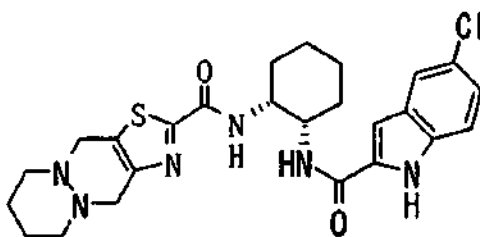
El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y 4,5,6,7-tetrahidro-5,6-trimetilenziazolo[4,5-d]piridazina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

5 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 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).

MS (FAB) m/z: 499 (M+H) $^+$ .

[Ejemplo 91] (REFERENCIA)

10 Hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N $^2$ -[(4,5,6,7-tetrahidro-5,6-tetrametilenziazolo[4,5-d]piridazin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



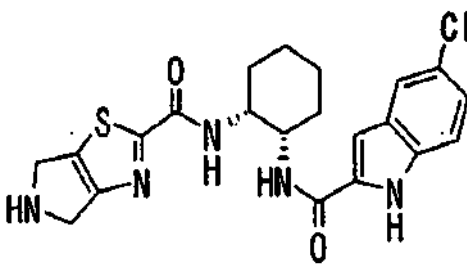
15 El compuesto del título se obtuvo a partir de 4,5,6,7-tetrahidro-5,6-tetrametilenziazolo[4,5-d]piridazina-2-carboxilato de litio e hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina de una forma similar al Ejemplo 2.

20 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 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).

MS (FAB) m/z: 513(M+H) $^+$ .

[Ejemplo 92] (REFERENCIA)

25 Hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N $^2$ -[(4,6-dihidro-5H-pirroló[3,4-d]tiazol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



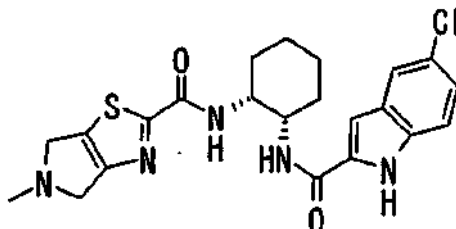
30 Se disolvió 2-bromo-5-terc-butoxicarbonil-4,6-dihidro-5H-pirroló[3,4-d]tiazol (171 mg) en éter dietílico (5 ml) en una atmósfera de argón, y la solución se enfrió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , a lo que se añadió gota a gota n-butillitio (solución 1,60 N en hexano, 385  $\mu\text{l}$ ). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , y pasar una corriente de dióxido de carbono en la mezcla de reacción durante 20 minutos, se dejó a temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml). Se añadieron a la solución hidrocloreto de (+)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (184 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (76 mg) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (215 mg). La mezcla resultante se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró, y se añadieron al residuo diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 3:97) para obtener ( $\pm$ )-cis-N $^1$ -[(5-terc-butoxicarbonil-4,6-dihidro-5H-pirroló[3,4-d]tiazol-2-il)carbonil]-N $^2$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (44 mg). Después de añadir una solución saturada (5 ml) de ácido clorhídrico en etanol al producto obtenido de esta manera, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y la mezcla de reacción se concentró, y se añadió acetato de etilo al residuo para solidificarlo. El polvo resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (31 mg) en forma de un polvo incoloro.

45 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 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), 7,92 (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).  
MS (FAB) m/z: 444 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 93] (REFERENCIA)

5 Hidrocloruro de (1S,2R)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



10 El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2R)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y 5-metil-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]-tiazol-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

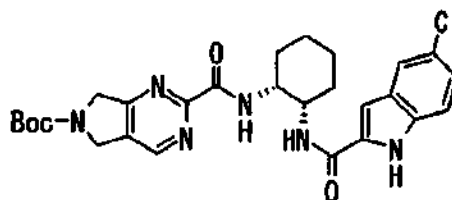
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +110° (24,8 °C, c = 1,20, DMSO).

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,35-1,50 (2H, m), 1,63 (4H, s a), 1,85-2,10 (2H, m), 3,02 (3H, s a), 4,15-4,80 (6H, m), 7,10-7,22 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,10 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 7,8 Hz), 11,83 (1H, s a), 11,97 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 458 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 94] (REFERENCIA)

20 (±)-cis-N<sup>1</sup>-[[6-(terc-Butoxicarbonil)-5,7-dihidropirrol[3,4-d]pirimidin-2-il]carbonil]-N<sup>2</sup>-[5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



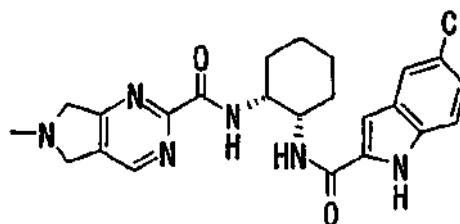
25 Después de hidrolizar 6-(terc-butoxicarbonil)-5,7-dihidro-2-metoxicarbonilpirrol[3,4-d]pirimidina con hidróxido de litio, se hizo reaccionar con hidrocloreto de (±)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina de una forma similar al Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (ESI) m/z: 539 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 95] (REFERENCIA)

35 Hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[[5,7-dihidro-6-metilpirrol[3,4-d]pirimidin-2-il]carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



40

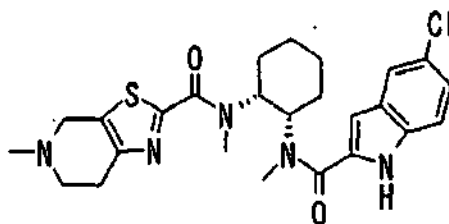
El compuesto del título se obtuvo a partir de ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>-[[6-(terc-butoxicarbonil)-5,7-dihidropirrolo[3,4-d]-pirimidin-2-il]carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina de una forma similar al Ejemplo 83.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 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).

MS (FAB) m/z: 453 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 96] (REFERENCIA)

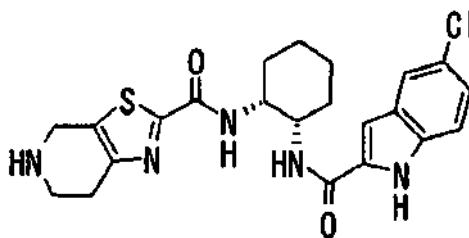
- 10 ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-dimetil-N<sup>2</sup>-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



- 15 Se suspendió 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio (653 mg) en diclorometano (10 ml), se añadió una solución 1 N (3,2 ml) de ácido clorhídrico en etanol, y la mezcla se agitó durante varios minutos. A continuación se retiró disolvente por destilación a presión reducida. Se añadió cloroformo (15 ml) al residuo, y se añadieron cloruro de tionilo (7 ml) y N,N-dimetilformamida (una gota) para agitar la mezcla a 65 °C durante 4 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió al residuo una solución (14 ml) de ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>-
- 20 [(1-bencenosulfonil-5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (847 mg) en un disolvente mixto 1:1 (14 ml) compuesto por diclorometano y piridina para agitar la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción para separar una fase orgánica. La fase orgánica se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 47:3). El sólido de
- 25 color amarillo pálido resultante se disolvió en metanol (10 ml), y se añadió hidróxido potásico (98 mg) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para realizar una extracción con diclorometano. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de purificar el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 47:3), el sólido de color amarillo pálido
- 30 resultante se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadió una solución 1 N (528  $\mu$ l) de ácido clorhídrico en etanol. Se añadió acetato de etilo y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (267 mg) en forma de un sólido de color blanco.
- RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,59-2,07 (8H, m), 2,82 (3H, m), 3,07-3,48 (10H, m), 4,26-4,50 (2H, m), 4,94 (1H, s), 5,27 (1H, s a), 6,61 (1H, s), 7,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, s a), 7,57 (1H, s), 11,25 (1H, s a), 12,90 (1H, s a).
- 35 MS (ESI) m/z: 500 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 97] (REFERENCIA)

- 40 Hidrocloruro de ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



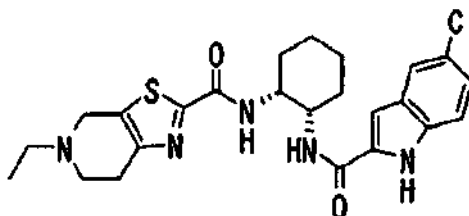
- 45 El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloruro de ( $\pm$ )-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y 5-terc-butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 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).  
MS (FAB) m/z: 458 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 98] (REFERENCIA)

5 Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[5-etil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

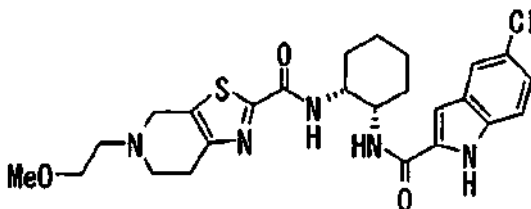


10 El compuesto del título se obtuvo mediante la etilación de hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina con yoduro de etilo de una forma similar al Ejemplo 52.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45 (2H, s a), 1,62 (4H, s a), 1,82-2,10 (2H, m), 3,00-3,52 (5H, m), 3,71 (1H, s a), 4,15-4,50 (3H, m), 4,68-4,82 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,14 (1H, s a), 8,36-8,55 (1H, m), 11,32 (1H, s a), 11,86 (1H, s).  
MS (FAB) m/z: 486 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 99] (REFERENCIA)

20 Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[[5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

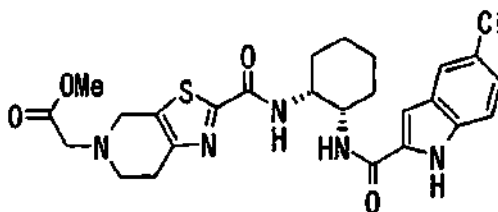


25 El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y bromuro de 2-metoxietilo de una forma similar al Ejemplo 52.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 516 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 100] (REFERENCIA)

35 (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metoxicarbonilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



40 El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y bromoacetato de metilo de una forma similar al

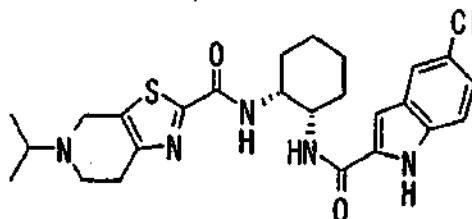
## Ejemplo 52.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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), 6,86 (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).

5 MS (FAB) m/z: 530 (M+H)<sup>+</sup>.

## [Ejemplo 101] (REFERENCIA)

10 Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



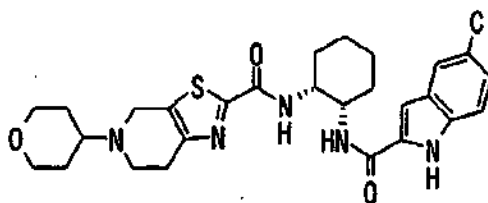
15 El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y acetona de una forma similar al Ejemplo 45.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

20 MS (FAB) m/z: 500 (M+H)<sup>+</sup>.

## [Ejemplo 102] (REFERENCIA)

25 Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[[5-(2,3,5,6-tetrahydro-4H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



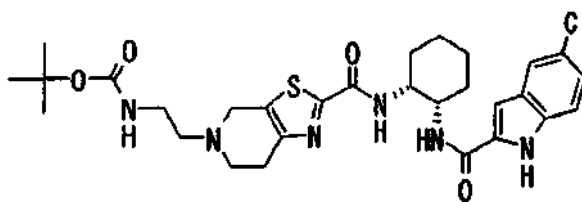
30 El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y tetrahidro-4H-piran-4-ona de una forma similar al Ejemplo 45.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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), 7,91 (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).

35 MS (FAB) m/z: 542(M+H)<sup>+</sup>.

## [Ejemplo 103] (REFERENCIA)

40 (±)-cis-N<sup>1</sup>-[[5-[2-(terc-Butoxicarbonilamino)etil]-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:





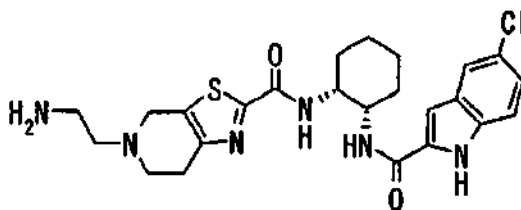
El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (+)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y N-(terc-butoxicarbonil)aminoacetaldehído (J. Org. Chem., 1988, Vol. 53, p.3457) de una forma similar al Ejemplo 45.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 601 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 104] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (+)-cis-N<sup>1</sup>-[[5-(2-aminoetil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



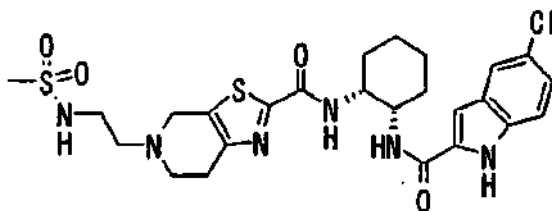
Se disolvió (±)-cis-N<sup>1</sup>-[[5-[2-(terc-butoxicarbonilamino)-etil]-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (450 mg) en diclorometano (5 ml), y se añadió una solución saturada (30 ml) de ácido clorhídrico en etanol para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 minuto. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo, y los sólidos depositados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (367 mg) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 501 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 105] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[[5-[2-(metanosulfonilamino)etil]-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



Se disolvió hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[[5-(2-aminoetil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (110 mg) en piridina (3 ml), se añadió cloruro de metanosulfonilo (30 μl), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron un disolvente mixto 85:15 compuesto por diclorometano y metanol, y agua para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:3) para obtener 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 obtener el compuesto del título (63 mg) en forma de una sustancia espumosa de color amarillo pálido.

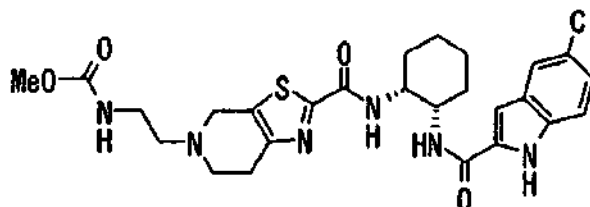
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,38-1,50 (2H, m), 1,55-1,70 (4H, m), 1,86-2,05 (2H, m), 2,97(3H, s), 3,02-3,25 (2H, m), 3,30-3,60 (5H, m), 3,78 (1H, s a), 4,18-4,30 (2H, m), 4,45-4,86 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (1H, s a), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,09 (1H, s a), 8,93 (1H, s a), 11,18 (1H, s a), 11,82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 579 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 106] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[[5-[2-(metoxicarbonilamino)etil]-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

5



Se disolvió hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[[5-(2-aminoetil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (144 mg) en piridina (3 ml), se añadió trietilamina (138 μl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió gota a gota a esta solución una solución preparada mediante la adición de trifosgeno (49 mg) a tetrahidrofurano (1 ml) que contenía metanol (20 μl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en un disolvente mixto 9:1 compuesto por diclorometano y metanol. Se añadió agua a la solución para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:3) para obtener 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 obtener el compuesto del título (60 mg) en forma de una sustancia espumosa de color amarillo pálido.

