

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 820**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/499 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2010 E 10731281 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2380892**

54 Título: **Derivado de imidazotiazol que tiene estructura de anillo de prolina**

30 Prioridad:

16.01.2009 JP 2009007536

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

29.05.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**UOTO KOUICHI;
SUGIMOTO YUUICHI;
NAITO HIROYUKI;
MIYAZAKI MASAKI;
YOSHIDA KEISUKE y
AONUMA MASASHI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 463 820 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de imidazotiazol que tiene estructura de anillo de prolina

Descripción

5 La presente invención se refiere a un compuesto que tiene una estructura de anillo de prolina que tiene actividad antitumoral por inhibición de doble minuto murino 2 (Mdm2) o una sal del mismo.

Técnica anterior

10 El p53 es conocido por ser un importante factor para inhibir la canceración de células. El p53 es un factor de transcripción que induce la expresión de genes que participan en el ciclo celular y la apoptosis celular en respuesta a diversos estreses. Se cree que p53 inhibe la canceración de células por una función reguladora de la transcripción del mismo. En realidad, la delección o mutación del gen p53 se observa en aproximadamente la mitad de los casos de cánceres humanos.

15 Mientras tanto, la expresión en exceso de doble minuto murino 2 (Mdm2), un tipo de ubiquitina ligasa E3, es conocido por ser un factor para la canceración de células que se canceran a pesar de la presencia de p53 normal. Mdm2 es una proteína cuya expresión se induce por p53. Mdm2 regula negativamente p53 mediando en la degradación de p53 uniéndose al dominio de actividad de transcripción de p53 para disminuir la actividad de transcripción de p53, exportando p53 fuera del núcleo, y actuando adicionalmente de ligasa de ubiquitinación contra p53. Por tanto, se cree que la inactivación de funciones de y degradación de p53 están promovidas en células en las que Mdm2 se expresa en exceso, produciendo canceración (Documento de no patente 1).

20 Prestando atención a tales funciones de Mdm2, se han intentado muchos enfoques usando sustancias que inhiben la supresión de funciones de p53 por Mdm2, como agentes antitumorales candidatos. Se ha informado de ejemplos de los inhibidores de Mdm2 que eligen como diana el sitio de unión a Mdm2-p53, que incluyen derivados de imidazolina que tienen dos sitios sustituidos con halobenceno (por ejemplo, referencia a los Documentos de no patente 1 y 2 y a los Documentos de patente 1 a 8) y derivados de imidazotiazol que tienen dos sitios sustituidos con halobenceno (por ejemplo, referencia al Documento de patente 9). Sin embargo, ningún informe ha demostrado que estos compuestos
25 mostraran en realidad eficacia en la práctica clínica.

[Lista de citas]

[Documento de patente]

[Documento de patente 1] WO2003/51359

[Documento de patente 2] WO2003/5136

30 [Documento de patente 3] WO2005/3097

[Documento de patente 4] WO2005/257

[Documento de patente 5] WO2005/11099

[Documento de patente 6] WO2005/123691

[Documento de patente 7] WO2007/63013

35 [Documento de patente 8] WO2008/12548

[Documento de patente 9] WO2008/072655

[Documento de no patente]

[Documento de no patente 1] Science, 2004, 303, 844-848

40 [Documento de no patente 2] Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006, 103, 1888-1893

Sumario de la invención

[Problema a resolver por la invención]

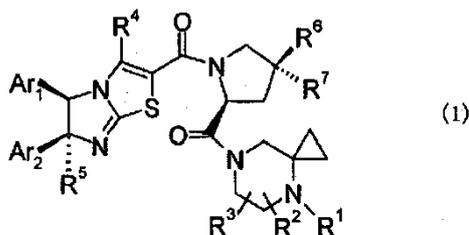
La presente invención proporciona un novedoso compuesto inhibidor de Mdm2. Además, la presente invención proporciona un agente antitumoral que contiene el compuesto inhibidor de Mdm2.

[Medios para resolver el problema]

Como resultado de amplios estudios, los presentes inventores han encontrado que un compuesto que tiene una estructura representada por la siguiente fórmula general (1) o una sal del mismo tenía potente actividad inhibidora de Mdm2 y llevó a cabo la presente invención.

5 Más específicamente, la presente invención proporciona:

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



en la que

10 Ar₁ representa un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano y un grupo alquilo C₁-C₆;

Ar₂ representa un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo ciano, o un grupo piridilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo ciano;

15 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alcanoilo C₁-C₆ y un grupo ciano, un grupo alcanoilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo amino y un grupo ciano, un átomo de hidrógeno, o un grupo hidroxilo;

20 R² y R³ representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alcanoilo C₁-C₆ y un grupo ciano, o un átomo de hidrógeno, o R² y R³ pueden formar juntos un grupo oxo, o R² y R³ junto con los átomos de carbono a los que R² y R³ están respectivamente unidos pueden formar un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 5 miembros en una forma espiro o condensada;

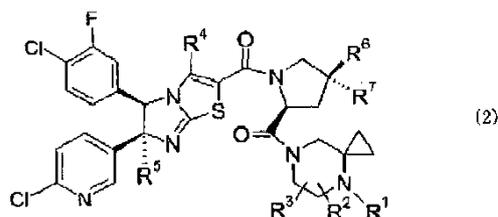
25 R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alcanoilo C₁-C₆ y un grupo ciano;

30 R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alcanoilo C₁-C₆ y un grupo ciano;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno; y

R⁷ representa un átomo de halógeno.

[2] Un compuesto representado por la fórmula general (2) o una sal del mismo:



35 en la que

R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un

átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alcanoilo C₁-C₆ y un grupo ciano, un grupo alcanoilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo amino y un grupo ciano, un átomo de hidrógeno, o un grupo hidroxilo;

5 R² y R³ representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alcanoilo C₁-C₆ y un grupo ciano, o un átomo de hidrógeno, o R² y R³ pueden formar juntos un grupo oxo, o R² y junto con los átomos de carbono a los que R² y R³ están respectivamente unidos pueden formar un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 5 miembros en una forma espiro o condensada;

R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alcanoilo C₁-C₆ y un grupo ciano;

15 R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alcanoilo C₁-C₆ y un grupo ciano;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno; y

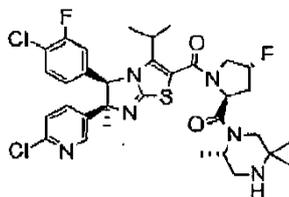
R⁷ representa un átomo de halógeno.

20 [3] Un compuesto según [1] o [2] o una sal del mismo, en las que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcanoilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, o un átomo de hidrógeno.

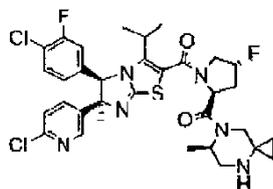
[4] Un compuesto según una cualquiera de [1] a [3] o una sal del mismo, en las que R⁴ es un grupo alquilo C₁-C₆.

[5] Un compuesto según una cualquiera de [1] a [4] o una sal del mismo, en las que R⁵ es un grupo alquilo C₁-C₆.

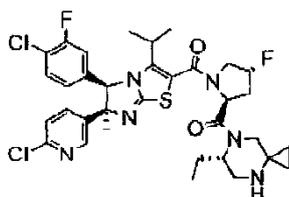
25 [6] Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



[7] Un compuesto representado por la siguiente fórmula:

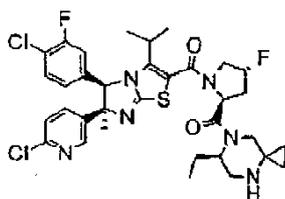


[8] Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



30

[9] Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



[10] Un medicamento que comprende un compuesto según una cualquiera de [1] a [9] o una sal del mismo como principio activo.

5 [11] Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de [1] a [9] o una sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[12] Uso de un compuesto según una cualquiera de [1] a [9] o una sal del mismo para la fabricación de un medicamento.

[13] Un agente antineoplásico que comprende un compuesto según una cualquiera de [1] a [9] o una sal del mismo como principio activo.

10 [14] Un agente antineoplásico según [13], en el que el cáncer es cualquiera seleccionado de cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, leucemia mieloide aguda, linfoma maligno, retinoblastoma, neuroblastoma y sarcoma.

[15] Uso de un compuesto según una cualquiera de [1] a [9] o una sal del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer.

15 [16] Uso según [15], en el que el cáncer es cualquiera seleccionado de cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, leucemia mieloide aguda, linfoma maligno, retinoblastoma, neuroblastoma y sarcoma.

[17] Un compuesto según cualquiera de [1] a [9] o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer.

20 [18] Un compuesto según [17], en el que el cáncer está seleccionado de cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, leucemia mieloide aguda, linfoma maligno, retinoblastoma, neuroblastoma y sarcoma.

[Ventajas de la invención]

La presente invención proporciona un derivado de imidazotiazol novedoso representado por la fórmula anterior (1), que tiene actividad inhibidora de Mdm2. Un compuesto novedoso tal es útil como agente antitumoral.

25 [Descripción de realizaciones]

30 En la presente invención, "Mdm2" significa una proteína codificada por el gen doble minuto murino 2. "Mdm2" incluye proteínas Mdm2 codificadas por una longitud completa del gen Mdm2, proteínas Mdm2 codificadas por genes Mdm2 mutados (incluyendo mutantes de delección, mutantes de sustitución y mutantes de adición), etc. En la presente invención, "Mdm2" también incluye homólogos derivados de diversas especies de animales tales como, por ejemplo, homólogo de Mdm2 humano (HDM2).

En la presente invención, "p53" significa una proteína codificada por el gen p53. "p53" significa la proteína p53 codificada por un gen p53 de longitud completa o una proteína p53 que tiene una mutación (incluyendo mutaciones por delección, sustitución y adición), pero funciona normalmente.

35 En la presente invención, "inhibidor de Mdm2" significa un factor que restaura las funciones de p53 suprimidas por Mdm2 actuando sobre cualquiera de Mdm2 como p53, o sobre tanto p53 como Mdm2. Las funciones de p53 no están particularmente limitadas mientras que sean funciones que normalmente tiene p53. Ejemplos de las mismas incluyen inhibición de la canceración de células induciendo la expresión de genes que participan en el ciclo celular o apoptosis celular. Ejemplos de inhibidores de Mdm2 incluyen factores que inhiben la unión de Mdm2 a p53 (denominado en lo sucesivo inhibidores de la unión p53-Mdm2) o factores que inhiben la ubiquitinación de p53 por Mdm2 (denominado en lo sucesivo inhibidores de ubiquitina ligasa de Mdm2).

40 En la presente invención, "inhibidor de la supresión de la actividad de transcripción de p53" significa un factor que restaura las funciones de p53 como factor de transcripción suprimido por Mdm2.

En la presente invención, "degradación del inhibidor de p53" significa un factor que inhibe la degradación de p53 en

proteasomas inhibiendo la ubiquitinación de p53 por Mdm2.

En la presente invención, los términos “tumor” y “cáncer” se usan indistintamente. Además, en la presente invención, tumor, tumor maligno, cáncer, neoplasia maligna, carcinoma, sarcoma, y similares, pueden denominarse conjuntamente “tumor” o “cáncer”.

- 5 En la presente invención, “grupo alquilo C₁-C₆” significa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de un “grupo alquilo C₁-C₆” incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo butilo, un grupo terc-butilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo.

- 10 “Grupo alcoxi C₁-C₆” significa un grupo alcoxi que tiene un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de un “grupo alcoxi C₁-C₆” incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi y un grupo ciclopentiloxi.

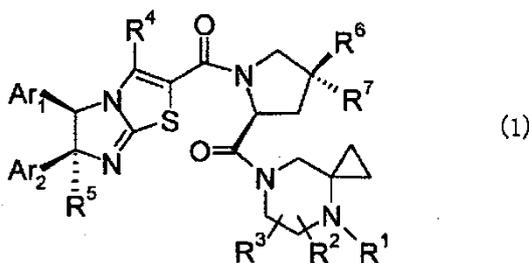
“Grupo alcanoílo C₁-C₆” significa un grupo alcanoílo que tiene un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de un “grupo alcanoílo C₁-C₆” incluyen un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo y un grupo metilpropionilo.

- 15 Ejemplos de “átomo de halógeno” incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

“Grupo oxo” significa un grupo representado por “=O”, a menos que se especifique de otro modo.

Más adelante se explicará cada sustituyente en la fórmula (1).

En la siguiente fórmula general (1)



- 20 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoílo, un grupo amino, un grupo alcanoílo C₁-C₆ y un grupo ciano, un grupo alcanoílo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoílo, un grupo amino y un grupo ciano, un átomo de hidrógeno, o un grupo hidroxilo.
- 25

- Aquí, el “grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes” y el “grupo alcanoílo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes”, preferentemente tienen 0 a 3 sustituyentes. El (Los) sustituyente(s) es (son) preferentemente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoílo, un grupo amino, un grupo alcanoílo C₁-C₆ o un grupo ciano. El (Los) sustituyente(s) es (son) más preferentemente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁-C₆.
- 30

El “grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes” es más preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆ sin sustituir o un grupo alquilo C₁-C₆ que tiene uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxilo o grupos alcoxi C₁-C₆ como sustituyente, todavía más preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆ sin sustituir o un grupo alquilo C₁-C₆ que tiene 1 a 3 átomos de flúor como sustituyente.

- 35 El “grupo alcanoílo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes” es preferentemente un grupo alcanoílo C₁-C₆ sin sustituir o un grupo alcanoílo C₁-C₆ que tiene 1 a 3 átomos de halógeno como sustituyente, particularmente preferentemente un grupo formilo, un grupo acetilo o un grupo trifluorometilcarbonilo.

- R¹ es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆ sin sustituir o un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con átomo(s) de halógeno, un grupo alcanoílo C₁-C₆ sin sustituir o un grupo alcanoílo C₁-C₆ sustituido con átomo(s) de halógeno, o un átomo de hidrógeno.
- 40

R² y R³ representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoílo, un grupo amino, un grupo alcanoílo C₁-C₆ y un grupo ciano, o un átomo de hidrógeno, o R² y R³ pueden formar juntos un grupo

oxo, o R^2 y R^3 junto con los átomos de carbono a los que R^2 y R^3 están respectivamente unidos pueden formar un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 5 miembros en una forma espiro o condensada.

Aquí, el "grupo alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes" tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente en R^1 y también tiene los mismos ejemplos referidos.

- 5 La frase " R^2 y R^3 junto con los átomos de carbono a los que R^2 y R^3 están respectivamente unidos pueden formar un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 5 miembros en una forma espiro o condensada" significa que R^2 y R^3 pueden unirse para formar un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 5 miembros en una forma espiro cuando R^2 y R^3 sean sustituyentes unidos al mismo átomo de carbono, o R^2 y R^3 pueden unirse para formar un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 5 miembros en una forma condensada cuando R^2 y R^3 están unidos a diferentes átomos de carbono.
- 10 Ejemplos del "anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 5 miembros" incluyen un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano y un anillo de ciclopentano.

- Preferentemente, R^2 y R^3 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 que pueden tener sustituyente(s). El sustituyente sustituido en el grupo alquilo C_1-C_6 es preferentemente un átomo de flúor o un grupo hidroxilo. Más preferentemente, R^2 y R^3 son respectivamente un átomo de hidrógeno, o uno de R^2 y R^3 es un átomo de hidrógeno y el otro resto es un grupo metilo o un grupo etilo, o R^2 y R^3 que son grupos alquilo C_1-C_6 unidos al mismo átomo de carbono forman un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 4 miembros en una forma espiro, junto con el átomo de carbono al que están unidos. Tanto R^2 como R^3 son preferentemente sustituyentes en la posición 6 en un anillo de piperazina.
- 15

- R^4 representa un grupo alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes. Aquí, el "grupo alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes" tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente en R^1 .
- 20

R^4 es preferentemente un grupo alquilo C_1-C_6 sin sustituir, más preferentemente un grupo alquilo C_1-C_3 sustituido, todavía más preferentemente un grupo isopropilo.

R^5 representa un grupo alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes. Aquí, el "grupo alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes" tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente en R^1 .

- 25 R^5 es preferentemente un grupo alquilo C_1-C_6 sin sustituir, más preferentemente un grupo alquilo C_1-C_3 sin sustituir, todavía más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo.

R^6 representa un átomo de hidrógeno.

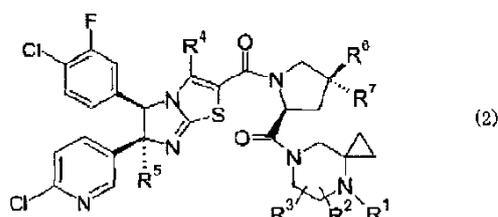
R^7 representa un átomo de halógeno. R^7 es preferentemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, más preferentemente un átomo de flúor.

- 30 Ar_1 representa un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes. Ar_1 es preferentemente un grupo fenilo que tiene 1 a 3 grupos alquilo C_1-C_6 , grupos ciano o átomos de halógeno como sustituyente, más preferentemente un grupo fenilo que tiene 1 a 3 átomos de halógeno como sustituyente. Los sustituyentes pueden estar posicionados en cualquier posición. Más preferentemente, Ar_1 es un grupo 4-clorofenilo o un grupo 3-fluoro-4-clorofenilo.

- 35 Ar_2 representa un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes o un grupo piridilo que puede tener uno o más sustituyentes. Ar_2 es preferentemente un grupo fenilo que tiene 1 a 3 átomos de halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 o grupos ciano como sustituyente o un grupo piridilo que tiene 1 a 3 átomos de halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 o grupos ciano como sustituyente. El sustituyente puede estar posicionado en cualquier posición. Más preferentemente, Ar_2 es un grupo 4-clorofenilo, o un grupo 6-cloropiridin-3-ilo.

- 40 Las configuraciones absolutas de Ar_1 y Ar_2 en el esqueleto de imidazotiazol son preferentemente 5R y 6S, respectivamente.

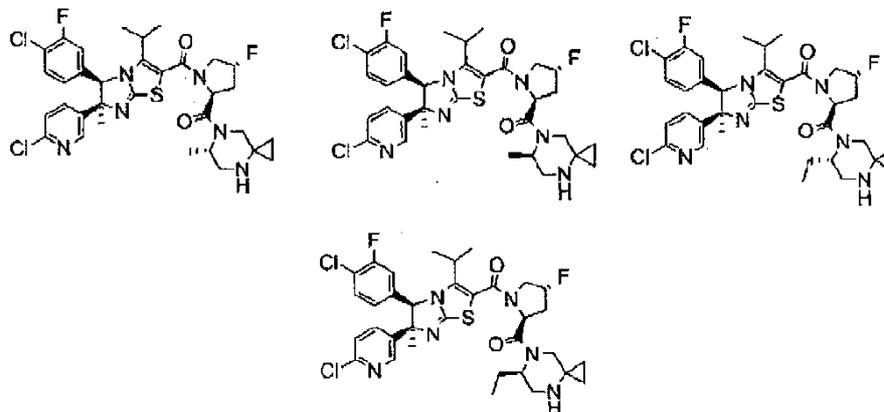
Además, el compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención es preferentemente un compuesto representado por la siguiente fórmula general (2):



Aquí, definiciones, ejemplos y ejemplos preferidos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son los mismos que se han descrito

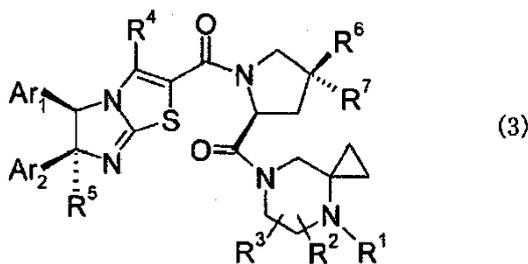
anteriormente en la fórmula general (1).

Además, el compuesto de la presente invención es preferentemente un compuesto seleccionado del siguiente grupo:



- 5 El compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención puede tener estereoisómeros o isómeros ópticos debido a átomos de carbono asimétricos, y todos estos estereoisómeros, isómeros ópticos y mezclas de los mismos están incluidos en la presente invención.

En una realización de la presente invención se prefiere un compuesto que tiene una configuración absoluta representada por la fórmula (3):



10

en la que Ar₁, Ar₂, R¹ a R⁷ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Además, el compuesto de fórmula general (1) es preferentemente un compuesto, una sal o un hidrato del mismo descrito en cualquiera de los ejemplos y/o Tablas 1 a 12 descritas después.