10

15

20

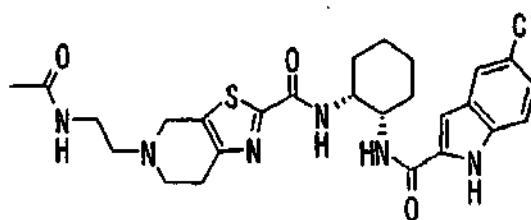
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,38-1,50 (2H, m), 1,61 (4H, s a), 1,85-2,04 (2H, m), 2,80-3,49 (8H, m), 3,52 (3H, s), 3,62-4,91 (4H, m), 7,19 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,37 (1H, s a), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,40 (1H, s a), 11,05 (1H, s a), 11,82 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 559 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 107] (REFERENCIA)

25

Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[[5-[2-(acetilamino)etil]-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



30

Se disolvió hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[[5-(2-aminoetil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (90 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), y se añadieron trietilamina (65 μl) y anhídrido acético (22 μl), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo diclorometano y una solución acuosa 0,3 N de hidróxido sódico para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:3) para obtener a 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 obtener el compuesto del título (73 mg) en forma de una sustancia espumosa de color amarillo pálido.

35

40

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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), 9,78-4,88 (1H, m), 7,19 (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).

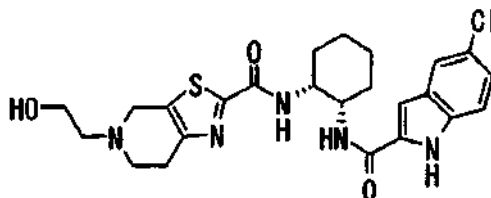
MS (FAB) m/z: 543 (M+H)<sup>+</sup>.

45

[Ejemplo 108] (REFERENCIA)

(+)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[[5-(2-hidroxietyl)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

5



El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (+)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y 2-bromoetanol de una forma similar al Ejemplo 52.

10

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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), 8,05-8,13 (1H, m), 8,28-8,35 (1H, m), 11,78 (1H, s).

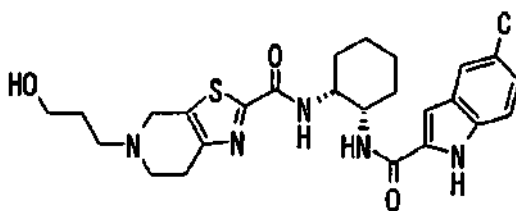
MS (FAB) m/z: 502 (M+H)<sup>+</sup>.

15

[Ejemplo 109] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[[5-(3-hidroxiopropil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

20



El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (+)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y 3-bromopropanol de una forma similar al Ejemplo 52.

25

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,95 (2H, s a), 1,56-1,71 (4H, m), 1,87-2,10 (4H, m), 3,05-3,55 (7H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,19-4,32 (2H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 4,74-4,89 (1H, m), 7,12-7,20 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, s), 8,08-8,16 (1H, m), 8,40-8,51 (1H, m), 10,98 (1H, s a), 11,82 (1H, s).

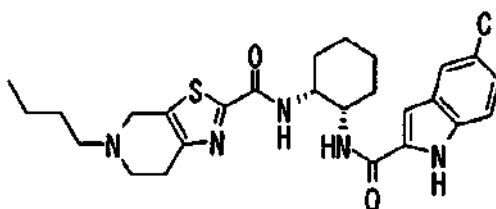
MS (FAB) m/z: 516 (M+H)<sup>+</sup>.

30

[Ejemplo 110] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-butil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

35



El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (+)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y bromuro de n-butilo de una forma similar al Ejemplo 52.

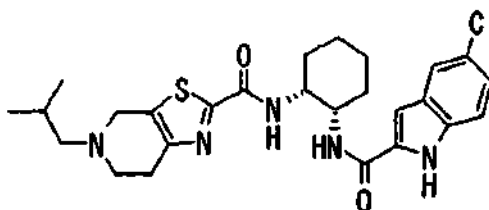
40

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 514 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 111] (REFERENCIA)

- 5 Hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-isobutil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloruro de (+)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y yoduro de isobutilo de una forma similar al Ejemplo 52.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,80-1,05 (7H, m), 1,38-1,50 (2H, m), 1,54-1,70 (4H, m), 1,89-2,02 (2H, m), 2,52-3,77 (8H, m), 4,18-4,31 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,05-8,13 (1H, m), 8,27-8,53 (1H, m), 11,81 (1H, s).

- 15 MS (FAB) m/z: 514 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 112] (REFERENCIA)

- 20 (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-Acetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



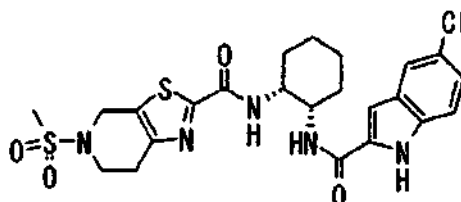
- 25 Se disolvió hidrocloruro de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (100 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se añadieron trietilamina (84 μl) y anhídrido acético (29 μl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo diclorometano y ácido clorhídrico 1 N para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:3) para obtener el compuesto del título (86 mg) en forma de una sustancia espumosa de color amarillo pálido.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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), 9,45 (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).

- 35 MS (FAB) m/z: 500(M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 113] (REFERENCIA)

- 40 (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



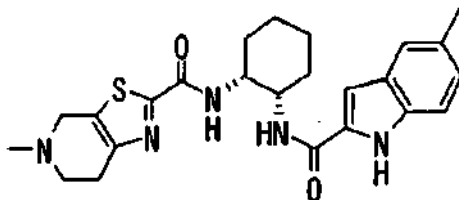
Se disolvió hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (100 mg) en piridina (3 ml), se añadieron trietilamina (168  $\mu$ l) y cloruro de metanosulfonilo (48  $\mu$ l), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo diclorometano y ácido clorhídrico 1 N para separar una fase orgánica. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1) para obtener el compuesto del título (79 mg) en forma de una sustancia espumosa de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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), 9,30 (1H, s a), 4,94 (H, s a), 9,58 (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).

MS (FAB) m/z: 536 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 114]

- 15 Hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>-[(5-metilindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



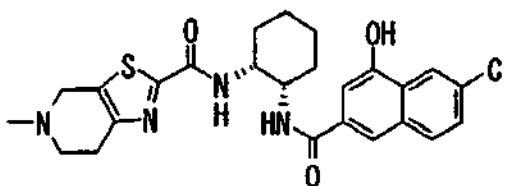
- 20 El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (+)-cis-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y ácido 5-metilindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,35-1,50 (2H, m), 1,50-1,80 (9H, 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).

- 25 MS (FAB) m/z: 452 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 115]

- 30 Hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>-[(6-cloro-4-hidroxi-naftalen-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



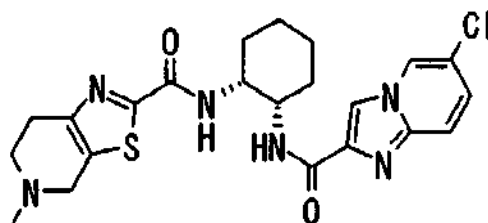
- 35 El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y ácido 6-cloro-4-hidroxi-naftaleno-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,44-1,63 (6H, m), 1,98-1,99 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,08 (2H, s a), 3,52 (2H, s a), 4,22 (2H, s a), 4,74 (2H, s a), 7,26 (1H, s), 7,55-7,57 (1H, m), 7,82 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,10 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,49 (1H, s a), 10,65 (1H, s), 11,33 (1H, s a).

- 40 MS (FAB) m/z: 485 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 116]

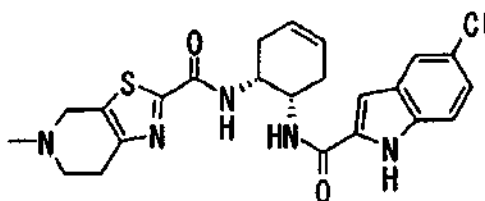
- 45 Hidrocloreto de ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>-[(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



- Se disolvió 6-cloroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (documento de Solicitud de Patente Japonesa abierta a inspección pública N° 11-500123 a través de la ruta PCT) (150 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), y se añadieron agua (1 ml) e hidróxido de litio (18 mg) a temperatura ambiente para agitar la mezcla durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 6-cloroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de litio en bruto. Este producto se disolvió en N,N-dimetilformamida (4,0 ml), y se añadieron a esta solución hidrocloreto de (±)-cis-N-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (232 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (180 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (256 mg) y trietilamina (371 μl) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para realizar una extracción con diclorometano. A continuación se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:acetona = 1:1 → diclorometano:acetona:metanol = 5:5:1) para obtener un sólido de color blanco. A este sólido, se añadieron diclorometano, metanol y ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla resultante se concentró para obtener el compuesto del título (224 mg) en forma de un sólido de color pardo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,35-1,51 (2H, m), 1,51-1,70 (4H, m), 1,86-2,05 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,00-3,15 (1H, m), 3,15-3,30 (1H, m), 3,35-3,50 (1H, m), 3,44 (1H, s a), 3,65 (1H, s a), 4,10-4,32 (2H, m), 4,32-4,45 (1H, m), 4,58-9,70 (1H, m), 7,60-7,70 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,50-8,60 (2H, m), 8,60-8,70 (1H, m), 9,08 (1H, d, J = 15,9 Hz), 11,75-11,98 (1H, a). MS (FAB) m/z: 473 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 117] (REFERENCIA)

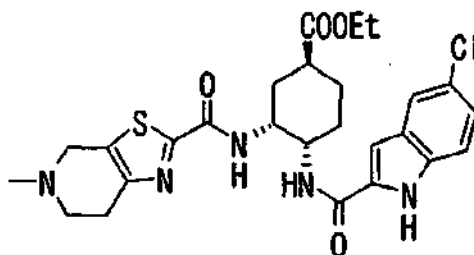
- 25 Hidrocloreto de (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-4-ciclohexeno-1,2-diamina:



- 30 El compuesto del título se obtuvo a partir de (±)-cis-N-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-ciclohexeno-1,2-diamina y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,93-2,39 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H, J = 1,5, 8,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,68 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,69 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 11,72 (s, 1H). MS (ESI) m/z: 470 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 118]

- 40 (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



Se suspendió (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-terc-butoxicarbonil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina (1,40 g) en etanol (8 ml), y se añadió una solución saturada (10 ml) de ácido clorhídrico en etanol a temperatura ambiente para agitar la mezcla durante 12 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener hidrocloreto de (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina (1,25 g) en forma de un sólido incoloro.

El compuesto del título se obtuvo a partir del producto descrito anteriormente y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (ESI) m/z: 544 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 119] (REFERENCIA)

(1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

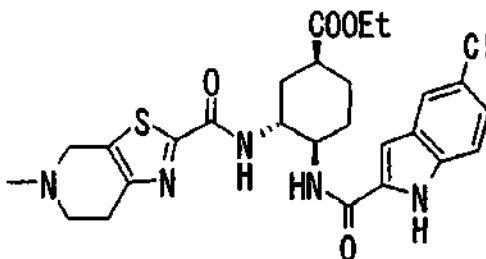
Se suspendió (1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-terc-butoxicarbonil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina (4,2 g) en etanol (25 ml), y se añadió una solución saturada (55 ml) de ácido clorhídrico en etanol a temperatura ambiente para agitar la mezcla durante 11 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener hidrocloreto de (1S,3R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina (4,15 g) en forma de un sólido incoloro.

Se disolvió hidrocloreto de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina (4,15 g) en N,N-dimetilformamida (40 ml), y se añadieron a esta solución 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio (2,86 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,72 g) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,15 g) a temperatura ambiente para agitar la mezcla durante 39 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo para realizar una extracción con cloroformo. La fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:1) para obtener el compuesto del título (1,71 g) en forma de una sustancia amorfa incolora.

[α]<sub>D</sub> -94° (C = 1,0, cloroformo).

[Ejemplo 120] (REFERENCIA)

(1R\*,2R\*,4S\*)-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



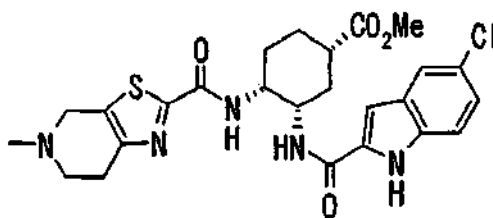
Se trató (1R\*,2R\*,4S\*)-N<sup>2</sup>-terc-butoxicarbonil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina con una solución saturada de ácido clorhídrico en etanol y a continuación se condensó con 5-metil-4,5,6,7-

tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 118 para obtener el compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,10 Hz), 1,43-1,86 (3H, m), 2,19-2,35 (2H, m), 2,96 (3H, s), 2,45-2,60 (1H, m), 2,67-2,80 (1H, m), 2,80-2,98 (4H, m), 3,58 y 3,71 (cada uno 1H, cada uno d, J = 15,2 Hz), 3,80-3,95 (1H, m), 4,10-4,40 (3H, m), 6,86 (1H, s a), 7,14-7,22 (1H, m), 7,22-7,34 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,60 (1H, s), 9,35 (1H, s).  
MS (ESI) m/z: 544 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 121] (REFERENCIA)

- 10 (1R\*,2S\*,4S\*)-N<sup>2</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-metoxicarbonil-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

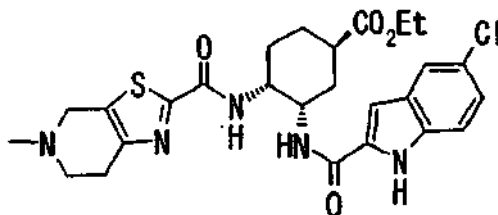


- 15 Se trató (1R\*,2S\*,4S\*)-N<sup>1</sup>-terc-butoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-metoxicarbonil-1,2-ciclohexanodiamina con una solución saturada de ácido clorhídrico en etanol y a continuación se condensó con 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 118 para obtener el compuesto del título.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 530 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 122] (REFERENCIA)

- 25 (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



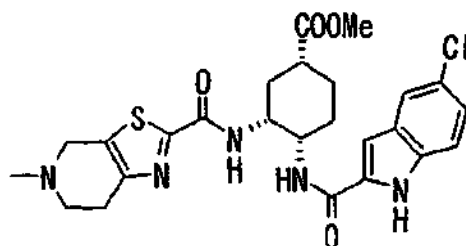
- 30 Se trató (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-terc-butoxicarbonil-4-etoxicarbonil-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina con una solución saturada de ácido clorhídrico en etanol y a continuación se condensó con ácido 5-cloroindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo 118 para obtener el compuesto del título.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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 y 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).  
MS (ESI) m/z: 544 (M+H)<sup>+</sup>.