15

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede formar una sal farmacéuticamente aceptable, si se desea, cuando tiene un grupo básico tal como un grupo amino. Ejemplos de tales sales pueden incluir: hidroháluros tales como clorhidrato y yodhidrato; sales de ácidos inorgánicos tales como nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; alcanosulfonatos inferiores tales como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato; arilsulfonatos tales como bencenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales de ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido málico, fumarato, succinato, citrato, tartrato, oxalato y maleato; y sales de aminoácidos tales como sal de ornitina, glutamato y aspartato. Se prefieren los hidroháluros y sales de ácidos orgánicos.

20

25

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede formar generalmente una sal de adición de base cuando tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxi. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir: sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y sal de litio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio y sal de magnesio; sales inorgánicas tales como sal de amonio; y sales de amina orgánica tales como sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de éster alquílico de fenilglicina, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de ciclohexilamina, sal de dicitohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina, sal de dietanolamina, sal de N-bencil-N-(2-feniletoksi)amina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio y sal de tris(hidroximetil)aminometano.

30

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención o la sal del mismo puede estar presente en una forma libre o de solvato. El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención o la sal del mismo puede estar presente en una forma de hidrato, por ejemplo, absorbiendo humedad en el aire. El solvato no está particularmente limitado, mientras que sea farmacéuticamente aceptable. Específicamente, el solvato es preferentemente un hidrato, un solvato de etanol, o similares. Además, el compuesto representado por la fórmula

general (1) de la presente invención puede estar en una forma de N-óxido cuando contiene un átomo de nitrógeno. Estas formas de solvato y N-óxido también están incluidas en la presente invención.

5 El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede tener diversos isómeros tales como isómeros geométricos (por ejemplo, formas cis y trans), tautómeros e isómeros ópticos (por ejemplo, formas d y l), dependiendo de los tipos o combinaciones de sustituyentes. El compuesto de la presente invención también engloba todos estos isómeros, estereoisómeros y mezclas de estos isómeros y estereoisómeros en cualquier relación, a menos que se especifique de otro modo.

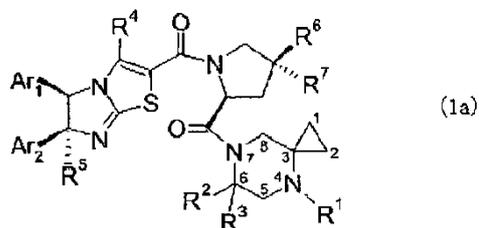
10 El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede contener un isótopo en una proporción no natural como uno o más átomos constituyentes. Ejemplos de un isótopo incluyen deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) y carbono-14 (^{14}C). Estos compuestos son útiles como agente terapéutico o preventivo, un reactivo de investigación (por ejemplo, un ensayo reactivo) y un agente de diagnóstico (por ejemplo, un agente de obtención de imágenes de diagnóstico *in vivo*). Todas las variantes isotópicas del compuesto representado por la fórmula general (1) están incluidas en el alcance de la presente invención, independientemente de la presencia o ausencia de radiactividad.

15 Además, la presente invención también engloba un compuesto que se convierte en el compuesto (1) como principio activo en la composición farmacéutica de la presente invención debido a una reacción inducida por una enzima, ácido gástrico o similares bajo condiciones fisiológicas *in vivo*, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (1) mediante oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, o similares, o un "compuesto de profármaco farmacéuticamente aceptable" que se convierte en el compuesto (1) mediante hidrólisis o similares inducida por ácido gástrico o similares.

20 Ejemplos de un profármaco pueden incluir: compuestos en los que un grupo amino en el compuesto (1) está acilado, alquilado o fosforilado (por ejemplo, compuestos en los que el grupo amino está eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, o terc-butilado); compuestos en los que un grupo hidroxilo en el compuesto (1) está acilado, alquilado, fosforilado o boratado (por ejemplo, compuestos en los que el grupo hidroxilo está acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado o dimetilaminometilcarbonilado); y compuestos en los que un grupo carboxi en el compuesto (1) está esterificado o amidado (por ejemplo, compuestos en los que el grupo carboxi está etilesterificado, fenilesterificado, carboximilesterificado, dimetilaminometilesterificado, pivaloiloximetilesterificado, etoxicarboniloxietilesterificado, amidado o metiamidado).

30 Un profármaco del compuesto de la presente invención puede producirse a partir del compuesto (1) según un procedimiento conocido en la técnica. Además, un profármaco del compuesto de la presente invención también incluye aquellos convertidos en el compuesto (1) bajo condiciones fisiológicas como se describe en "Development in Pharmaceutical Products", vol. 7, Molecule Design, pág. 163-198, Hirokawa-Shoten Ltd. (1990).

35 Ejemplos específicos del compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención pueden incluir compuestos descritos en, por ejemplo, las siguientes Tablas 1 a 12 de compuestos. Sin embargo, los compuestos nº 8, 30-58, 66, 88-116, 129-140, 143, 144, 147, 148, 151, 152, 155, 156, 159 y 160 no forman parte de la presente invención. Estos compuestos pueden sintetizarse según el [Procedimiento 1 de producción] a [Procedimiento 4 de producción] descritos después o procedimientos descritos en los ejemplos. En las tablas, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Ar_1 y Ar_2 significan grupos representados por la siguiente fórmula general (1a).

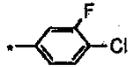
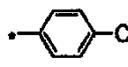
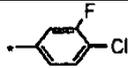
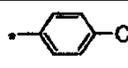
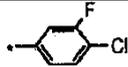
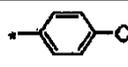
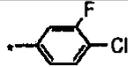
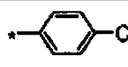
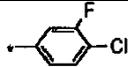
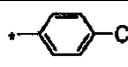
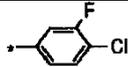
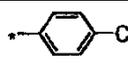
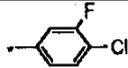
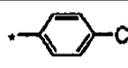
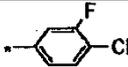
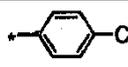
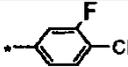
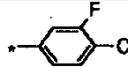
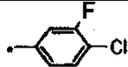
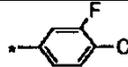
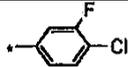
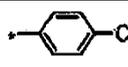
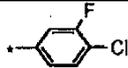
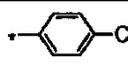
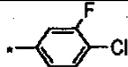
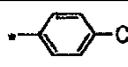


[Tabla 1]

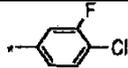
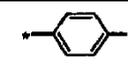
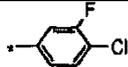
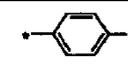
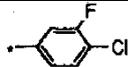
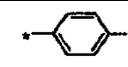
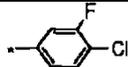
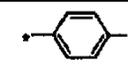
40

Nº	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	Ar_1	Ar_2
1	H	H	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_1	H	F		
2	H	CH_1	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_1	H	F		

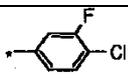
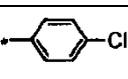
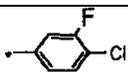
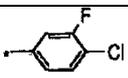
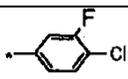
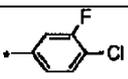
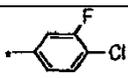
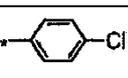
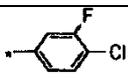
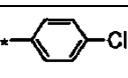
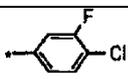
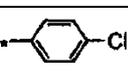
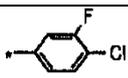
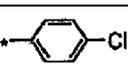
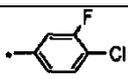
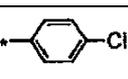
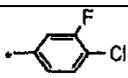
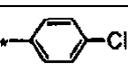
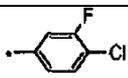
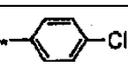
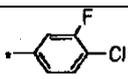
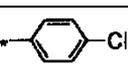
(continuación)

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
3	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
4	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
5	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
6	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
7	H	CH ₂ OH	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
8	H	CO ₂ H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
9	H	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
10	H	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
11	H	ciclopropilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
12	H	ciclobutilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
13	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
14	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
15	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		

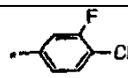
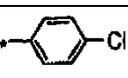
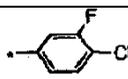
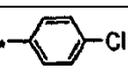
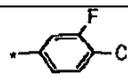
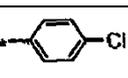
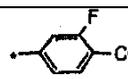
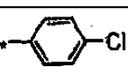
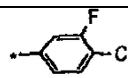
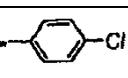
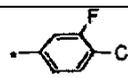
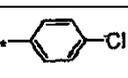
[Tabla 2]

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
16	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
17	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
18	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
19	CH ₃	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		

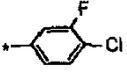
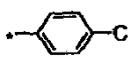
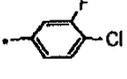
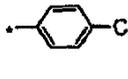
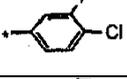
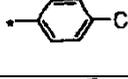
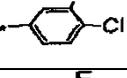
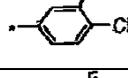
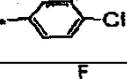
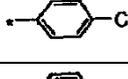
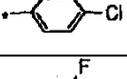
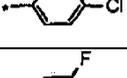
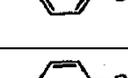
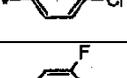
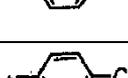
(continuación)

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
20	CH ₃	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
21	CH ₃ ,	ciclopropilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
22	CH ₃	ciclobutilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
23	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
24	CHO	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
25	CHO	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
26	COCH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
27	COCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
28	COCF ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
29	COCF ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
30	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		

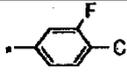
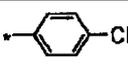
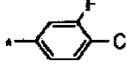
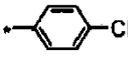
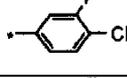
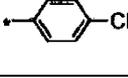
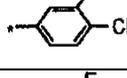
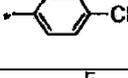
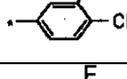
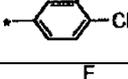
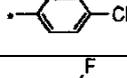
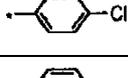
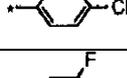
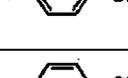
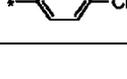
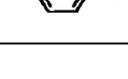
[Tabla 3]

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
31	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
32	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
33	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
34	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
35	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
36	H	CH ₂ OH	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		