- 40 [Ejemplo 123] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1R\*,2S\*,4S\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-metoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:





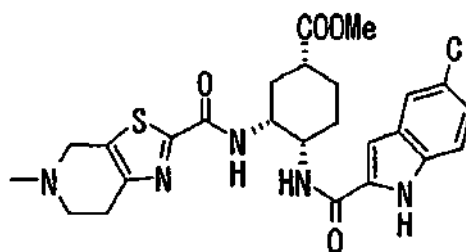
Se trató (1R\*,2S\*,4S\*)-N<sup>1</sup>-terc-butoxicarbonil-4-metoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina con una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y a continuación se condensó con ácido 5-cloroindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo 118 para obtener el compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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), 11,85 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 530 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 124] (REFERENCIA)

- 15 Hidrocloruro de (1S,2R,4R)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-metoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



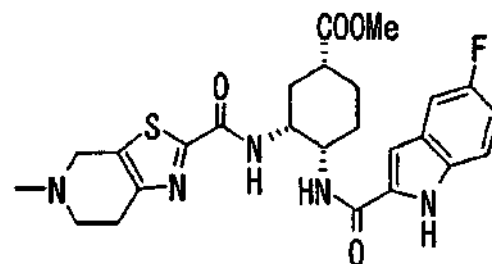
- 20 Se trató (1S,2R,4R)-N<sup>1</sup>-terc-butoxicarbonil-4-metoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina con una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y a continuación se condensó con ácido 5-fluoroindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo 118 para obtener el compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 530 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 125] (REFERENCIA)

- 30 Hidrocloruro de (1S,2R,4R)-N<sup>1</sup>-[(5-fluoroindol-2-il)carbonil]-4-metoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



- 35 Se trató (1S,2R,4R)-N<sup>1</sup>-terc-butoxicarbonil-4-metoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina con una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y a continuación se condensó con ácido 5-cloroindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo 118 para obtener el compuesto del

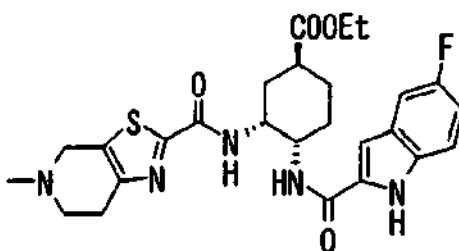
título.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,81-1,90 (3H, m), 2,09-2,17 (3H, m), 2,61 (3H, s), 2,60-2,63 (1H, m), 2,95 (2H, s a), 3,10-3,12 (2H, m), 3,45-3,49 (1H, m), 3,69 (3H, s), 4,28-4,69 (3H, m), 6,99-7,04 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,29 (1H, dd, J = 9,8, 2,5 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,8, 4,6 Hz).

5 MS (FAB) m/z: 514 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 126] (REFERENCIA)

10 (1S,2R,4S)-4-Etoxicarbonil-N<sup>1</sup>-[(5-fluoroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



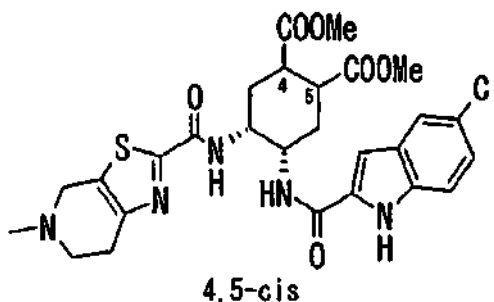
15 Se trató (1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-terc-butoxicarbonil-4-etoxicarbonil-N<sup>1</sup>-[(5-fluoroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina con una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y a continuación se condensó con 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 118 para obtener el compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,60-2,34 (6H, m), 2,53 (3H, s), 2,61-2,68 (1H, m), 2,80-2,88 (2H, m), 2,96-2,99 (2H, m), 3,75 (2H, s), 4,12-4,14 (1H, m), 4,18 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,59-4,60 (1H, m), 6,86 (1H, s), 6,99-7,04 (1H, m), 7,27-7,34 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,92 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,13 (1H, s).

20 MS (FAB) m/z: 528 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 127] (REFERENCIA)

25 (1R\*,2S\*,4R\*,5S\* o 1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-4,5-Bis(metoxicarbonil)-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2-ciclohexanodiamina



30 Se disolvió (1R\*,2S\*,4R\*,5S\* o 1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-4,5-bis(terc-butoxicarbonilamino)-1,2-ciclohexanodicarboxilato de dimetilo (350 mg) en metanol (30 ml), y se añadió una solución saturada de ácido clorhídrico en metanol para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 9 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener 4,5-diamino-1,2-ciclohexanodicarboxilato de dimetilo en bruto. Este producto se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml), y se añadieron a la solución ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (120 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (120 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (140 mg) y N-metilmorfolina (0,13 ml) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió agua al residuo para realizar una extracción con diclorometano. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 1:9) para obtener (1R\*,2S\*,4R\*,5S\* o 1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-4,5-bis(metoxicarbonil)-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina en bruto (190 mg). Este producto se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml), se añadieron 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio (280 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (130 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (210 mg) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió agua al residuo para realizar una extracción con diclorometano. La

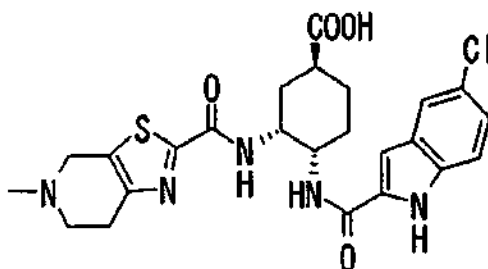
fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:diclorometano = 1:9) y cromatografía preparativa para obtener el compuesto del título (22 mg) en forma de un polvo de color blanco.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,97-1,99 (2H, m), 2,33-2,36 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,68-3,69 (8H, m), 3,88 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,18 (1H, a), 4,28 (1H, a), 7,01 (1H, s), 7,16-7,19 (2H, m), 7,40-7,42 (2H, m), 7,74 (1H, s), 11,81 (1H, s).  
MS (FAB) m/z: 588 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 128] (REFERENCIA)

10

(1R\*,2S\*,4R\*)-4-Carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



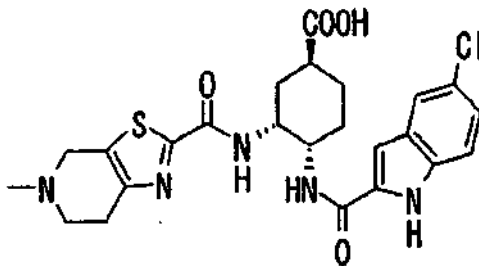
15

Se suspendió (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (916 mg) en un disolvente mixto compuesto por etanol (10 ml) y tetrahidrofurano (8 ml), y se añadió una solución acuosa 1 N (3,3 ml) de hidróxido sódico a temperatura ambiente para agitar la mezcla durante 12 horas a la misma temperatura. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N (3,3 ml), el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se lavó con agua y éter para obtener el compuesto del título (712 mg) en forma de un sólido incoloro.

20

[Ejemplo 129] (REFERENCIA)

25 (1R,2R,4S)-4-Carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



30 Se suspendió (1R,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (1,6 g) en un disolvente mixto compuesto por etanol (20 ml) y tetrahidrofurano (15 ml), y se añadió una solución acuosa 1 N (5,9 ml) de hidróxido sódico a temperatura ambiente para agitar la mezcla durante 12 horas a la misma temperatura. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N (5,9 ml), el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se lavó con agua y éter para obtener el compuesto del título (1,19 g) en forma de un sólido incoloro.

35

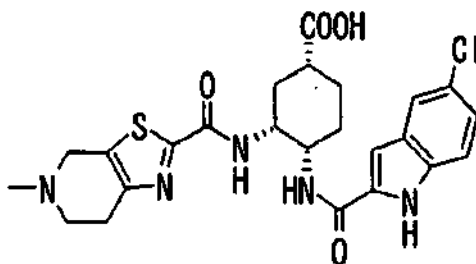
p.f. 234-236 °C.

[α]<sub>D</sub> -57° (C = 1,0, metanol).

[Ejemplo 130] (REFERENCIA)

40

Hidrocloruro de (1R\*,2S\*,4S\*)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

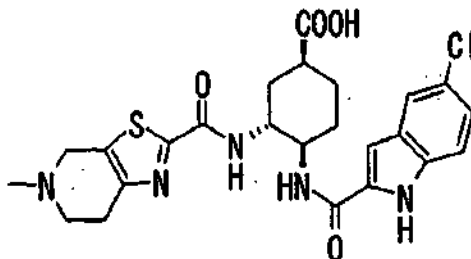


Se disolvió (1R\*,2S\*,4S\*)-N¹-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-metoxicarbonil-N²-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (180 mg) en un disolvente mixto compuesto por tetrahidrofurano (8 ml) y agua (2 ml), y se añadió hidróxido de litio (17 mg) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió al residuo una pequeña cantidad de agua, y los sólidos depositados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (140 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,60-1,80 (3H, m), 1,80-1,95 (1H, m), 1,95-2,20 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,70-2,90 (4H, m), 3,70-3,85 (2H, m), 4,15-4,30 (1H, m), 4,30-4,40 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,72(1H, d, J = 2,2 Hz), 8,00 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,64(1H, d, J = 8,5 Hz), 11,82 (1H, s).  
MS (FAB) m/z: 516 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 131] (REFERENCIA)

(1R\*,2R\*,4S\*)-4-Carboxi-N¹-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N²-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



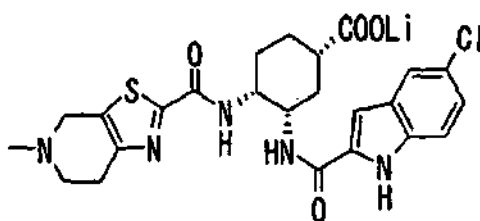
Se suspendió (1R\*,2R\*,4S\*)-N¹-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-etoxicarbonil-N²-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (244 mg) en un disolvente mixto compuesto por etanol (8 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), y se añadió una solución acuosa 1 N (0,9 ml) de hidróxido sódico a temperatura ambiente para agitar la mezcla durante 12 horas. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N (0,9 ml), el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se lavó con agua y éter para obtener el compuesto del título (152 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,44-2,23 (6H, m), 2,34 (3H, s), 2,60-2,90 (5H, m), 3,53 y 3,62(cada uno 1H, cada uno d, J = 5,65 Hz), 3,95-4,25 (2H, m), 7,02 (1H, s), 7,12 (1H, a, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,65 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 516 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 132] (REFERENCIA)

Sal de litio de (1R\*,2S\*,4S\*)-4-carboxi-N²-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N¹-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

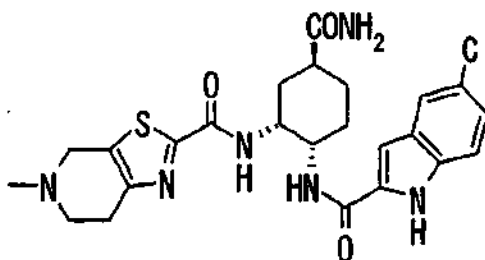


Se disolvió (1R\*,2S\*,4S\*)-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-metoxicarbonil-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (1,2 g) en tetrahidrofurano (32 ml), y se añadieron de forma sucesiva hidróxido de litio (60,8 mg) y agua (4 ml) con refrigeración en hielo para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,12 g).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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 133] (REFERENCIA)

(1R\*,2S\*,4R\*)-4-Carbamoil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



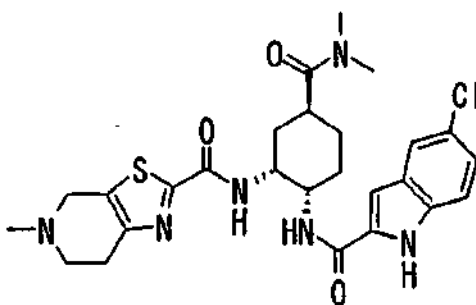
Se trató (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-4-carbamoil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina con una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y a continuación se condensó con 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 118 para obtener el compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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 y 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).

MS (ESI) m/z: 515 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 134] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



Se añadieron trietilamina (0,25 ml), hidrocloreto de dimetilamina (133 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (53 mg) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (75 mg) a una suspensión (10 ml) de (1R\*, 2S\*, 4R\*)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (168 mg) en cloroformo, y la mezcla se agitó durante 72 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió agua al residuo para realizar una extracción con cloroformo. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano: metanol = 93:7). El sólido incoloro obtenido de esta manera (135 mg) se suspendió en etanol (5 ml), a lo que se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, y el disolvente se retiró por destilación para obtener el compuesto del título (112 mg) en forma de un polvo incoloro.

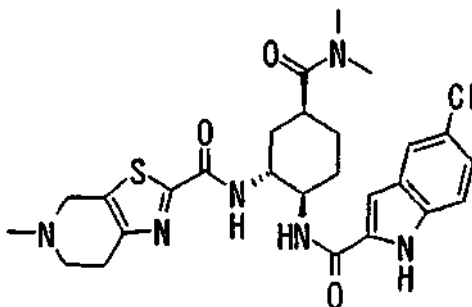
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,42-2,07 (6H, m), 2,73-3,70 (10H, m), 2,88 (3H, s), 2,97 (3H, s), 4,03-4,20 (1H, m), 4,51-4,67 (1H, m), 7,04 (1H, s a), 7,16 (1H, a, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, s a), 8,32-8,47 (2H, m), 10,76

(1H, s a).

MS (ESI) m/z: 543(M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 135] (REFERENCIA)

- 5 Hidrocloruro de (1R\*,2R\*,4S\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



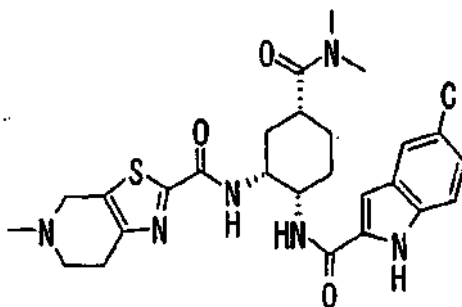
- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2R\*,4S\*)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina e hidrocloreto de dimetilamina de una forma similar al Ejemplo 134.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00-2,05 (7H, m), 2,50 (3H, s), 2,81 (3H, s), 2,92-3,65 (9H, m), 3,95-4,10 (1H, m), 4,50-4,68 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,13 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, s a), 8,31 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,50 (1H, d, J = 9,2 Hz), 11,67 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 543 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 136] (REFERENCIA)

- 20 Hidrocloruro de (1R\*,2S\*,4S\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



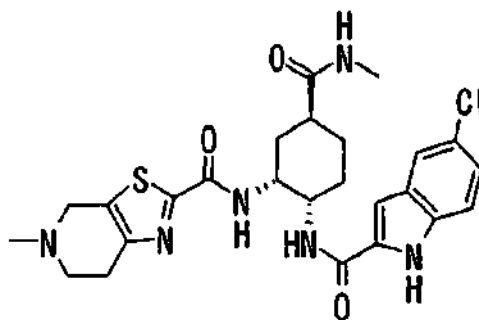
- 25 El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2S\*,4S\*)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina e hidrocloreto de dimetilamina de una forma similar al Ejemplo 134.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,42-2,25 (7H, m), 2,80-3,12 (4H, m), 2,82 (3H, s), 2,88 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,32-3,68 (2H, m), 4,29-4,61 (2H, m), 7,16-7,24 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,74 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 11,85 (1H, s a).

MS (ESI) m/z: 543 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 137] (REFERENCIA)

- 35 Hidrocloruro de (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-9-(N-metilcarbamoil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



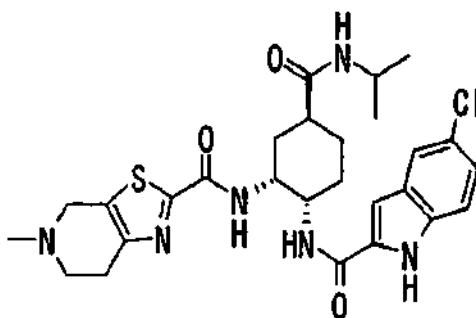
El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2S\*,4R\*)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina e hidrocloreuro de metilamina de una forma similar al Ejemplo 134.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,50-2,70 (7H, m), 2,90 (3H, s), 3,05-3,75 (9H, m), 4,05-4,20 (1H, m), 4,38-4,53 (1H, m), 7,03 (1H, s a), 7,16 (1H, a, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s a), 8,11 (1H, s a), 8,39 (1H, d, J = 7,6 Hz), 11,78 (1H, s a).

MS (ESI) m/z: 529 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 138] (REFERENCIA)

Hidrocloreuro de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N-isopropilcarbamoil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



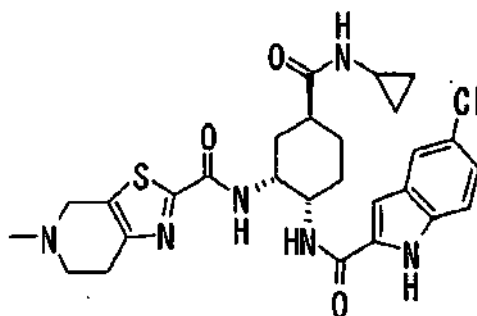
El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2R,4S)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina e isopropilamina de una forma similar al Ejemplo 134.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,02 (6H, dd, J = 6,5, 2,5 Hz), 1,50-2,10 (6H, m), 2,30 (1H, t, J = 12,0 Hz), 2,91 (3H, s), 3,10-3,75 (4H, m), 3,75-3,90 (1H, m), 4,07-4,20 (1H, m), 4,30-4,57 (2H, s a), 4,57-4,83 (1H, s a), 7,03 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,60-7,75 (2H, m), 8,05 (1H, s a), 8,43 (1H, a, J = 7,8 Hz), 11,63 (1H, s a), 11,79 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 557 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 139] (REFERENCIA)

Hidrocloreuro de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N-ciclopropilcarbamoil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

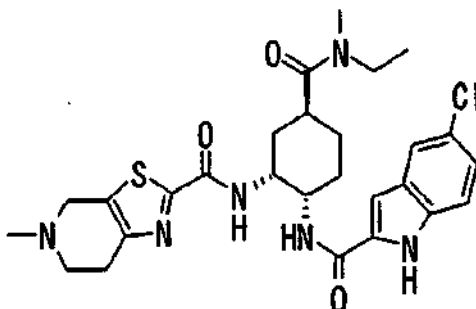


El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2R,4S)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y ciclopropilamina de una forma similar al Ejemplo 134.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 555 (M+H)<sup>+</sup>.

10 [Ejemplo 140] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N-etil-N-metilcarbamoil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



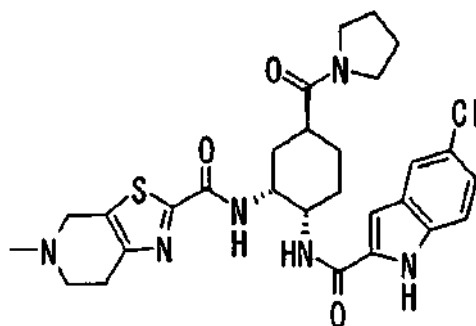
15

El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2R,4S)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y etilmetilamina de una forma similar al Ejemplo 134.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,93-1,13 (3H, m), 1,40-1,64 (1H, m), 1,64-1,88 (3H, m), 1,88-2,10 (2H, m), 2,76 (1/2 de 3H, s), 2,90 (3H, s), 2,93 (1/2 de 3H, s), 3,10-3,80 (7H, m), 4,05-4,17 (1H, m), 4,30-4,85 (3H, m), 7,04 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,8, 1,7 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, s), 8,30-8,50 (2H, m), 11,29 (1H, s a), 11,77 (1H, s).  
MS (FAB) m/z: 557 (M+H)<sup>+</sup>.

25 [Ejemplo 141] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-4-(pirrolidinocarbonil)-1,2-ciclohexanodiamina:



30

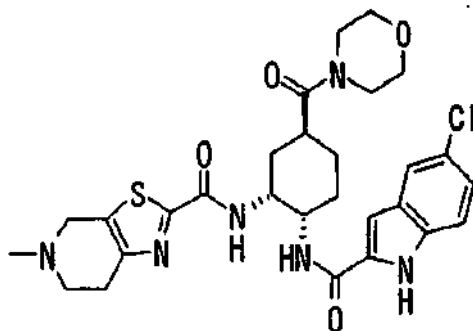
El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2R,4S)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y pirrolidina de una forma similar al Ejemplo 134.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 569 (M+H)<sup>+</sup>.

40 [Ejemplo 142] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-4-(4-morfolinocarbonil)-1,2-ciclohexanodiamina:





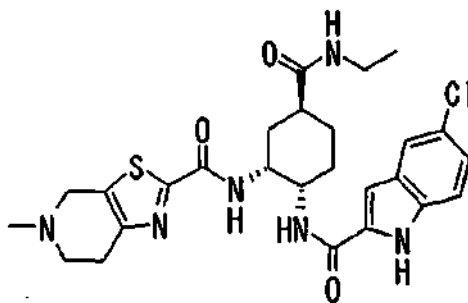
El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2S\*,4R\*)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y morfolina de una forma similar al Ejemplo 134.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (ESI) m/z: 585 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 143] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N-etilcarbamoil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



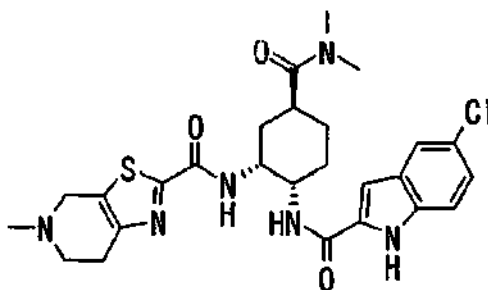
Se disolvió (1S,2R,4S)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (150 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), a lo que se añadieron hidrocloreto de N-etilamina (119 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (79 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (112 mg) y trietilamina (326 μl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió al residuo una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para realizar una extracción con diclorometano. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 47:3). El sólido de color blanco obtenido de esta manera se disolvió en diclorometano, a lo que se añadió una solución 1 N (171 μl) de ácido clorhídrico en etanol. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadieron al residuo metanol y éter dietílico para recoger el precipitado formado por filtración, obteniendo de esta manera el compuesto del título (74 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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), 7,09 (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).

MS (FAB) m/z: 543 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 144] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



Se disolvió (1S,2R,4S)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (900 mg) en N,N-dimetilformamida (50 ml), a lo que se añadieron hidrocloreto de dimetilamina (304 mg), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (262 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (369 mg) y diisopropiletilamina (1,83 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió al residuo una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para realizar una extracción con diclorometano. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano: metanol = 47:3). El sólido de color blanco obtenido de esta manera se disolvió en diclorometano, a lo que se añadió una solución 1 N (1,49 ml) de ácido clorhídrico en etanol. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadieron al residuo metanol y éter dietílico para recoger el precipitado formado por filtración, obteniendo de esta manera el compuesto del título (777 mg) en forma de un sólido de color blanco.

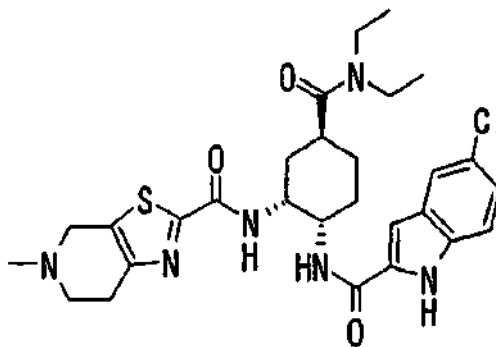
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -53,9° (18 °C, c = 0,505, metanol).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,45-1,60 (1H, m), 1,70-1,85 (3H, 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), 8,30-8,95 (2H, m), 11,63 (1H, a), 11,78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 543 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 145] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dietilcarbamoil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



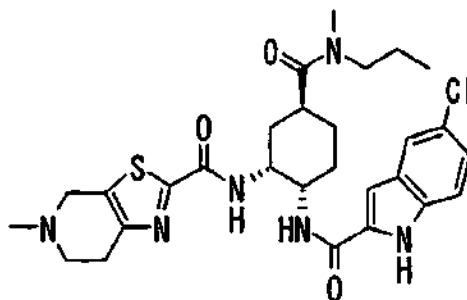
El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2R,4S)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y dietilamina de una forma similar al Ejemplo 134.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0,99, 1,05 (6H, cada uno t, J = 7,1 Hz), 1,53-1,61 (1H, m), 1,74-1,80 (3H, m), 1,96-2,05 (2H, m), 2,88-2,95 (4H, m), 3,17-3,67 (8H, m), 4,11-4,16 (1H, m), 4,45 (1H, s a), 4,55-4,58 (1H, m), 4,66 (1H, s a), 7,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,9, 1,9 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,41 (2H, d, J = 7,8 Hz), 11,65 (1H, s a), 11,81 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 571 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 146] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N-metil-N-propilcarbamoil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



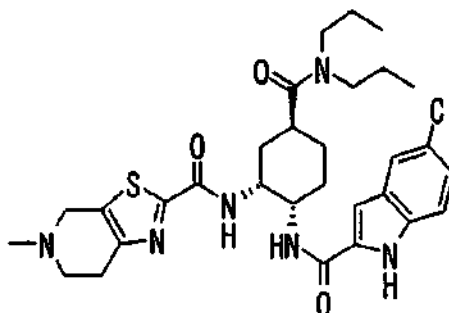
El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2R,4S)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y N-metil-N-propilamina de una forma similar al Ejemplo 134.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,71,0,79 (3H, cada uno t, J = 7,3 Hz), 1,41-1,75 (6H, m), 1,99 (2H, s a), 2,67-3,02 (7H, m), 3,11 -3,90 (4H, m), 3,97 (1H, s a), 3,67 (1H, s a), 4,12 (1H, s a), 4,44-4,68 (3H, m), 7,05 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 1,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,35-8,42 (2H, m), 11,45 (1H, s a), 11,79, 11,81 (1H, cada uno s).

MS (FAB) m/z: 571 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 147] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dipropilcarbamoil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



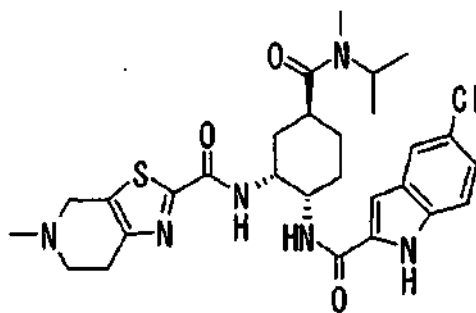
El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2R,4S)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y dipropilamina de una forma similar al Ejemplo 134.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,69 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,79 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38-1,47 (4H, m), 1,57-1,78 (4H, m), 1,98-2,01 (2H, m), 2,80 (1H, t, J = 11,5 Hz), 3,01-3,39 (6H, m), 3,48 (1H, s a), 3,68 (1H, s a), 4,13-4,16 (1H, m), 4,43 (1H, s a), 4,48-4,50 (1H, m), 4,68 (1H, s a), 7,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,33 (1H, d, J = 7,6 Hz), 11,27-11,40 (1H, m), 11,80 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 599 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 148] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N-isopropil-N-metilcarbamoil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

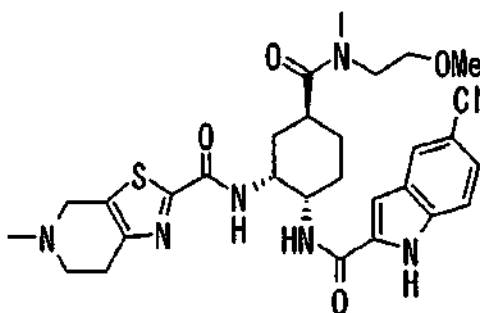


El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2R,4S)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y N-isopropil-N-metilamina de una forma similar al

5 Ejemplo 134.  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99-1,15 (6H, m), 1,50-1,99 (6H, m), 2,64, 2,78 (3H, cada uno s), 2,92 (3H, s), 2,96-3,39 (4H, m), 3,47 (1H, s a), 3,68 (1H, s a), 4,12-4,13 (1H, m), 4,45 (1H, s a), 4,58-4,70 (2H, m), 7,05 (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), 8,38-8,46 (2H, m), 11,27 (1H, s a), 11,79 (1H, s a).  
 MS (FAB) m/z: 571 (M+H)<sup>+</sup>.

10 [Ejemplo 149] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-[N-(2-metoxietil)-N-metilcarbamoil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

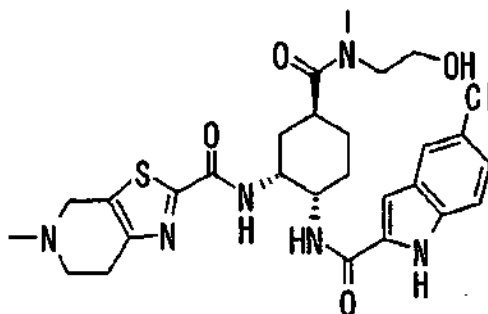


El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2R,4S)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y N-(2-metoxietil)-N-metilamina de una forma similar al

20 Ejemplo 134.  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).  
 MS (FAB) m/z: 587(M+H)<sup>+</sup>.

25 [Ejemplo 150] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-[N-(2-hidroxietil)-N-metilcarbamoil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



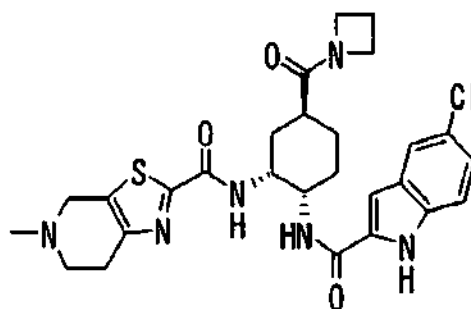
El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2R,4S)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y N-(2-hidroxi-etil)-N-metilamina de una forma similar al Ejemplo 134.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 573 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 151] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1S,2R,4S)-4-[(azetidín-1-il)carbonil]-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



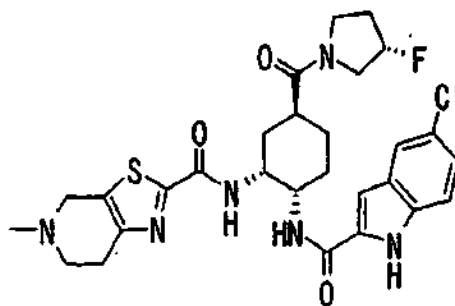
El compuesto del título se obtuvo a partir (1S,2R,4S)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina e hidrocloruro de azetidina de una forma similar al Ejemplo 134.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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), 9,43-4,67 (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).