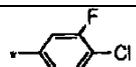
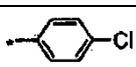
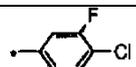
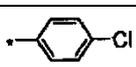
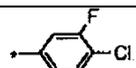
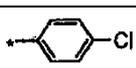
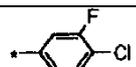
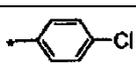
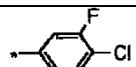
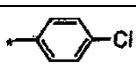
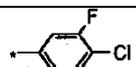
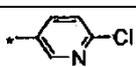
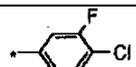
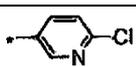
(continuación)

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
37	H	CO ₂ H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
38	H	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
39	H	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
40	H	ciclopropilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
41	H	ciclobutilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
42	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
43	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
44	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
45	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		

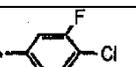
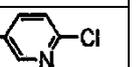
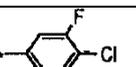
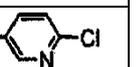
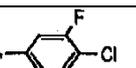
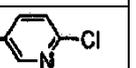
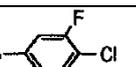
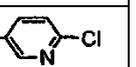
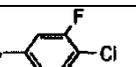
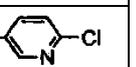
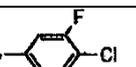
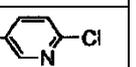
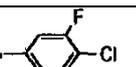
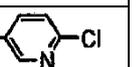
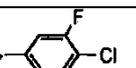
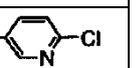
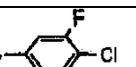
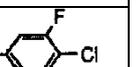
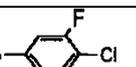
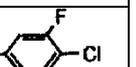
[Tabla 4]

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
46	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
47	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
48	CH ₃	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
49	CH ₃	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
50	CH ₃	ciclopropilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
51	CH ₃	ciclobutilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
52	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
53	CHO	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		

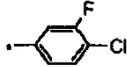
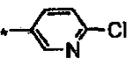
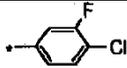
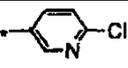
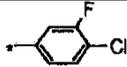
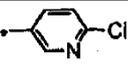
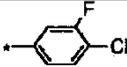
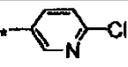
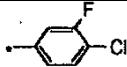
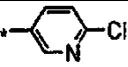
(continuación)

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
54	CHO	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
55	COCH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
56	COCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
57	COCF ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
58	COCF ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
59	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
60	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		

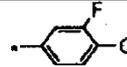
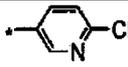
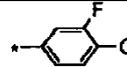
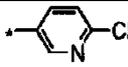
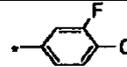
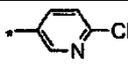
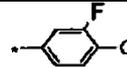
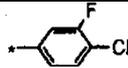
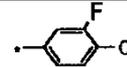
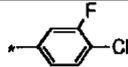
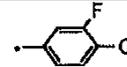
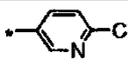
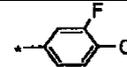
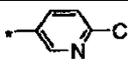
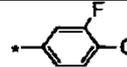
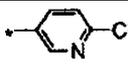
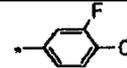
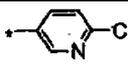
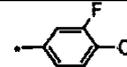
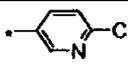
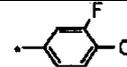
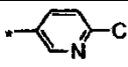
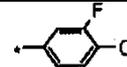
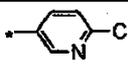
[Tabla 5]

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
61	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
62	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
63	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
64	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
65	H	CH ₂ OH	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
66	H	CO ₂ H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
67	H	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
68	H	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
69	H	ciclopropilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
70	H	ciclobutilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		

(continuación)

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
71	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
72	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
73	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
74	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
75	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		

[Tabla 6]

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
76	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
77	CH ₃	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
78	CH ₃	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
79	CH ₃	ciclopropilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
80	CH ₃	ciclobutilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
81	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
82	CHO	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
83	CHO	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
84	COCH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
85	COCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
86	COCF ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
87	COCF ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		

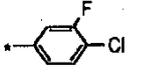
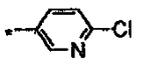
(continuación)

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
88	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
89	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
90	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		

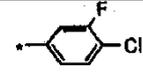
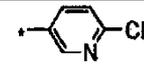
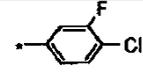
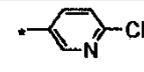
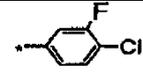
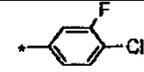
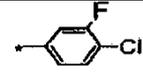
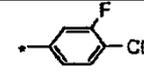
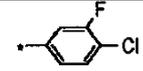
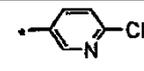
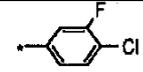
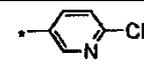
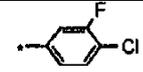
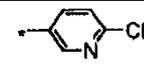
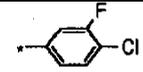
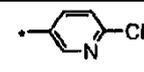
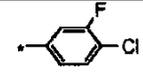
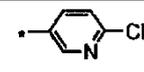
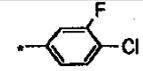
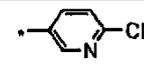
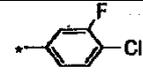
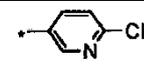
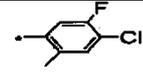
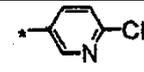
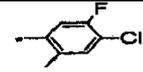
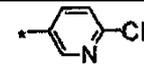
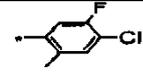
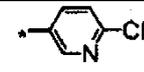
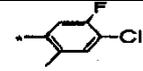
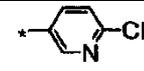
[Tabla 7]

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
91	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
92	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
93	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
94	H	CH ₂ OH	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
95	H	CO ₂ H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
96	H	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
97	H	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
98	H	ciclopropilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
99	H	ciclobutilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
100	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
101	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
102	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
103	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
104	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		

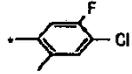
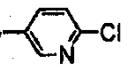
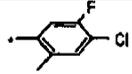
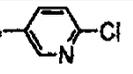
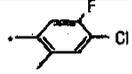
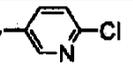
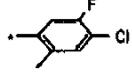
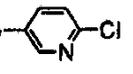
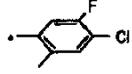
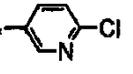
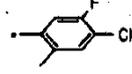
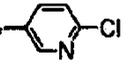
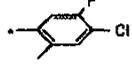
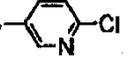
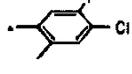
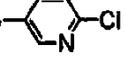
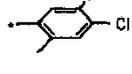
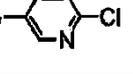
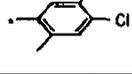
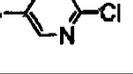
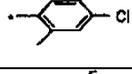
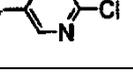
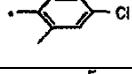
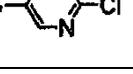
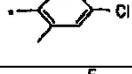
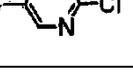
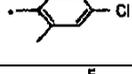
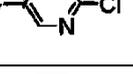
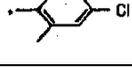
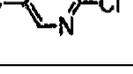
(continuación)

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
105	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	P	F		

[Tabla 8]

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
106	CH ₃	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
107	CH ₃	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
108	CH ₃	ciclopropilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
109	CH ₃	ciclobutilo		CH(CH ₁) ₂	CH ₃	F	F		
110	CH ₂ CH ₂ OH	CR ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
111	CHO	CH ₃	H	M(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
112	CHO	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
113	COCH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
114	COCH ₃	CH ₂ CH ₁	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
115	COCF ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
116	COCF ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
117	H	CH ₃	H	CH(CH ₂) ₂	CH ₃	H	F		
118	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
119	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
120	H	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		

[Tabla 9]

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
121	H	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
122	H	ciclopropilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
123	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
124	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
125	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
126	CH ₃	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
127	CH ₃	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
128	CH ₃	ciclopropilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
129	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
130	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
131	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
132	H	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
133	H	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
134	H	ciclopropilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
135	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		

[Tabla 10]

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
136	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
137	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
138	CH ₃	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
139	CH ₃	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
140	CH ₃	ciclopropilo		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
141	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
142	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
143	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
144	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
145	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
146	H	CH ₂ H ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
147	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
148	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
149	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
150	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		

[Tabla 11]

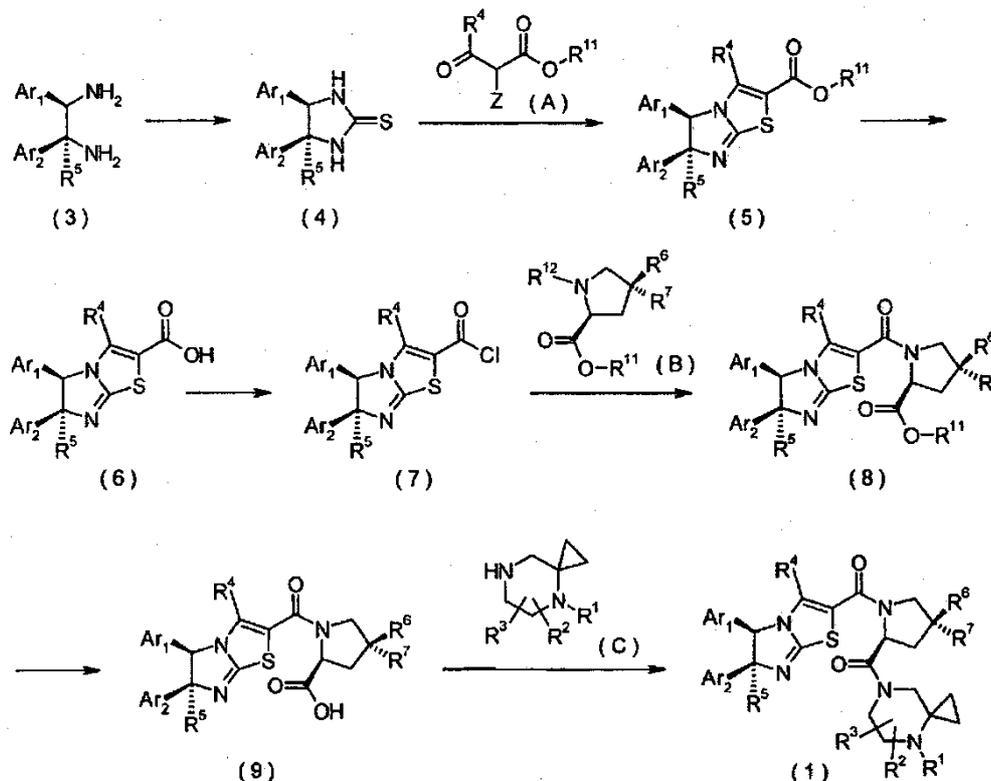
Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
151	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
152	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
153	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
154	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
155	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
156	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
157	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
158	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
159	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
160	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		

[Tabla 12]

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
161	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
162	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
163	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
164	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
165	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
166	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		

- 5 A continuación se explicará un procedimiento representativo para producir un compuesto representado por la fórmula general (1). El compuesto de la presente invención puede producirse por diversos procedimientos de producción y los siguientes procedimientos de producción son ilustrativos y no deben interpretarse de forma limitativa. Las reacciones mostradas a continuación pueden realizarse protegiendo sustituyentes con grupos protectores apropiados, si fuera necesario, y los tipos de grupos protectores no están particularmente limitados.