MS (FAB) m/z: 555 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 152] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2R,4S)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y (S)-3-fluoropirrolidina (Synlett, 1995, p. 55) de una forma similar al Ejemplo 134.

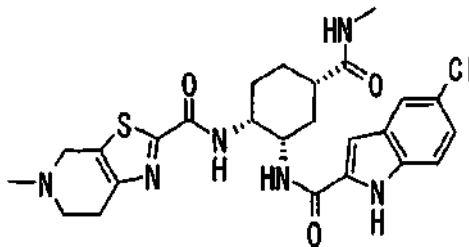
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,23-3,77 (22H, m), 4,11-4,16 (1H, m), 4,58-4,51 (1H, m), 5,23-5,42 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,68 (1H, s), 8,34-8,37 (2H, m), 11,78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 587 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 153] (REFERENCIA)

(1R\*,2S\*,4S\*)-N<sup>2</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N-metilcarbamoi)-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

5



El compuesto del título se obtuvo a partir de la sal de litio de (1R\*,2S\*,4S\*)-4-carboxi-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y metilamina de una forma similar al Ejemplo 134.

10

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,50-1,80 (4H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 2,35-2,45 (4H, m), 2,59 (3H, d, J = 4,4 Hz), 2,70-2,80 (2H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,64 (2H, s), 4,20-4,35 (2H, m), 7,02 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,98 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,67 (1H, d, J = 7,6 Hz), 11,76 (1H, s).

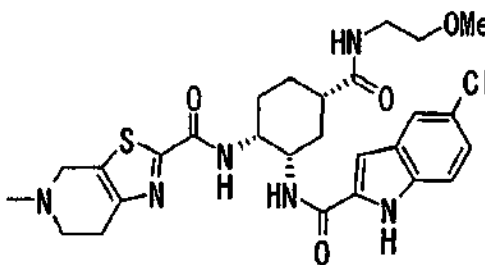
MS (FAB) m/z: 529 (M+H)<sup>+</sup>.

15

[Ejemplo 154] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1R\*,2S\*,4S\*)-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-[N-(2-metoxietil)carbamoi]-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

20



El compuesto del título se obtuvo a partir de la sal de litio de (1R\*,2S\*,4S\*)-4-carboxi-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y 2-metoxietilamina de una forma similar al Ejemplo 134.

25

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,50-1,80 (4H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,85-2,95 (4H, m), 3,10-3,40 (10H, m), 3,40-3,70 (2H, m), 4,15-4,70 (4H, m), 7,02 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 7,95-8,05 (1H, m), 8,08 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 11,20-11,90 (2H, m).

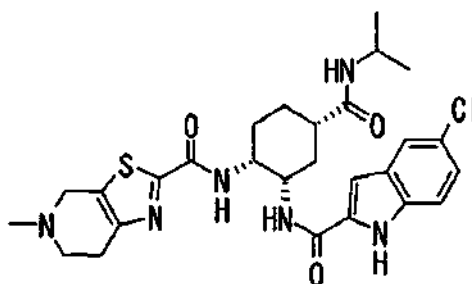
MS (FAB) m/z: 573 (M+H)<sup>+</sup>.

30

[Ejemplo 155] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1R\*,2S\*,4S\*)-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N-isopropilcarbamoi)-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

35

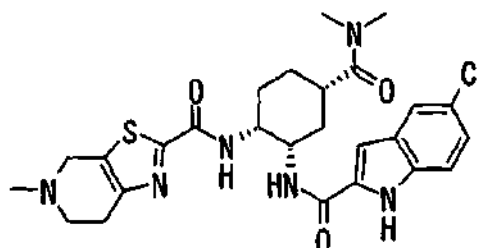


El compuesto del título se obtuvo a partir de la sal de litio de (1R\*,2S\*,4S\*)-4-carboxi-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina e isopropilamina de una forma similar al Ejemplo 134.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00-1,10 (6H, m), 1,50-1,80 (4H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,35-2,45 (1H, m), 2,91 (3H, s), 3,15-3,25 (2H, m), 3,45-3,70 (2H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 4,20-4,70 (4H, m), 7,02 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 11,39 (1H, a), 11,76 (1H, s).  
MS (FAB) m/z: 557 (M+H)<sup>+</sup>.

10 [Ejemplo 156] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (1R\*,2S\*,4S\*)-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



15

El compuesto del título se obtuvo a partir de la sal de litio de (1R\*,2S\*,4S\*)-4-carboxi-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina e hidrocloreto de dimetilamina de una forma similar al Ejemplo 134.

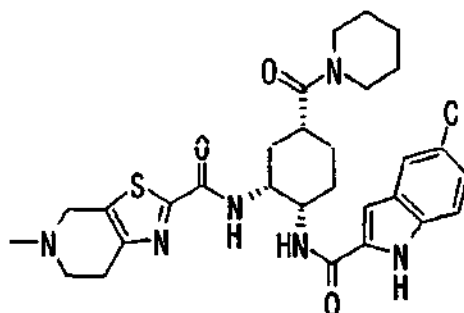
- 20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,90-1,60 (2H, m), 1,65-1,80 (2H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 2,84 (3H,s), 2,90-3,05 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,15-3,75 (4H, m), 4,25-4,75 (4H, m), 7,02 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,115 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 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).  
MS (FAB) m/z: 543 (M+H)<sup>+</sup>.

25

[Ejemplo 157] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (1S,2R,4R)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-4-(piperidin-1-il)carbonil-1,2-ciclohexanodiamina:

30



35

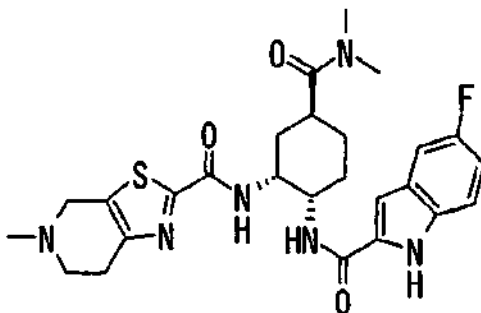
Se disolvió (1S,2R,4R)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-metoxicarbonil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo [5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (200 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (0,6 ml), y se añadió hidróxido de litio (12 mg) para agitar la mezcla a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se interrumpió, el disolvente se concentró a presión reducida, y a continuación se disolvió el residuo en N,N-dimetilformamida (10 ml), a lo que se añadieron piperidina (65 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (110 mg), 1-hidroxibenzotriazol (77 mg) y diisopropiletilamina (390 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadió diclorometano el residuo, y la mezcla resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 1:10) para obtener un producto (132 mg) en una forma libre. Este producto se disolvió en metanol, a lo que se añadió una solución 1 N (230 μl) de ácido clorhídrico en etanol. La mezcla se secó hasta que solidificó. Se añadió éter al residuo para solidificarlo. Este sólido se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (127 mg) en forma de un sólido incoloro.

45

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,55-2,10 (12H, m), 3,06 (3H, s), 3,07-3,16 (3H, m), 3,59-3,70 (7H, m), 4,35 (1H, s a), 4,61 (2H, s a), 7,13-7,21 (2H, m), 7,41 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,60 (1H, s), 7,86 (0,5H, d,  $J = 7,6$  Hz), 8,84 (0,5H, d,  $J = 7,6$  Hz).  
MS (FAB)  $m/z$ : 583 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

5 [Ejemplo 158] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1S,2R,4S)- $\text{N}^1$ -[(5-fluoroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)- $\text{N}^2$ -[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



10

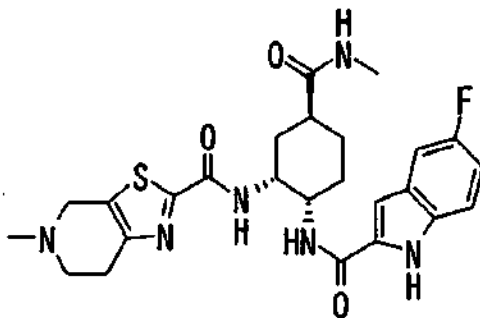
Se hidrolizó (1S,2R,4S)-4-etoxicarbonil- $\text{N}^1$ -[(5-fluoroindol-2-il)carbonil]- $\text{N}^2$ -[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y a continuación se sometió a una reacción de condensación con hidrocloreto de dimetilamina de una forma similar al Ejemplo 157 para obtener el compuesto del título.

15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,48-2,00 (6H, m), 2,60-3,30 (5H, m), 2,80 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,70-4,68 (4H, m), 7,00-7,06 (2H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 8,36-8,41 (2H, m), 11,69 (1H, s).  
MS (FAB)  $m/z$ : 527 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

20 [Ejemplo 159] (REFERENCIA)

20

Hidrocloruro de (1S,2R,4S)- $\text{N}^1$ -[(5-fluoroindol-2-il)carbonil]-4-(N-metilcarbamoil)- $\text{N}^2$ -[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



25

Se hidrolizó (1S,2R,4S)-4-etoxicarbonil- $\text{N}^1$ -[(5-fluoroindol-2-il)carbonil]- $\text{N}^2$ -[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y a continuación se sometió a una reacción de condensación con hidrocloreto de monometilamina de una forma similar al Ejemplo 157 para obtener el compuesto del título.

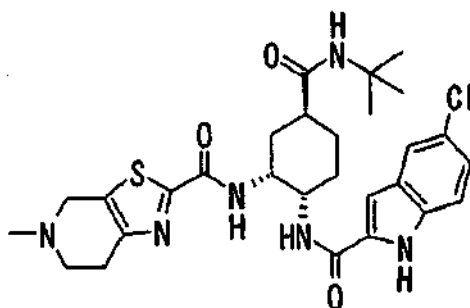
30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,57-2,04 (6H, m), 2,33-2,41 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,92 (3H, s), 3,17-3,71 (4H, m), 4,13-4,14 (1H, m), 4,46 (2H, s a), 4,69-4,73 (1H, m), 7,00-7,05 (2H, m), 7,38-7,42 (2H, m), 7,77 (1H, s), 8,09-8,15 (1H, m), 8,39 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 11,70 (1H, s).  
MS (FAB)  $m/z$ : 513 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

35 [Ejemplo 160] (REFERENCIA)

35

Hidrocloruro de (1S,2R,4S)-4-[N-(terc-butil)carbamoil]- $\text{N}^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]- $\text{N}^2$ -[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:





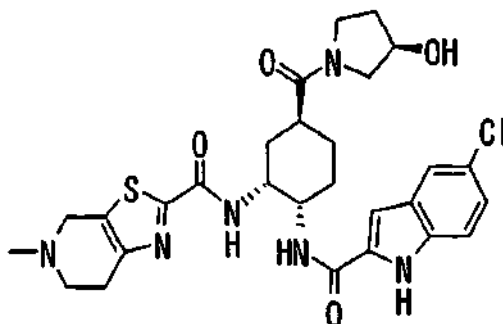
Se trató (1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-4-[N-(terc-butil)carbamoil]-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina con una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y a continuación se condensó con 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 118 para obtener el compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,23 (9H, s), 1,50-2,00 (6H, m), 2,30-2,50 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,10-3,80 (4H, m), 4,05-4,80 (4H, m), 7,03 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,90-8,10 (1H, m), 8,42 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,30-11,45 (1H, m), 11,79 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 571 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 161] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



1) Se disolvió (3R)-1-bencil-3-(terc-butildifenilsililoxi)pirrolidina (1,18 g) en metanol (12 ml), se añadieron ácido clorhídrico 1 N (240 μl) e hidruro de paladio (221 mg), y se introdujo hidrógeno para realizar una reducción catalítica a presión normal a temperatura ambiente durante 4,5 horas. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida hasta que solidificó para obtener hidrocloruro de (3R)-3-(terc-butildifenilsililoxi)pirrolidina en bruto (984 mg).

El producto obtenido de esta manera (249 mg), (1S,2R,4S)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (295 mg), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (126 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (87 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 ml). Se añadió a la solución diisopropilamina (450 μl) gota a gota con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadieron al residuo diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para realizar una separación líquida. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol:diclorometano = 3:97) para obtener (1S,2R,4S)-4-[(3R)-3-(terc-butildifenilsililoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (248 mg) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 823 (M+H)<sup>+</sup>.

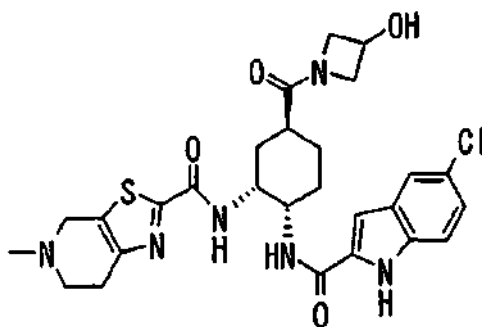
2) Se disolvió el producto interior (240 mg) en piridina (10 ml), y se añadió un complejo fluoruro de hidrógeno-piridina (3,0 ml) gota a gota con refrigeración en hielo para agitar la mezcla a 0 °C durante 4,5 horas. Se añadió acetato de etilo (80 ml) a la mezcla de reacción con refrigeración en hielo para diluirla. La mezcla de reacción

diluida se vertió en hielo. Después de añadir hidrogenocarbonato sódico a esta solución para alcalinizarla, se realizó una separación líquida. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 1:19 → 1:9). El producto en bruto purificado resultante se disolvió en diclorometano y metanol, a lo que se añadió una solución 1 N (225  $\mu$ l) de ácido clorhídrico en etanol, y a continuación se secó una vez. Se añadieron al residuo metanol y éter para solidificarlo, obteniendo de esta manera el hidrocloreuro (114 mg) del compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

RMN  $^1$ H (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 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).  
MS (FAB) m/z: 585 (M+H) $^+$ .

[Ejemplo 162] (REFERENCIA)

- 15 Hidrocloreuro de (1S,2R,4S)-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-N $^2$ -[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



- 20 1) Después de reducir catalíticamente 1-benzhidril-3-(terc-butildifenilsililoxi)azetidina de la misma forma que en la etapa 1) del Ejemplo 161 para obtener hidrocloreuro de 3-(terc-butildifenilsililoxi)azetidina, el producto resultante se condensó con (1S,2R,4S)-4-carboxi-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N $^2$ -[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina para obtener (1S,2R,4S)-4-[[3-(terc-butildifenilsililoxi)-azetidín-1-il]carbonil]-N $^1$ -[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N $^2$ -[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina.

RMN  $^1$ H (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1,07 (9H, s), 1,50-2,50 (5H, m), 2,55 (3H, d, J = 2,0 Hz), 2,80-3,00 (6H, m), 3,70-3,80 (2H, m), 3,90-4,30 (5H, m), 4,55-4,65 (2H, m), 6,84 (1H, a), 7,15-7,25 (1H, m), 7,30-7,50 (8H, m), 7,60-7,70 (5H, m), 7,90-8,10 (1H, m), 9,30 (1H, a).

MS (FAB) m/z: 809 (M+H) $^+$ .

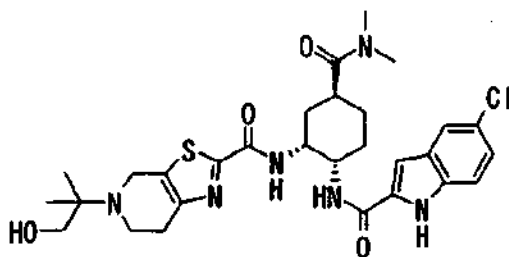
- 30 2) El compuesto del título se obtuvo a partir del producto descrito anteriormente de la misma manera que en la etapa 2) del Ejemplo 161.

RMN  $^1$ H (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,45-1,55 (1H, m), 1,60-2,10 (5H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 2,91 (3H, s), 3,10-3,90 (6H, m), 4,00-4,30 (3H, m), 4,40-5,80 (5H, m), 7,06 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,30-8,45 (2H, m), 11,40-11,60 (1H, m), 11,80 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 571 (M+H) $^+$ .

[Ejemplo 163] (REFERENCIA)

- 40 (1S,2R,4S)-N $^1$ -[(S-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-N $^2$ -[[5-(1,1-dimetil-2-hidroxietyl)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



1) Se disolvió (1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-1,2-ciclohexanodiamina (200 mg) en diclorometano (6 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener trifluoroacetato de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-1,2-ciclohexanodiamina. El trifluoroacetato, 5-[1,1-dimetil-2-(terc-butildifenilsililoxi)etil]-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio (324 mg), N-metilmorfolina (143  $\mu$ l) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (86 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml), y la solución se hizo reaccionar con hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (108 mg) como agente de condensación, obteniendo de esta manera (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-N<sup>2</sup>-5-[1,1-dimetil-2-(terc-butildifenilsililoxi)etil]-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (363 mg) en forma de un sólido amorfo.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,07 (s, 9H), 1,66 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,84-3,06 (8H), 2,97 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 4,17 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,39-7,66 (12H), 7,89 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,34 (1H, s).

2) El compuesto del título se obtuvo a partir del producto anterior de la misma manera que en la etapa 3) del Ejemplo 69.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,54 (1H, m), 1,74 (3H, m), 1,97 (2H, m), 2,76 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,00-3,76 (3H), 3,04 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,49 (1H, m), 3,68 (1H, m), 4,12 (1H, a, J = 3,6 Hz), 4,43 (1H, m), 4,59 (1H, d, J = 3,6 Hz), 4,67 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,78 (1H, s), 7,68(1H, s), 8,38 (1H, s), 8,40 (1H, s), 11,35 (1H, s a).

MS (ESI) m/z: 601 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 164] (REFERENCIA)

( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-dimetoxi-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

El compuesto del título se obtuvo a partir de ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-dimetoxi-1,2-ciclohexanodiamina y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,13 (1H, m), 2,23 (1H, m), 2,42 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,72 (1H, m), 2,84 (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), 3,89 (1H, m), 4,28 (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 165] (REFERENCIA)

(+)-cis-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-4-oxo-1,2-ciclohexanodiamina:

Se disolvió (+)-cis-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-dimetoxi-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (100 mg) en cloroformo (2 ml), y se añadieron ácido trifluoroacético (0,5 ml) y agua (0,5 ml) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para realizar la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 19:1). El sólido de color blanco obtenido de esta manera se disolvió en metanol (4 ml), a lo que se añadió una solución 1 N (0,38 ml) de ácido clorhídrico en etanol. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (35 mg) en forma de un polvo de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,86 (1H, m), 2,09 (1H, m), 2,30 (1H, m), 2,54 (1H, m), 2,87 (3H, s), 2,96 (1H, t, J = 13,0 Hz), 3,08 (2H, m), 3,35 (3H, m), 4,03 (2H, m), 4,56 (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 166] (REFERENCIA)

( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxiimino-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

Se disolvió ( $\pm$ )-cis-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-4-oxo-1,2-ciclohexanodiamina (133 mg) en un disolvente mixto compuesto por piridina (8 ml) y metanol (8 ml), y se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (30 mg) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró, y se añadió agua al residuo para realizar una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en

columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 97:3 → 17:3) para obtener el compuesto del título (131 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43-1,86 (3H), 2,01 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,51 (1H, m), 2,69 (1H, m), 2,82 (3H, m), 3,86-3,43 (2H, m), 4,20 (2H, m), 6,85 (1H, s), 7,16-7,13 (1H, m), 7,22 (1H, m), 7,46, 7,50 (total 1H, s), 7,56-7,64 (2H), 9,59, 9,62 (total 1H, s).

[Ejemplo 167] (REFERENCIA)

(±)-cis-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-(1,2-etilendioxi)-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

El compuesto del título se obtuvo a partir de (±)-cis-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-(1,2-etilendioxi)-1,2-ciclohexanodiamina y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,69-1,87 (6H, m), 2,31 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,73 (1H, m), 2,86 (2H, m), 3,58 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,72 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,91 (1H, m), 3,99 (4H, s), 4,38 (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 168] (REFERENCIA)

(±)-cis-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-(1,2-etilendioxi)-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

El compuesto del título se obtuvo a partir de (±)-cis-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,4-(1,2-etilendioxi)-1,2-ciclohexanodiamina y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,71 -1,93 (5H, m), 2,07 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,72 (1H, m), 2,86 (2H, m), 3,59 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,72 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,98 (4H, s), 4,05 (1H, m), 4,16 (H, m), 4,25 (1H, m), 6,85 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,61 (1H, s), 9,47 (1H, s).

[Ejemplo 169] (REFERENCIA)

(±)-cis-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-metoxiimino-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

1) Se disolvió (±)-cis-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(terc-butoxicarbonil)-4-metoxiimino-1,2-ciclohexanodiamina (2,21 g) en diclorometano (30 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (6 ml) para agitar la mezcla 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), a lo que se añadieron ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (500 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (593 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (473 mg) y N-metilmorfolina (2,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Se añadieron de forma adicional ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (242 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (237 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (189 mg) para agitar la mezcla durante 4 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para realizar una extracción con acetato de etilo y con un disolvente mixto compuesto por acetato de etilo y tetrahidrofurano. La fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 97:3 → 4:1) para obtener (±)-cis-N<sup>1</sup>-(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-metoxiimino-1,2-ciclohexanodiamina (368 mg) y (±)-cis-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-metoxiimino-1,2-ciclohexanodiamina (300 mg).

2) El compuesto del título (mezcla de los isómeros syn y anti de la parte del grupo metoxiimino) se obtuvo a partir de la (±)-cis-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-metoxiimino-1,2-ciclohexanodiamina obtenida anteriormente y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,84-2,00 (3H, m), 2,26-2,56 (3H, m), 2,46 (3H, s), 2,81 (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), 4,11 (1H, m), 4,28 (1H, m), 6,84 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (2H, m), 7,56 (1H, m), 9,42, 9,55 (total 1H, s).

[Ejemplo 170] (REFERENCIA)

(1R\*,2S\*)-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxi-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A):

1) Se sometió (1R\*,2S\*)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(terc-butoxicarbonil)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A) a una des(terc-butoxicarbonilación) de la misma manera que en la etapa 1) del Ejemplo 169 y se hizo reaccionar con ácido 5-cloroindol-2-carboxílico, obteniendo de esta manera (1R\*,2S\*)-4-(terc-

butildifenilsililoxi)-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A) y (1R\*,2S\*)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A).

2) Se obtuvo (1R\*2S\*)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A) a partir de la (1R\*,2S\*)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A) obtenida en la reacción anterior y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,06 (9H, s), 1,58 (1H, m), 1,87 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,51 (2H, d, J = 7,6 Hz), 2,72 (1H, m), 3,56 (1H, s), 3,57 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,72 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,76 (1H, m), 3,92 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,40 (7H, m), 7,59 (1H, s), 7,66 (6H, m), 9,30 (1H, s).

3) El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto obtenido mediante la reacción descrita anteriormente de la misma manera que en la etapa 1) del Ejemplo 69.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,28 (2H, m), 1,45-1,64 (2H, m), 1,86 (1H, d, J = 9,0 Hz), 2,02 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,69 (2H, m), 2,77 (2H, m), 3,54 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,62 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,99 (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 171] (REFERENCIA)

20 (1R\*,2S\*)-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxi-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B):

1) Se sometió (1R\*,2S\*)-4-acetoxi-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(terc-butoxicarbonil)-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B) a una des(terc-butoxicarbonilación) de la misma forma que en la etapa 1) del Ejemplo 169 y se hizo reaccionar con ácido 5-cloroindol-2-carboxílico. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, obteniendo de esta manera (1R\*,2S\*)-4-acetoxi-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B) y (1R\*,2S\*)-4-acetoxi-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B).

2) Se obtuvo (1R\*,2S\*)-4-acetoxi-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclobutanodiamina (Estereoisómero B) a partir de la (1R\*,2S\*)-4-acetoxi-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B) obtenida mediante la reacción anterior y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,74 (2H, m), 2,09 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,29 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,73 (1H, m), 2,84 (3H, m), 3,59 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,72 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,89 (1H, m), 4,41 (1H, m), 5,24 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,26 (1 H), 7,30 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,64 (1H, s), 9,13 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 530 (M+H)<sup>+</sup>.

3) El producto obtenido anteriormente (82 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml), a lo que se añadió hidróxido de litio 1 N (232 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción para realizar una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 47:3) para obtener el compuesto del título (53 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,75 (4H, m), 1,92 (3H, m), 2,15 (1H, m), 2,23 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,72 (1H, m), 2,85 (2H, m), 3,58 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,70 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,33 (1H, s), 3,93 (1H, m), 4,56 (1H, m), 6,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,27 (1H), 7,31 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,58 (1H, s), 9,16 (1H, s).

50 [Ejemplo 172] (REFERENCIA)

(1R\*,2S\*)-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxi-4-metil-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A1) y (1R\*,2S\*)-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxi-4-metil-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A2):

Los compuestos del título se obtuvieron mediante la reacción de una mezcla de (1R\*,2S\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxi-4-metil-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A) y (1R\*,2S\*)-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxi-4-metil-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A) con 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

Estereoisómero A1:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,24 (3H, s), 1,33-1,82 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,67-3,64 (8H, m), 4,06 (2H, a), 4,67 (1H, 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), 8,23 (1H, a), 8,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,73 (1H, a).

MS (FAB) m/z: 502 (M+H)<sup>+</sup>.

Estereoisómero A2:

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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), 4,23 (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).  
MS (FAB) m/z: 502 (M+H)<sup>+</sup>.

10 [Ejemplo 173] (REFERENCIA)

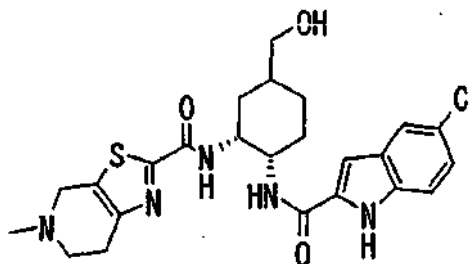
(1R\*,2S\*)-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxi-4-metil-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B):

15 El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2S\*)-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroxi-4-metil-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B) y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,16 (3H, s), 1,24 (1H, a), 1,39-1,42 (1H, m), 1,57-1,79 (3H, m), 1,92-1,94 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,66-2,78 (4H, m), 3,53 (1H, d, J = 15,7 Hz), 3,60 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,01 (1H, a), 4,32 (1H, a), 7,04 (1H, s), 7,13 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,65 (1H, a).  
MS (FAB) m/z: 502 (M+H)<sup>+</sup>.

25 [Ejemplo 174] (REFERENCIA)

(1R\*,2S\*)-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroximetil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A):



30 1) Se obtuvo (1R\*,2S\*)-4-(terc-butildifenilsililoximetil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A) a partir de (1R\*,2S\*)-4-(terc-butildifenilsililoximetil)-1,2-ciclobutanodiamina (Estereoisómero A) y ácido 5-cloroindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo de Referencia 30.

35 2) Se obtuvo hidrocloruro de (1R\*,2S\*)-4-(terc-butildifenilsililoximetil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A) a partir del compuesto obtenido anteriormente y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,04 (9H, s), 1,23-2,07 (7H, m), 2,35 (3H, s), 2,73-2,89 (4H, m), 3,58-3,59 (2H, m), 3,63(2H, s a), 4,20 (1H, m), 4,31 (1H, s a), 7,16 (1H, s), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 1,2 Hz), 7,42-7,46 (6H, m), 7,63-7,65 (4H, m), 7,69 (1H, s a), 7,88 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,95 (1H, s), 8,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,82 (1H, s).  
MS (FAB) m/z: 741 (M+H)<sup>+</sup>.

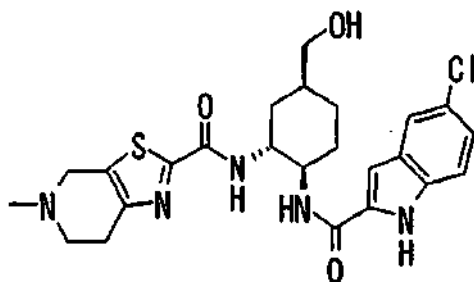
45 El compuesto del título se obtuvo mediante el tratamiento del producto interior de una forma similar a la etapa 3) del Ejemplo 69.