[Procedimiento 1 de producción]



en el que Z significa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o un átomo de bromo; R^{11} significa un grupo protector para el grupo carboxi; R^{12} significa un grupo protector para el grupo amino. Debe observarse que estos "grupos protectores" pueden ser iguales o diferentes mientras que las etapas de reacción se completan, en tanto que sean "grupos protectores". Ar_1 , Ar_2 , y R^1 a R^7 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Ejemplos del grupo protector para el grupo carboxi incluyen grupos alquilo o grupos aralquilo sustituidos o sin sustituir tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo terc-butilo y un grupo bencilo.

Síntesis del compuesto (4)

- 10 Puede obtenerse un compuesto (4) haciendo reaccionar un compuesto de diamina ópticamente activo (3) que tiene la configuración posicional mostrada anteriormente con disulfuro de carbono o 1,1'-tiocarbonildiimidazol. Aquí, el disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen etanol, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, diclorometano, cloroformo, tolueno, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -78 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a 100 °C.

Síntesis del compuesto (5)

- 20 Puede obtenerse un compuesto (5) haciendo reaccionar el compuesto (4) con un compuesto (A). Aquí, el disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen etanol, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, cloroformo, tolueno, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -78 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a 100 °C.

Síntesis del compuesto (6)

- 25 Esta etapa se realiza para la desprotección de R^{11} . Aunque las condiciones de reacción de desprotección se diferencian dependiendo del tipo de R^{11} , R^{11} puede desprotegerse mediante hidrólisis. Si R^{11} es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, o similares, un compuesto (6) puede obtenerse tratando el compuesto (5) con una base (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio o terc-butóxido de potasio) o ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico, o similares. Aquí, ejemplos del disolvente usado en la reacción incluyen metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano, y disolventes mixtos de los mismos. Sin embargo, se prefieren disolventes orgánicos que pueden mezclarse con agua en una relación arbitraria. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de

-78 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a 100 °C. Si R¹¹ es un grupo terc-butilo o similares, el compuesto (5) se trata preferentemente con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o similares. Aquí, el disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen diclorometano, cloroformo, y disolventes mixtos de los mismos.

5 La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -78 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de -20 °C a aproximadamente temperatura ambiente.

Síntesis del compuesto (7)

10 Puede obtenerse un compuesto (7) haciendo reaccionar el compuesto (6) con un reactivo halogenante de ácido tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxiclóruo de fósforo, o 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina. Aquí, el disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen diclorometano, cloroformo, tolueno, y disolventes mixtos de los mismos. Alternativamente, la reacción puede realizarse en ausencia de un disolvente. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -78 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de 0 a 100 °C.

Síntesis del compuesto (8)

15 Puede obtenerse un compuesto (8) haciendo reaccionar el compuesto (7) con un compuesto (B) en presencia de una base. Ejemplos de la base usada pueden incluir bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, piridina y 2,6-lutidina, y diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato sódico y bicarbonato sódico. Aquí, el disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen diclorometano, cloroformo, tetrahydrofurano, acetato de etilo, tolueno, y disolventes mixtos de los mismos. Sin embargo, se prefieren disolventes secados. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -78 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de -10 °C a aproximadamente temperatura ambiente. Además, en otro procedimiento, un compuesto (8) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (6) con un compuesto (B) en presencia de un agente de condensación. Aquí, ejemplos del agente de condensación usado pueden incluir N,N'-díciclohexilcarbodiimida y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen diclorometano, dimetilformamida, tetrahydrofurano, acetato de etilo, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -78 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de 0 a 50 °C. Además, puede añadirse una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, o 4-dimetilaminopiridina, si fuera necesario. Además, puede añadirse 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, o similares, como acelerador de la reacción.

20

25

30

Síntesis del compuesto (9)

Puede obtenerse un compuesto (9) realizando desprotección bajo las condiciones de reacción usadas en el procedimiento para producir el compuesto (6) anterior.

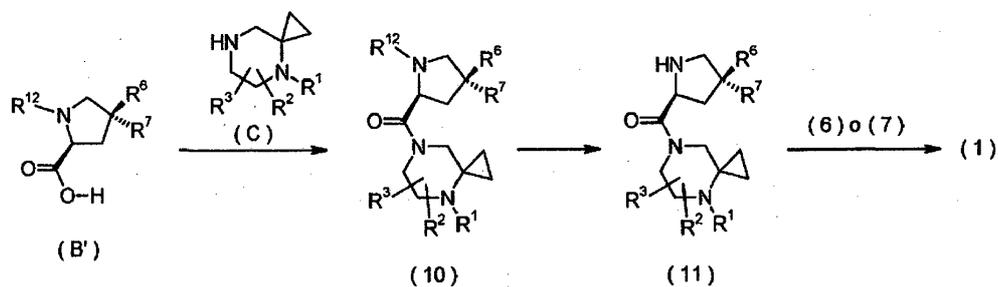
Síntesis del compuesto (1)

35 Puede obtenerse un compuesto (1) a partir del compuesto (9) y un compuesto (C) en condiciones de reacción descritas anteriormente en otro procedimiento para producir el compuesto (8) anterior usando un agente de condensación. Además, en otro procedimiento, un compuesto (1) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (9) y un compuesto (C) con un reactivo halogenante de ácido tal como 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina en presencia de una base. Aquí, ejemplos de la base usada pueden incluir bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, piridina, 2,6-lutidina, y diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato sódico y bicarbonato sódico. El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen diclorometano, cloroformo, tolueno, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -78 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de -20 a 50 °C.

40

45 El compuesto (1) de la presente invención también puede producirse por el siguiente procedimiento.

[Procedimiento 2 de producción]



en el que R^{12} significa un grupo protector para el grupo amino; y R^1 a R^3 , R^6 y R^7 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

- 5 Ejemplos del grupo protector para el grupo amino incluyen un grupo benciloxicarbonilo, un grupo terc-butiloxicarbonilo y un grupo bencilo.

Síntesis del compuesto (10)

10 Puede obtenerse un compuesto (10) a partir de un compuesto (B') y un compuesto (C) bajo las condiciones de reacción usadas en el procedimiento para producir el compuesto (1) (amidación de compuesto (9) con un compuesto (C)) según el Procedimiento 1 de producción anterior.

Síntesis del compuesto (11)

15 Las condiciones de reacción de desprotección se diferencian dependiendo del tipo de R^{12} . La síntesis puede realizarse en condiciones de reacción normalmente usadas en este campo. Si R^{12} es un grupo benciloxicarbonilo o un grupo bencilo o similares, la desprotección puede realizarse añadiendo un catalizador de reducción tal como paladio/carbono y haciendo reaccionar el compuesto (10) en una atmósfera de hidrógeno o en presencia de una fuente de hidrógeno tal como formiato de amonio. Aquí, el disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol y etanol, tetrahidrofurano, dioxano, acetato de etilo, agua, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -78 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente. Además, si R^{12} es un grupo terc-butiloxicarbonilo o similares, la desprotección puede realizarse tratando el compuesto (10) con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico o similares. Aquí, el disolvente de reacción usado en la reacción no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol, agua, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -78 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente.

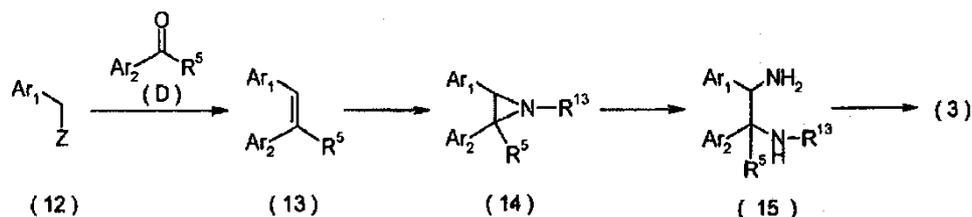
Síntesis del compuesto (1)

Puede obtenerse un compuesto (1) a partir del compuesto (11) y el compuesto (6) o compuesto (7) bajo las condiciones de reacción usadas en el procedimiento para producir el compuesto (8) (amidación del compuesto (B) con un compuesto (6) o un compuesto (7)) según el Procedimiento 1 de producción anterior.

- 30 Si R^1 en el compuesto (1) de la presente invención es un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo o un grupo trifluoroacético, o similares, normalmente usados como grupo protector, un compuesto (1) en el que R^1 es un átomo de hidrógeno puede obtenerse bajo las condiciones de reacción usadas en el procedimiento para producir el compuesto (11) (desprotección de R^{12} en el compuesto (10)) según el Procedimiento 2 de producción anterior o mediante tratamiento con una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato de potasio en un disolvente mixto de metanol o etanol y agua. Además, si R^1 es un átomo de hidrógeno, puede convertirse en el sustituyente definido usando un procedimiento químico orgánico convencional. Por ejemplo, R^1 puede convertirse en un grupo alquilo o similares mediante tratamiento con un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio en presencia de un derivado de aldehído. Además, R^1 puede convertirse en un grupo alcanóilo o un grupo alquilsulfonilo mediante reacción con un derivado de cloruro de ácido en presencia de una base tal como trietilamina.