50 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,21-1,23 (1H, m), 1,49-1,72 (5H, m), 2,00-2,04 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,67-2,69 (2H, m), 2,74-2,75 (2H, m), 3,62 (2H, s), 4,10-4,13 (2H, m), 4,31 (1H, s a), 4,53 (1H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,91 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,83 (1H, s).  
MS (FAB) m/z: 502 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 175] (REFERENCIA)

(1R\*,2R\*,4S\*)-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroximetil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

55



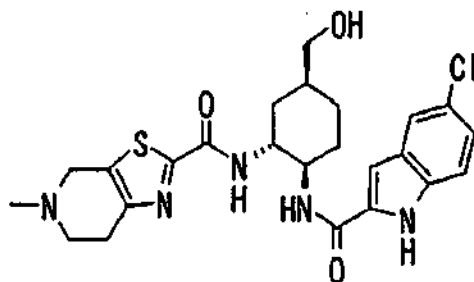
El compuesto del título se obtuvo mediante el tratamiento de (1R\*,2R\*,4S\*)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonyl)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroximetil-1,2-ciclohexanodiamina con una solución saturada de ácido clorhídrico en etanol y a continuación condensándolo con 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 118.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (ESI) m/z: 502 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 176] (REFERENCIA)

(1R,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroximetil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



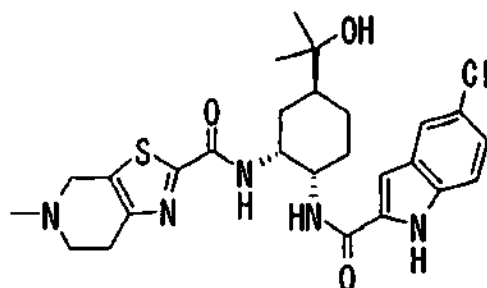
El compuesto del título se obtuvo mediante el tratamiento de (1R,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonyl)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-hidroximetil-1,2-ciclohexanodiamina con una solución saturada de ácido clorhídrico en etanol y a continuación condensándolo con 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 118.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (ESI) m/z: 502 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 177] (REFERENCIA)

Hidrocloreuro de (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



El compuesto del título se obtuvo a partir de hidrocloreto de (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,2-ciclohexanodiamina y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

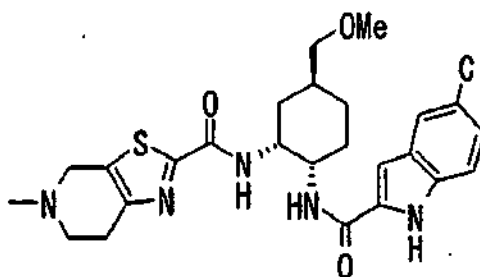
5 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,17 (3H, s), 1,20 (3H, s), 1,24-2,22 (7H, m), 3,02 (3H, s), 3,18-3,41 (4H, m), 3,52-3,68 (2H, m), 4,08-4,21 (1H, m), 4,50-4,65 (1H, m), 6,92 (1H, s a), 7,13-7,19 (1H, m), 7,39 (1H, a, J = 8,0 Hz), 7,84-7,93 (1H, m), 8,22-8,32 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 530 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 178] (REFERENCIA)

10

(1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-metoximetil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



15

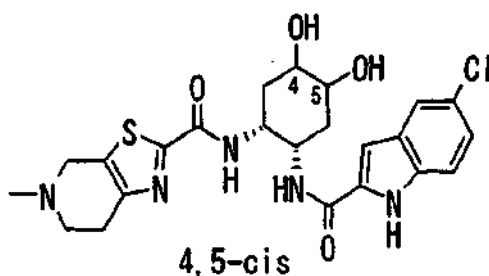
El compuesto del título se obtuvo mediante el tratamiento de (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-metoximetil-1,2-ciclohexanodiamina con una solución saturada de ácido clorhídrico en etanol y a continuación condensándolo con 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 118.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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), 3,71 y 3,78 (cada uno 1H, cada uno d, J = 11,2 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).

25 [Ejemplo 179] (REFERENCIA)

Mezcla de hidrocloreto de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,5-dihidroxi-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina e hidrocloreto de (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,5-dihidroxi-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

30



35 Se disolvió (±)-cis-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-4-ciclohexen-1,2-diamina (2,85 g) en un disolvente mixto compuesto por tetrahidrofurano (10 ml), acetona (10 ml) y agua (10 ml), y se añadieron tetraóxido de osmio (31 mg) y N-óxido de N-metilmorfolina (1,23 g) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadieron de forma adicional tetraóxido de osmio (16 mg) y N-óxido de N-metilmorfolina (613 mg) para agitar la mezcla a 40 °C durante 5 días. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10% de tiosulfato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 49:1 → 17:3) para obtener un derivado de diol en bruto (811 mg). Una parte del mismo (200 mg) se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 93: 7) y a continuación se disolvió en metanol. Se añadió una solución 1 N de ácido clorhídrico en etanol a la solución para obtener el compuesto del título (811 mg).

45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,02-1,79 (3H, m), 2,33 (3H, s), 2,76-2,64 (4H, m), 3,57 (4H, m), 3,82 (1H, s a), 3,96, 4,13

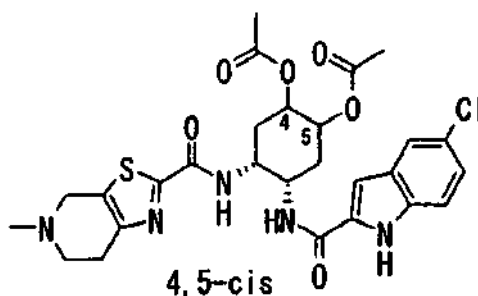


(1H, m), 4,32 (1H, m), 4,49, 4,52 (1H, cada uno d, J = 16,4 Hz), 4,66, 4,67 (1H, cada uno d, J = 17,4 Hz), 7,02, 7,06 (1H, cada uno s), 7,14 (1H, m), 7,37, 7,39 (1H, cada uno s), 7,66, 7,67 (1H, cada uno d, J = 2,4 Hz), 8,18, 8,28 (1H, cada uno d, J = 8,5 Hz), 8,33, 8,41 (1H, cada uno d, J = 8,8 Hz), 11,67, 11,71 (1H, cada uno s).

5 [Ejemplo 180] (REFERENCIA)

Mezcla de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,5-diacetoxi-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,5-diacetoxi-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

10



Se disolvió una mezcla (200 mg) de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,5-dihidroxi-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,5-dihidroxi-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina en piridina (8 ml), y se añadió anhídrido acético (745 µl) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 97:3) para obtener el compuesto del título (132 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Este producto se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió una solución 1 N (1 ml) de ácido clorhídrico en etanol a la solución, y la mezcla se concentró a presión reducida para convertir el compuesto en el hidrocloreto.

15

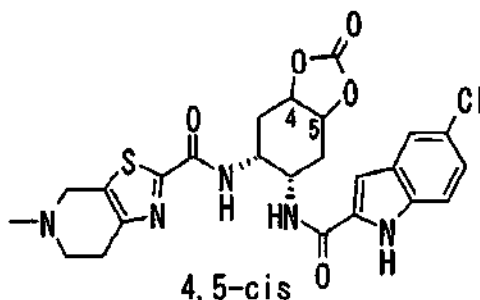
20

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,96 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,70 (4H, m), 4,31 (1H, m), 4,84 (1H, m), 5,26 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,68 (1H, s), 8,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,71 (1H, s).

25 [Ejemplo 181] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-4,5-carbonildioxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina e hidrocloreto de (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-4,5-carbonildioxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

30



Una mezcla (253 mg) de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,5-dihidroxi-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,5-dihidroxi-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y N,N'-carbonildiimidazol (122 mg) se disolvieron en tetrahidrofurano (6 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de esto, se añadió de forma adicional N,N'-carbonildiimidazol (122 mg) para agitar la mezcla a 60 °C durante 10 horas. De forma adicional, se añadió N,N'-carbonildiimidazol (81 mg) para agitar la mezcla durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, y se añadió agua al residuo para realizar la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 19:1) para separar los estereoisómeros. Los productos se disolvieron respectivamente en metanol y tetrahidrofurano, y se añadió a las soluciones una solución 1

35

40

N de ácido clorhídrico en etanol para obtener un compuesto del título (Estereoisómero A) (91 mg), y el otro compuesto del título (Estereoisómero B) (93 mg) en forma de un polvo incoloro.

Estereoisómero A:

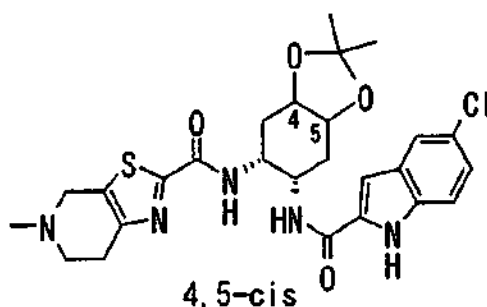
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,08 (2H, m), 2,34 (2H, m), 2,88 (3H, s), 3,11 (2H, m), 3,68 (1H, m), 3,73 (1H, d, J = 16,7 Hz), 4,02 (1H, m), 4,37 (1H, m), 5,02 (1H, s), 5,08 (1H, m), 7,01 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,75 (1H, s).

Estereoisómero B:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,85 (1H, m), 2,22 (1H, m), 2,33 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,10 (2H, m), 3,53 (2H, m), 3,72 (1H, d, J = 17,9 Hz), 4,23 (1H, m), 4,99 (1H, m), 5,03 (1H, s a), 5,08 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,74 (1H, s).

[Ejemplo 182] (REFERENCIA)

(1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4,5-isopropilidendioxi-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,5-isopropilidendioxi-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



Los compuestos del título se obtuvieron mediante la reacción de una mezcla de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,5-isopropilidendioxi-1,2-ciclohexanodiamina y (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,5-isopropilidendioxi-1,2-ciclohexanodiamina con 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

Un compuesto:

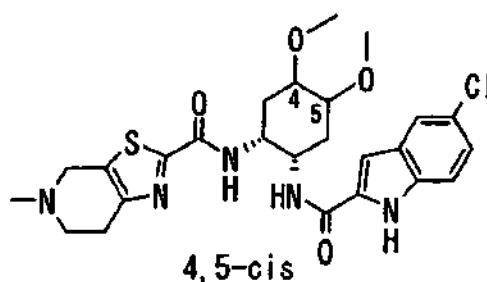
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,39 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,78 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,84-2,69 (5H, m), 3,58 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,70 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,10 (1H, m), 4,29 (1H, m), 4,35 (2H, s a), 6,81 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,40 (1H, s), 7,57 (1H, s), 9,70 (1H, s).

El otro compuesto:

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,37 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,83 (2H, m), 1,93 (1H, dt, J = 11,3, 3,9 Hz), 2,95 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,72 (1H, m), 2,82 (3H, m), 3,58 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,70 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,98 (1H, m), 4,32 (1H, m), 4,37 (1H, s a), 4,45 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,59 (1H, s), 9,33 (1H, s).

[Ejemplo 183] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,5-dimetoxi-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina e hidrocloruro de (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,5-dimetoxi-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



Una mezcla (645 mg) de hidrocloreto de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-4,5-dimetoxi-1,2-ciclohexanodiamina e hidrocloreto de (1R\*,2S\*, 4S\*,5R\*)-4,5-dimetoxi-1,2-ciclohexanodiamina se suspendió en N,N-dimetilformamida (50 ml), y se añadieron trietilamina (1,10 ml) y 5-cloroindol-2-carboxilato de p-nitrofenilo (920 mg) para agitar la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para realizar una extracción con diclorometano. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metano:diclorometano = 1:9) para obtener una mezcla (330 mg) de (1R\*,2S\*,4R\*,5S\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,5-dimetoxi-1,2-ciclohexanodiamina y (1R\*,2S\*,4S\*,5R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4,5-dimetoxi-1,2-ciclohexanodiamina en forma de un polvo de color amarillo pálido.

Los productos obtenidos a partir de los productos anteriores y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2 se separaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener los compuestos del título.

Un compuesto:

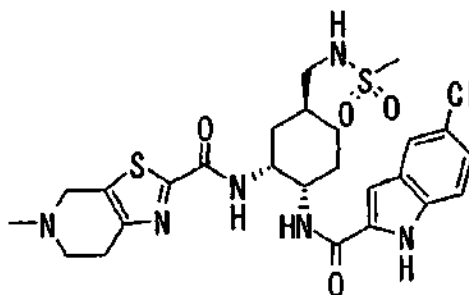
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,52-1,63 (1H, m), 1,85-2,20 (3H, m), 2,88 (3H, s a), 3,10 (2H, s a), 3,25-3,50 (8H, m), 3,60-3,72 (1H, a), 3,75 (1H, s a), 3,95-4,10 (1H, m), 4,20-4,72 (3H, m), 7,02 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,00-11,30 (1H, a), 11,74 (1H, s a).  
MS (FAB) m/z: 532 (M+H)<sup>+</sup>.

El otro compuesto:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,63-1,77 (1H, m), 1,82-2,02 (2H, m), 2,05-2,18 (1H, m), 2,86 (3H, s a), 2,95-3,80 (12H, m), 4,10-4,70 (4H, m), 7,07 (1H, s), 7,14 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,57 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,30-11,65 (1H, a), 11,70 (1H, s a).  
MS (FAB) m/z: 532 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 184] (REFERENCIA)

(1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-metanosulfonilaminometil-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



1) Se disolvió (1R\*,2S\*,4R\*)-4-azidometil-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (437 mg) en etanol (5 ml), y se añadió una solución 4 N (5 ml) de ácido clorhídrico en dioxano a temperatura ambiente para agitar la mezcla durante 13 horas. El disolvente se retiró por destilación, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), a lo que se añadieron trietilamina (0,7 ml), 5-metil-4,5,6,7-

tetrahidrotiazolo[5,4-c]-piridina-2-carboxilato de litio (300 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (162 mg) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (230 mg). La mezcla se agitó durante 13 horas, y se añadió agua a la mezcla de reacción para realizar una extracción con cloroformo. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 97:3) para obtener

(1R\*,2S\*,4R\*)-4-azidometil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (330 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

2) El compuesto (300 mg) obtenido mediante la reacción anterior se disolvió en etanol (8 ml), y se añadió una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 168 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la materia insoluble, y el disolvente se retiró por destilación para obtener (1R\*,2S\*,4R\*)-4-aminometil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina en bruto (150 mg).

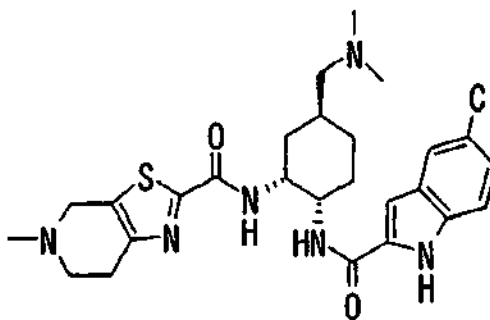
3) El producto descrito anteriormente se disolvió en cloroformo (6 ml), y se añadieron trietilamina (0,2 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,035 ml) para agitar la mezcla durante 13 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo para realizar una extracción con cloroformo. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 24:1) para obtener el compuesto del título (56 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (ESI) m/z: 579(M+H)<sup>+</sup>.

### 30 [Ejemplo 185] (REFERENCIA)

Trifluoroacetato de (1R\*,2S\*,4R\*)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilaminometil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



35

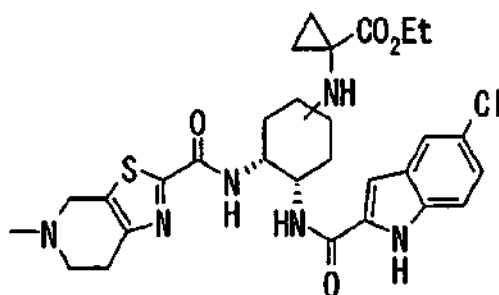
El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2S\*,4R\*)-4-aminometil-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y formalina de una forma similar al Ejemplo 45.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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), 7,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, s), 8,25-8,42 (2H, m), 9,11 (1H, s), 9,89 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 529 (M+H)<sup>+</sup>.