El compuesto (3) de material de partida puede sintetizarse según el procedimiento descrito en el documento (Synlett, 1998, 623, o el documento US2005/26916). Además, el compuesto (3) también puede sintetizarse por el siguiente procedimiento.

[Procedimiento 3 de producción]



en el que Z significa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o un átomo de bromo; R¹³ significa un grupo tricloroetiloxisulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, o similares; y Ar₁, Ar₂ y R⁵ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Síntesis del compuesto (13)

Puede obtenerse un compuesto (13) tratando una sal de fosfonio o un éster de ácido fosfónico obtenido de una reacción de un compuesto (12) y un compuesto organofosforoso tal como trifenilfosfina o fosfito de trietilo con una base tal como alquil-litio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio y luego haciendo reaccionar el producto resultante con un compuesto (D). Aquí, el disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, y disolventes mixtos de los mismos. Sin embargo, se prefieren disolventes secados. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -78 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de -78 °C a temperatura ambiente.

Síntesis del compuesto (14)

Un compuesto (14) puede sintetizarse según procedimientos de síntesis informados en diversos documentos (por ejemplo, Tetrahedron Lett., 2005, 46 4031; J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 136672; J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 7707; Synlett, 2004, 525; y patente japonesa abierta a consulta por el público nº 2000-72743). Por ejemplo, puede obtenerse un compuesto (14) haciendo reaccionar el compuesto (13) con un derivado de alcoxisulfonamida o un derivado de arilsulfonamida en presencia de un catalizador de rodio después de la adición de un agente de oxidación tal como acetato de yodosobenceno y una base tal como óxido de magnesio. Aquí, el disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, acetonitrilo, y disolventes mixtos de los mismos. Sin embargo, se prefieren disolventes secados. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -78 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de -20 to 80 °C.

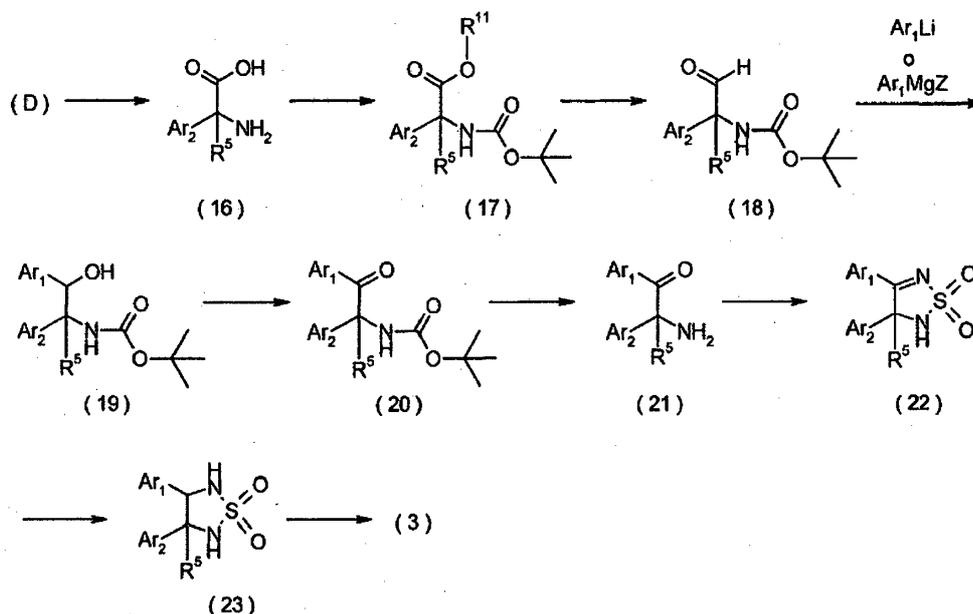
Síntesis del compuesto (15)

Puede obtenerse un compuesto (15) tratando el compuesto (14) con agua amoniacal. Aquí, el disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano, y disolventes mixtos de los mismos. Sin embargo, se prefieren disolventes orgánicos que pueden mezclarse con agua en una relación arbitraria. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -78 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de temperatura ambiente a 80 °C.

Síntesis del compuesto (3)

Puede obtenerse un compuesto (3) tratando el compuesto (15) con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético, o similares. Aquí, el disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano, y disolventes mixtos de los mismos. Sin embargo, se prefieren disolventes orgánicos que pueden mezclarse con agua en una relación arbitraria. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -78 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de temperatura ambiente a 80 °C.

[Procedimiento 4 de producción]



en el que R^{11} significa un grupo protector para el grupo carboxilo; Z significa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o un átomo de bromo y Ar_1 , Ar_2 y R^5 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5 Síntesis del compuesto (16)

Puede obtenerse un compuesto (16) tratando una forma de aminonitrilo obtenida de una reacción (reacción de Strecker) de un compuesto (D) con cianuro de potasio o cianuro de sodio, cloruro de amonio y agua amoniacal con un ácido mineral (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico) o un ácido orgánico (por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico). Aquí, el disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -20 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a 100 °C.

Síntesis del compuesto (17)

Cada uno del grupo carboxilo y el grupo amino en el compuesto (16) pueden protegerse según un procedimiento convencional. Aquí, el orden en el que los grupos protectores se introducen no está particularmente limitado. En lo sucesivo se describirá cada reacción. La esterificación puede realizarse mediante tratamiento con un reactivo halogenante tal como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico o cloruro de tionilo en un alcohol inferior apropiado para R^{11} , tal como metanol o etanol. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -78 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de 0 a 100 °C. Además, la terc-butoxicarbonilación del grupo amino puede realizarse mediante reacción con dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropilamina o 4-dimetilaminopiridina. Aquí, el disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, tolueno, y disolventes mixtos de los mismos. Sin embargo, se prefieren disolventes secados. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -78 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de 0 a 100 °C.

Síntesis del compuesto (18)

El grupo éster en el compuesto (17) puede reducirse mediante reacción usando un reactivo reactivo con agua tal como hidruro de litio y aluminio a una temperatura igual a o inferior a la temperatura ambiente (preferentemente -40 a 0 °C) en un disolvente aprótico tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano dando una forma de alcohol. Además, similarmente, la reacción usando borohidruro de sodio o similares puede realizarse a una temperatura igual o inferior a la temperatura ambiente (preferentemente -20 °C a aproximadamente temperatura ambiente) usando un disolvente prótico tal como metanol, etanol o agua, o un disolvente mixto del disolvente prótico y el disolvente aprótico dando una forma de alcohol. Puede obtenerse un compuesto (18) haciendo reaccionar la forma de alcohol así obtenida con un agente de oxidación tal como ácido crómico [clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), etc.], sulfóxido de dimetilo con cloruro de oxalilo (oxidación de Swern), sulfóxido de dimetilo con anhídrido acético, sulfóxido de dimetilo con un complejo de trióxido de azufre-piridina, 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona

(reactivo de Dess-Martin), o 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) con ácido hipocloroso. Aquí, el disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, sulfóxido de dimetilo, agua, tolueno, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -78 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de -78 °C a aproximadamente temperatura ambiente.

Síntesis del compuesto (19)

Puede obtenerse un compuesto (19) haciendo reaccionar el compuesto (18) con un compuesto de aril-litio (Ar_1Li) o un reactivo de Grignard (Ar_1MgZ). El compuesto de aril-litio correspondiente o reactivo de Grignard es un producto comercialmente disponible o puede sintetizarse según un procedimiento convencional. El reactivo de Grignard puede sintetizarse a partir del haluro de arilo correspondiente y metal magnesio, y el reactivo de organolitio puede sintetizarse por intercambio de halógeno-metal del haluro de arilo correspondiente y un reactivo de alquil-litio comercialmente disponible o similares.

Aquí, el disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, y disolventes mixtos de los mismos. Sin embargo, se prefieren disolventes secados. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -78 a 100 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de -78 °C a aproximadamente temperatura ambiente.

Síntesis del compuesto (20)

Puede obtenerse un compuesto (20) seleccionando apropiadamente y usando las condiciones de reacción de oxidación descritas en el procedimiento para producir el compuesto (19).

Síntesis del compuesto (21)

Puede obtenerse un compuesto (21) bajo las condiciones de reacción usadas en el procedimiento para producir el compuesto (11) según el Procedimiento 2 de producción anterior, en el que R^{12} es un grupo terc-butiloxycarbonilo.

Síntesis del compuesto (22)

Puede obtenerse un compuesto (22) calentando el compuesto (21) en presencia de sulfamida y una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Aquí, el disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, acetato de etilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, etilenglicol, acetonitrilo, tolueno, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -78 a 180 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de 70 a 150 °C.

Síntesis del compuesto (23)

Puede obtenerse un compuesto (23) a partir de compuesto (22) seleccionando apropiadamente y usando las condiciones de reacción de reducción descritas en el procedimiento para producir el compuesto (18).

Síntesis del compuesto (3)

Puede sintetizarse un compuesto (3) a partir del compuesto (23) según el procedimiento descrito en el documento (Synlett, 1998, 623-624, y el documento US2005/0026916). Además, en otro procedimiento, un compuesto (3) puede obtenerse a partir del compuesto (23) por hidrólisis en presencia de una base tal como piridina o etilendiamina. Aquí, ejemplos del disolvente usado en la reacción incluyen metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano, etilenglicol, y disolventes mixtos de los mismos. Sin embargo, se prefieren disolventes orgánicos que pueden mezclarse con agua en una relación arbitraria. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de 0 a 180 °C o el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de 60 a 120 °C.

El compuesto racémico (3) obtenido por el procedimiento de producción puede resolverse ópticamente según el procedimiento descrito en el documento (US2005/26916, patente japonesa abierta a consulta por el público nº 2005-75754, y Tetrahedron Asymmetry, 1995, 6, 3). Por ejemplo, el compuesto racémico (3) puede tratarse con un agente de resolución óptica tal como ácido L-(+)-tartárico en un disolvente mixto de metanol o etanol y agua para dar tartrato cristalino. Este tartrato se trata con una base tal como hidróxido sódico dando una diamina ópticamente activa (3) que tiene la configuración posicional mostrada anteriormente.

El compuesto (A) de material de partida es un producto comercialmente disponible o puede sintetizarse según el procedimiento descrito en el documento (Tetrahedron Asymmetry, 1995, 6, 2199).

Los compuestos (B) y (C) de material de partida son productos comercialmente disponibles o pueden sintetizarse según procedimientos descritos en los ejemplos de referencia.

El compuesto (D) de material de partida es un producto comercialmente disponible o puede sintetizarse según el procedimiento descrito en diversos documentos (por ejemplo, J. Med. Chem. 2000, 43, 4781).

En una realización de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede usarse como inhibidor de la unión a p53-Mdm2 y/o un inhibidor de la ubiquitina ligasa Mdm2 debido a que inhibe la unión de p53 con Mdm2 y la ubiquitinación de p53 por Mdm2.

La condición de la unión de p53-Mdm2 puede examinarse mediante un procedimiento convencionalmente usado por aquellos expertos en la materia para examinar las condiciones de unión entre proteínas (por ejemplo, técnicas inmunológicas, técnicas de resonancia de plasmones superficiales, etc.). Ejemplos de procedimientos para examinar la condición de la unión de Mdm2-p53 usando una técnica inmunológica incluyen un procedimiento de inmunosedimentación y enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA). Un anticuerpo usado en tales técnicas inmunológicas puede ser un anticuerpo anti-Mdm2 y/o un anticuerpo anti-p53 que puede detectar directamente Mdm2 y/o p53. Cuando Mdm2 y/o p53 se marcan con una marca (por ejemplo, una marca GST o una marca de histidina) o similares, puede usarse un anticuerpo adecuado para marcar (por ejemplo, un anticuerpo anti-GST o un anticuerpo anti-histidina). Procedimientos para examinar la condición de la unión de Mdm2-p53 usando una técnica inmunológica se describen en, por ejemplo, los documentos WO2003/51359, WO2003/51360, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2004/259867 ó 2004/259884, y el documento WO2005/110996. Los procedimientos para examinar la condición de la unión de Mdm2-p53 usando una técnica de resonancia de plasmones superficiales se describen en, por ejemplo, Science, vol. 303, pág. 844-848, 2004.

La actividad de ubiquitina-ligasa de Mdm2 contra p53 puede examinarse por un ensayo de ubiquitina-ligasa convencionalmente usado por aquellos expertos en la materia. La actividad de ubiquitina-ligasa puede detectarse, por ejemplo, comparando la ubiquitinación de p53 por enzima de activación de ubiquitina (E1), enzima de unión a ubiquitina (E2) y ubiquitina ligasa (E3) (Mdm2) en presencia y ausencia de un compuesto de prueba (por ejemplo, se remite a los documentos WO2001/75145 y WO2003/76608).

En otra realización, el compuesto de la presente invención puede usarse como inhibidor de la supresión de la actividad de la transcripción de p53 debido a que restaura funciones de p53 como factor de transcripción que se suprime por Mdm2 inhibiendo la unión de Mdm2 al dominio de activación de la transcripción de p53. El inhibidor de la supresión de la actividad de transcripción de p53 puede obtenerse, por ejemplo, midiendo el nivel de ARNm o el nivel de proteína de una proteína cuya transcripción está regulada por p53 (por ejemplo, p21^{Waf1/Cip1}) en presencia o ausencia de un compuesto de prueba por un procedimiento de medición de ARNm (por ejemplo, transferencia Northern) o un procedimiento de medición de proteínas (por ejemplo, transferencia Western) convencionalmente usado por aquellos expertos en la materia y seleccionando el compuesto de prueba como inhibidor de la supresión de la actividad de transcripción de p53 cuando el nivel de ARNm o el nivel de proteína aumenta en presencia del compuesto de prueba en comparación con el nivel en ausencia del compuesto de prueba. Además, el inhibidor de la supresión de la actividad de transcripción de p53 también puede identificarse por un ensayo indicador usando la actividad indicadora de un gen indicador que incluye un elemento sensible a p53 como indicador.

En otra realización, el compuesto de la presente invención puede usarse como inhibidor de la degradación de p53 debido a que inhibe la ubiquitinación de p53 por Mdm2 y así previene la degradación de p53 en proteasomas. El inhibidor de la degradación de p53 puede obtenerse, por ejemplo, midiendo el nivel de proteína de p53 en presencia o ausencia de un compuesto de prueba por un procedimiento de medición de proteínas (por ejemplo, transferencia Western) convencionalmente usado por aquellos expertos en la materia y seleccionando el compuesto de prueba como inhibidor de la degradación de p53 cuando el nivel de proteína aumenta en presencia del compuesto de prueba en comparación con el nivel en ausencia del compuesto de prueba.

En otra realización, el compuesto de la presente invención puede usarse como agente antitumoral debido a que normaliza las funciones de p53 como gen que contiene el cáncer por la inhibición de la unión de Mdm2-p53 y/o ubiquitinación de p53 por Mdm2.

La actividad inhibidora del crecimiento celular puede examinarse mediante procedimientos para probar la inhibición del crecimiento convencionalmente usados por aquellos expertos en la materia. La actividad de inhibición del crecimiento celular puede determinarse, por ejemplo, comparando los niveles de crecimiento celular (por ejemplo, células tumorales) en presencia o ausencia de un compuesto de prueba como se describe en el siguiente Ejemplo 2 de prueba. Los niveles de crecimiento celular pueden examinarse usando, por ejemplo, un sistema de prueba para medir células vivas. Ejemplos del procedimiento para medir células vivas incluyen la prueba de captación de [³H]-timidina, el procedimiento de BrdU, el ensayo de MTT, etc.

Además, la actividad antitumoral *in vivo* puede examinarse mediante procedimientos para probar la actividad antitumoral convencionalmente usados por aquellos expertos en la materia. La actividad antitumoral *in vivo* de la presente invención puede confirmarse, por ejemplo, trasplantando diversas células tumorales a ratones, ratas, o similares; después de confirmar el injerto de las células trasplantadas, administrando por vía oral o intravenosamente el

compuesto de la presente invención a los animales; algunos días o algunas semanas después, comparando el crecimiento tumoral en un grupo no administrado con fármaco con el crecimiento en el grupo administrado con compuesto.

5 El compuesto de la presente invención puede usarse para el tratamiento de tumores o cánceres, por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer del aparato digestivo, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer de la región de la cabeza/cuello, cáncer de sangre, cáncer renal y tumores testiculares, más preferentemente cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, leucemia mieloide aguda, linfoma maligno, retinoblastoma, neuroblastoma y sarcoma. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos cánceres.

10 Una composición farmacéutica de la presente invención puede contener un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable y puede administrarse como diversas inyecciones tales como inyección intravenosa, inyección intramuscular e inyección subcutánea o por diversos procedimientos tales como administración por vía oral o administración percutánea. Vehículo farmacéuticamente aceptable significa un material farmacológicamente aceptable que participa en el transporte del compuesto de la presente invención o una composición que contiene el compuesto de la presente invención (por ejemplo, un excipiente, un diluyente, un aditivo, un disolvente, etc.) de un órgano dado a otro órgano.

15 Una formulación puede prepararse seleccionando una forma de formulación adecuada (por ejemplo, formulación oral o inyección) dependiendo del procedimiento de administración y usando diversos procedimientos convencionalmente usados para preparar una formulación. Ejemplos de formulaciones orales incluyen comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, píldoras, pastillas para chupar, disoluciones, jarabes, elixires, emulsiones, suspensiones aceitosas o acuosas, etc. En la administración por vía oral puede usarse el compuesto libre o una forma de sal. Una formulación acuosa puede prepararse formando un aducto de ácido con un ácido farmacológicamente aceptable o formando una sal de metal alcalino tal como sodio. Como inyección puede usarse un estabilizador, un conservante, un adyuvante de disolución, y similares en la formulación. Después de envasar una disolución que puede contener estos adyuvantes y similares en un recipiente, una formulación para su uso puede prepararse como una formulación sólida por liofilización o similares. Además, una dosis puede envasarse en un recipiente, o dos o más dosis pueden envasarse en un recipiente.

20 Ejemplos de formulaciones sólidas incluyen comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, píldoras y pastillas para chupar. Estas formulaciones sólidas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables junto con un compuesto de la presente invención. Ejemplos de aditivos incluyen cargas, sustancias de relleno, aglutinantes, agentes disgregantes, agentes promotores de la disolución, agentes humectantes para la piel y lubricantes, y estos pueden seleccionarse y mezclarse según se requiera para preparar una formulación.

25 Ejemplos de formulaciones líquidas incluyen disoluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Estas formulaciones líquidas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables junto con un compuesto de la presente invención. Ejemplos de aditivos incluyen agentes de suspensión y emulsionantes, y estos se seleccionan y se mezclan según se requiera para preparar una formulación.

30 El compuesto de la presente invención puede usarse en el tratamiento contra el cáncer de mamíferos, en particular, seres humanos. El intervalo de dosis y de administración puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del sitio de la enfermedad, la altura del paciente, peso corporal, sexo o historia médica, según un criterio médico. Si el compuesto de la presente invención se administra a un ser humano, el intervalo de dosis es aprox. 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente aprox. 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal. Preferentemente, el compuesto de la presente invención se administra a un ser humano una vez al día, o la dosis se divide en dos a cuatro veces, y la administración se repite en un intervalo apropiado. Además, la dosis diaria puede superar la dosis anteriormente mencionada a criterio del médico, si fuera necesario.

35 El compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con un agente antitumoral adicional. Ejemplos del mismo incluyen antibióticos antitumorales, constituyentes vegetales antitumorales, BRM (modificadores de la respuesta biológica), hormonas, vitaminas, anticuerpos antitumorales, fármacos diana moleculares, y otros agentes antitumorales.

40 Más específicamente, ejemplos de agentes alquilantes incluyen: agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno, N-óxido de mostaza de nitrógeno y clorambucilo; agentes alquilantes de aziridina tales como carbocina y tiotepa; agentes alquilantes de epóxido tales como dibromomanitol y dibromodulcitol; agentes alquilantes de nitrosourea tales como carmustina, lomustina, semustina, clorhidrato de nimustina, estreptoizocina, clorozotocina y ranimustina; y busulfano, tosilato de improsulfano y dacarbazina.

45 Ejemplos de diversos antagonistas metabólicos incluyen: antagonistas metabólicos de purina tales como 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y tiomosina; antagonistas metabólicos de pirimidina tales como fluorouracilo, tegafur, tegafur-uracilo, carmofur, doxifluridina, broxuridina, citarabina y encitabina; y antagonistas metabólicos de ácido fólico

55

tales como metotrexato y trimetrexato.