### 45 [Ejemplo 186] (REFERENCIA)

(1R\*,2S\*)-N<sup>2</sup>-(o N<sup>1</sup>)-[(5-Cloroindol-2-il)carbonil]-4-[1-(etoxicarbonil)ciclopropan-1-il]amino-N<sup>1</sup>-(o N<sup>2</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A):



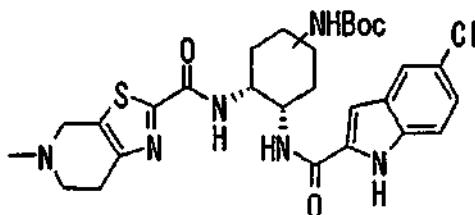
El compuesto del título se obtuvo a partir de (1R\*,2S\*)-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-[1-(etoxicarbonil)ciclopropan-1-il]amino-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero A) y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,93 (1H, m), 1,05-1,30 (6H, m), 1,45-2,10 (6H, m), 2,33 (3H, s), 2,65-2,85 (5H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 3,54 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,62 (1H, d, J = 15,9 Hz), 4,00-4,15 (3H, m), 4,25 (1H, m), 7,06 (1H, s), 7,14 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,67 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 599 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 187] (REFERENCIA)

(1R\*,2S\*)-4-(terc-Butoxicarbonilamino)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Isómero B) y (1R\*,2S\*)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-N<sup>2</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>1</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Isómero B):



Se disolvió (1R\*,2S\*)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-1,2-diazidociclohexano (Estereoisómero B) (1,79 g) en tetrahidrofurano (36 ml), y se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,40 g) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después retirar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (36 ml), a lo que se añadió 5-cloroindol-2-carboxilato de p-nitrofenilo (2,02 g) para agitar la mezcla durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo acetato de etilo y agua para recoger la materia insoluble por filtración. El producto se lavó con acetato de etilo para obtener (1R\*,2S\*)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina en bruto (Isómero B1) (1,49 g) en forma de un sólido incoloro. La fase orgánica del filtrado se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 30:1 → 10:1) para obtener (1R\*,2S\*)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Isómero B2) (0,37 g) en forma de un sólido amorfo de color pardo.

Uno de los compuestos del título se obtuvo a partir del Isómero B1 y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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, m), 4,43 (1H, m), 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). MS (FAB) m/z: 587 (M+H)<sup>+</sup>.

El otro compuesto del título se obtuvo a partir del Isómero B2 de la misma forma.

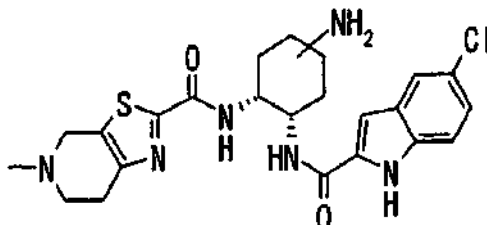
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,15-1,30 (1H, m), 1,35 (9H, s), 1,45-1,60 (1H, m), 1,65-1,75 (1H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 2,05-2,20 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,65-2,85 (4H, m), 3,55-3,70 (3H, m), 4,09 (1H, m), 4,40 (1H, m), 6,80 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,15-7,25 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 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).

MS (FAB) m/z: 587 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 188] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1R\*,2S\*)-4-amino-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B):

5



Se suspendió (1R\*,2S\*)-4-(terc-Butoxicarbonilamino)-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B) (1,11 g) en diclorometano (20 ml), y se añadió una solución saturada (20 ml) de ácido clorhídrico en etanol para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por filtración en gel (Sephadex LH-20, metanol) para obtener el compuesto del título (1,05 g) en forma de un sólido amorfo de color amarillo.

10

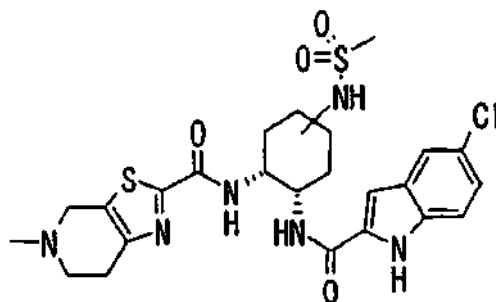
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,55-1,65 (1H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 1,95-2,20 (2H, m), 2,20-2,40 (1H, m), 2,90 (3H, s), 3,10-3,20 (1H, m), 3,20-3,50 (3H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 4,65-4,75 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 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).

15

MS (FAB) m/z: 487 (M+H)<sup>+</sup>.

20 [Ejemplo 189] (REFERENCIA)

(1R\*,2S\*)-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-metanosulfonilamino-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B):



25

Se suspendió hidrocloruro de (1R\*,2S\*)-4-amino-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B) (0,20 g) en diclorometano (7 ml), y se añadieron trietilamina (0,16 ml) y cloruro de metanosulfonilo (28 μl) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de diluir la mezcla de reacción con diclorometano, se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 30:1 → 15:1) para obtener el compuesto del título (67,9 mg) en forma de un sólido amorfo incoloro.

30

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

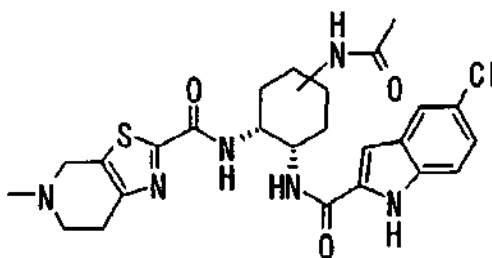
35

MS (FAB) m/z: 565 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 190] (REFERENCIA)

40

(1R\*,2S\*)-4-Acetilamino-N<sup>1</sup>(o N<sup>2</sup>)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N<sup>2</sup>(o N<sup>1</sup>)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B):



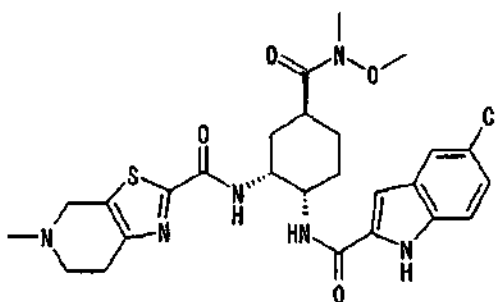
Se suspendió hidrocloreto de (1R\*,2S\*)-4-amino-N¹-(o N²)-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-N²-(o N¹)-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (Estereoisómero B) (0,20 g) en diclorometano (7 ml), y se añadieron trietilamina (0,16 ml) y anhídrido acético (34 µl) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción diclorometano y una solución acuosa de hidróxido sódico para separar la materia insoluble por filtración. La fase orgánica del filtrado se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se retiró disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 15:1 → 10:1) para obtener el compuesto del título (0,12 g) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (FAB) m/z: 528 (M+H)<sup>+</sup>.

[Ejemplo 191] (REFERENCIA)

Hidrocloreto de (1S,2R,4S)-N¹-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)-N²-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



Se disolvió (1S,2R,4S)-4-carboxi-N¹-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N²-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina (250 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml), y se añadieron hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (142 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (111 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (89 mg) y N-metilmorfolina (213 ml) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 19 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadió al residuo una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico para realizar una extracción con acetato de etilo. Después de lavar la fase orgánica resultante con solución salina saturada y de seclarla sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 47:3 → 23:2) para obtener un sólido amorfo incoloro (179 mg). Este producto se disolvió en metanol-tetrahidrofurano, y se añadió una solución 1 N (960 ml) de ácido clorhídrico en etanol para obtener el compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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 a), 7,06 (s, 1H), 7,17 (1H, dd, J = 1,5, 8,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, s), 8,33 (1H, s a), 8,41 (1H, d, J = 7,8 Hz), 11,81 (1H, s a).

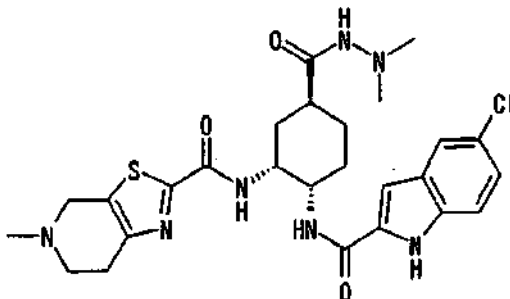
MS (ESI) m/z: 559 (M+H)<sup>+</sup>.

40

[Ejemplo 192] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]-4-(N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetilcarbamoil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

5



El compuesto del título se obtuvo a partir de (1S,2R,4S)-4-carboxi-N<sup>1</sup>-[(5-cloroindol-2-il)-carbonil]-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina y N,N-dimetilhidrazina de una forma similar al Ejemplo 134.

10

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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 = 2,0, 8,5 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).

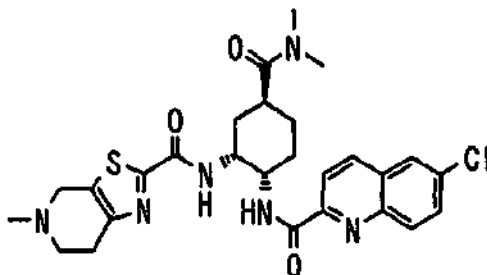
MS (ESI) m/z: 558 (M+H)<sup>+</sup>.

15

[Ejemplo 193] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(6-cloroquinolin-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:

20



Se trató (1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(6-cloroquinolin-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-1,2-ciclohexanodiamina con una solución saturada de ácido clorhídrico en etanol y a continuación se condensó con 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 118 para obtener el compuesto del título.

25

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

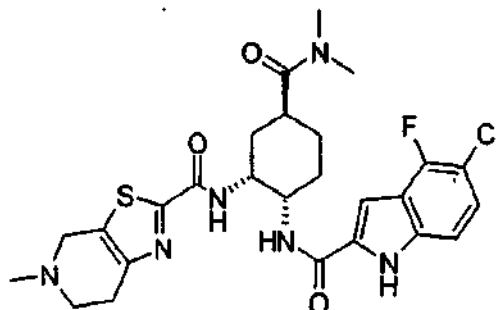
30

MS (FAB) m/z: 555 (M+H)<sup>+</sup>.



[Ejemplo 194] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(5-cloro-4-fluoroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



5

1) Se obtuvo (1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(6-cloro-4-fluoroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-1,2-ciclohexanodiamina a partir de (1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-1,2-ciclohexanodiamina y ácido 5-cloroindol-2-carboxílico de una forma similar al Ejemplo de Referencia 159.

10 2) Se trató (1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(6-cloro-4-fluoroindol-2-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-1,2-ciclohexanodiamina con una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y a continuación se condensó con 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 118 para obtener el compuesto del título.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).  
MS (FAB) m/z: 561 (M+H)<sup>+</sup>.

20 [Ejemplo 195] (REFERENCIA)

Hidrocloruro de (1S,2R,4S)-N<sup>1</sup>-[(7-cloroisoquinolin-3-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-N<sup>2</sup>-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]-1,2-ciclohexanodiamina:



25

Se trató (1S,2R,4S)-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[(7-cloroisoquinolin-3-il)carbonil]-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-1,2-ciclohexanodiamina con una solución saturada de ácido clorhídrico en etanol y a continuación se condensó con 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio de una forma similar al Ejemplo 118 para obtener el compuesto del título.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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), 7,89 (1H, m), 8,26 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,38 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,85-9,00 (2H, m), 9,33 (1H, m).  
MS (FAB) m/z: 555 (M+H)<sup>+</sup>.

35

[Ejemplo de Ensayo 1]

Determinación del efecto de inhibición de FXa (valor de CI<sub>50</sub>):

40 Se añadieron en una microplaca de 96 pocillos cada solución de muestra (10 μl), Tris 100 mM·cloruro sódico 200 mM·tampón BSA al 0,2% (pH 7,4) (40 μl) y 0,05 U/ml de FXa humana (Cosmobio ERL HFXa-1011, disuelta y diluida con tampón de medida) (10 μl), y se añadió S2222 750 μM (Chromogenix Co.) (40 μl) para determinar el aumento (mDO/min) de la absorbancia a 405 nm a temperatura ambiente. El porcentaje de inhibición de cada muestra se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación. La concentración final de la muestra y el porcentaje de

inhibición de la misma se representaron en el eje de abscisas y en el eje de ordenadas en papel logarítmico de probabilidad normal, respectivamente, para determinar la dosis de inhibición media (CI<sub>50</sub>).

$$\text{Porcentaje de inhibición (\%)} = [1 - (\text{DO de la muestra}) / (\text{DO del control})] \times 100 \text{ (Resultado)}$$

5 En la siguiente tabla, se demuestra que los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen un potente efecto de inhibición de FXa.

Compuesto	Efecto de inhibición de FXa (CI <sub>50</sub> )
Ejemplo 3	86 nM
Ejemplo 8	16 nM
Ejemplo 10	83 nM
Ejemplo 15	92 nM
Ejemplo 41	36 nM
Ejemplo 68	4,1 nM
Ejemplo 70	2,7 nM
Ejemplo 124	4,2 nM
Ejemplo 143	3,5 nM
Ejemplo 144	2,5 nM
Ejemplo 167	1,4 nM
Ejemplo 176	3,3 nM

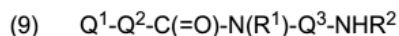
10 **Aplicabilidad industrial**

Los derivados de etilendiamina obtenibles mediante el uso del compuesto intermedio de acuerdo con la presente invención exhiben un potente efecto inhibitorio sobre el factor X activado de la coagulación sanguínea y son útiles como agentes para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades trombóticas.

15

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (9):



5

donde

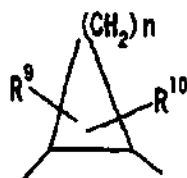
$R^1$  y  $R^2$  independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o un grupo alcoxi;

10  $Q^1$  representa un grupo 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, un grupo 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, un grupo 5-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, un grupo 5-carboximetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, un grupo 5-butil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, un grupo 5-(4-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, un grupo 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, un grupo 6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-ilo, un grupo 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, un grupo

15 5-metil-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]-tiazol-2-ilo, un grupo 5,7-dihidro-6-metilpirrol[3,4-d]-pirimidin-2-ilo, un grupo 5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-d]piridazin-2-ilo, un grupo 5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[4,5-d]piridazin-2-ilo, un grupo 5-dimetilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilo, un grupo 5-(4-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, un grupo 6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilo, o un grupo 4-(4-piridil)fenilo;

$Q^2$  representa un enlace sencillo; y

20  $Q^3$  representa un grupo:



donde n es un número entero de 1 a 8,  $R^9$  es un átomo de hidrógeno, y

25  $R^{10}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilamino, un grupo N-alquilaminoalquilo, un grupo N,N-dialquilaminoalquilo, un grupo acilo, un grupo acilamino, un grupo acilaminoalquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo N-alquilcarbamoilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilo, un grupo N-alquenilcarbamoilo, un grupo N-alquenilcarbamoilalquilo, un grupo N-alquenil-N-alquilcarbamoilo, un grupo N-alquenil-N-alquilcarbamoilalquilo, un grupo N-alcoxycarbamoilo, un grupo N-alquil-N-alcoxycarbamoilo, un grupo N-alquil-N-alcoxycarbamoilalquilo, un grupo carbazoilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilalquilo, un grupo carbonilo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene nitrógeno, un grupo carboniloxialquilo heterocíclico de 3 al 6 miembros que contiene nitrógeno, un grupo carbamoilalquilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoiloxialquilo, un grupo N-alquilcarbamoilalquilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilalquilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilaminoalquilo, un grupo oxo o un grupo aciloxi; una sal del mismo, un solvato del mismo, o un N-óxido del mismo.