Ejemplos de antibióticos antitumorales incluyen: antibióticos de antraciclina antitumorales tales como mitomicina C, bleomicina, peplomycin, daunorubicina, aclarubicina, doxorubicina, pirarubicina, THP-adriamicina, 4'-epidoxorubicina y epirubicina; y cromomicina A3 y actinomicina D.

- 5 Ejemplos de constituyentes vegetales antitumorales incluyen: alcaloides de la vinca tales como vindesina, vincristina y vinblastina; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; y epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido.

Ejemplos de BRM incluyen factores de necrosis tumoral e indometacina.

- 10 Ejemplos de hormonas incluyen hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prasterona, betametasona, triamcinolona, oximetolona, nandrolona, metenolona, fofestrol, etinilestradiol, clormadinona y medroxiprogesterona.

Ejemplos de vitaminas incluyen vitamina C y vitamina A. Ejemplos de anticuerpos antitumorales y fármacos diana molecular incluyen trastuzumab, rituximab, cetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevacizumab, infliximab, mesilato de imatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib y sorafenib.

- 15 Ejemplos de otros agentes antitumorales incluyen cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, tamoxifeno, camptotecina, ifosfamida, ciclofosfamida, melfalan, L-asparaginasa, aceglatona, sizofirano, picibanilo, procarbazona, pipobromano, neocarzinostatina, hidroxiaurea, ubenimex y krestina.

También se describe un procedimiento de prevención y/o tratamiento de cáncer, que comprende administrar un compuesto de la presente invención o una sal del mismo.

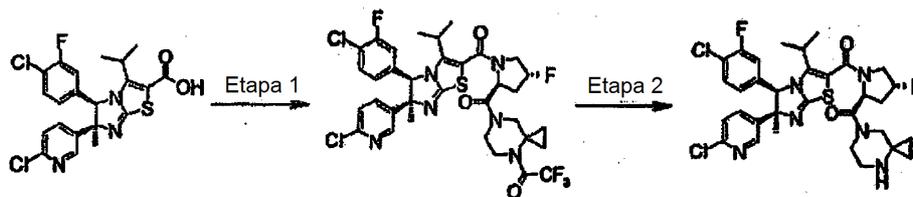
- 20 La presente invención incluye adicionalmente el uso de un compuesto de la presente invención, una sal, o un solvato del mismo para la fabricación del medicamento.

En lo sucesivo, la presente invención se explicará específicamente con referencia a los ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos, y no deben interpretarse de ninguna forma limitativa. Además, reactivos, disolventes y materiales de partida en la memoria descriptiva pueden obtenerse fácilmente de fuentes de suministro comercialmente disponibles, a menos que se especifique de otro modo.

- 25 Los compuestos de los ejemplos 9, 10, 13 y 14 no forman parte de la presente invención.

Ejemplos.

Ejemplo 1



- 30 Etapa 1: 7-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-prolin]-9-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

- 35 Se añadieron cloruro de tionilo (0,50 ml) y dimetilformamida (2 gotas) a una suspensión en 1,2-dicloroetano (10 ml) del compuesto (470 mg, 1,00 mmol) obtenido en la etapa 13 del Ejemplo 1 de referencia, la mezcla resultante se agitó con calentamiento a 70 °C durante 1 hora y el disolvente se concentró luego a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió gota a gota a una disolución de tetrahidrofurano (10 ml) del compuesto (380 mg, 1,20 mmoles) obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 3 de referencia y trietilamina (0,42 ml, 3,00 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 1:5 (v/v)] dando el compuesto del título (399 mg, 51 %) como un sólido incoloro.
- 40

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,93 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,93 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,98-1,12 (4H, m), 1,77 (3H, s), 2,05-2,15 (1H, m), 2,54-2,60 (1H, m), 2,61-2,67 (1H, m), 3,49-3,57 (2H, m), 3,63-3,83 (5H, m), 3,87-3,97 (1H, m), 5,06-5,09 (1H, m), 5,36 (1H, d, J=53,7 Hz), 5,51 (1H, s), 6,73-6,77 (1H, m), 6,91-6,97 (1H, m), 7,17 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,34 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,65 (1H, dd, J=8,3, 2,7 Hz), 8,26 (1H, d, J=2,4 Hz). EM (ESI) m/z: 771 [(M+H)⁺].

Etapa 2: 7-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-prolil]-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto (390 mg, 0,51 mmoles) obtenido en la etapa 1 anterior se disolvió en 10 % de metanol acuoso (8 ml), se añadió carbonato de potasio (400 mg, 2,89 mmoles) y la mezcla resultante se agitó con calentamiento a 40 °C durante 2 horas. El disolvente se concentró a presión reducida y entonces el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 15:1 (v/v)] dando el compuesto del título (190 mg, 55 %) como un sólido incoloro.

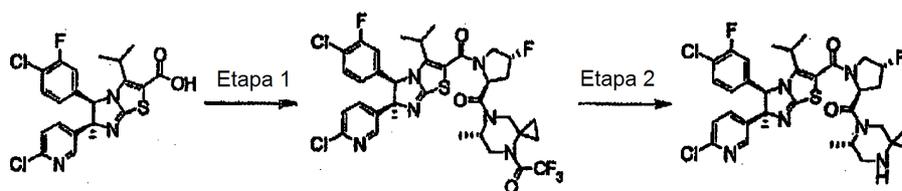
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,44-0,52 (4H, m), 0,93 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,94 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,78 (3H, s), 2,05-2,15 (1H, m), 2,56-2,64 (1H, m), 2,61-2,69 (1H, m), 2,73-2,79 (2H, m), 3,31-3,39 (2H, m), 3,43-3,50 (2H, m), 3,74 (1H, dd, J=35,8, 12,1 Hz), 3,91 (1H, dd, J=19,2, 12,6 Hz), 5,02-5,06 (1H, m), 5,35 (1H, d, J=53,7 Hz), 5,52 (1H, s), 6,73-6,78 (1H, m), 6,92-6,99 (1H, m), 7,18 (1H, dd, J=8,3, 0,7 Hz), 7,35 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,66 (1H, dd, J=8,3, 2,7 Hz), 8,27 (1H, d, J=2,4 Hz).

EM (ESI) m/z: 675 [(M+H)⁺].

Anal. calcd. para C₃₂H₃₄Cl₂F₂N₆O₂S·0,25 H₂O: C, 56,51; H, 5,11; N, 12,36; F, 5,59; Cl, 10,43; S, 4,71.

Hallado: C, 56,33; H, 5,10; N, 12,20; F, 5,55; Cl, 10,21; S, 4,73.

Ejemplo 2



Etapa 1: (6S)-7-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-prolil]-6-metil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

Se añadieron trietilamina (0,12 ml, 0,86 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (100 mg, 0,52 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (53 mg, 0,43 mmoles) a una disolución de dimetilformamida (3 ml) del compuesto (200 mg, 0,43 mmoles) obtenido en la etapa 13 del Ejemplo 1 de referencia y el compuesto (159 mg, 0,47 mmoles) obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 5 de referencia y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 1:1 (v/v)] dando el compuesto del título (286 mg, 85 %) como un sólido amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ: 0,72-0,74 (2H, m), 0,92 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,96 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,12 (3H, d, J=6,1 Hz), 1,30 (1H, m), 1,49 (1H, m), 1,78 (3H, s), 2,17 (1H, m), 2,58-2,65 (2H, m), 3,54-3,57 (3H, m), 3,78-3,92 (3H, m), 4,69 (1H, m), 5,01 (1H, m), 5,39 (1H, d, J=53,1 Hz), 5,51 (1H, s), 6,76 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,95 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,17 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,34 (1H, t, J=8,3 Hz), 7,65 (1H, dd, J=8,3, 2,7 Hz), 8,26 (1H, d, J=2,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 785 [(M+H)⁺].

Etapa 2: (6S)-7-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-prolil]-6-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

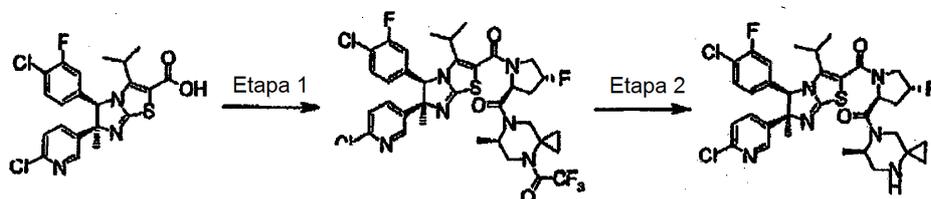
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ: 0,35-0,41 (2H, m), 0,57-0,59 (2H, m), 0,92 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,95 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,21-1,22 (3H, d, J=5,6 Hz), 1,28 (1H, m), 1,78 (3H, s), 2,14 (1H, m), 2,55-2,66 (3H, m), 3,21-3,44 (2H, m), 3,75 (1H, ddd, J=36,6, 12,8, 2,9 Hz), 3,92 (1H, dd, J=18,2, 12,8 Hz), 4,33 (1H, m), 4,97 (1H, m), 5,36 (1H, d, J=52,9 Hz), 5,50 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,95 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,17 (1H, dd, J=8,3, 0,6 Hz), 7,34 (1H, t, J=8,3 Hz), 7,65 (1H, dd, J=8,3, 2,4 Hz), 8,26 (1H, dd, J=2,4, 0,6 Hz).

EM (ESI) m/z: 689 [(M+H)⁺].

Anal. calcd. para C₃₃H₃₆Cl₂F₂N₆O₂S·1,25 H₂O: C, 55,65; H, 5,45; N, 11,80.

Hallado: C, 55,25; H, 5,23; N, 11,32.

Ejemplo 3



5 Etapa 1: (6R)-7-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-prolil]-6-metil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 13 del Ejemplo 1 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 2 usando el compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 7 de referencia en lugar del compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 5 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ: 0,71-0,73 (1H, m), 0,89-0,92 (1H m), 0,93 (6H, d, J=7,1 Hz), 1,10-1,13 (3H, m), 1,30-1,32 (1H, m), 1,47-1,49 (1H, m), 1,77 (3H, s), 2,06-2,08 (1H, m), 2,61-2,68 (1H, m), 3,51-3,54 (3H, m), 3,71-3,81 (1H, m), 3,90-3,95 (2H, m), 4,61 (1H, s a), 5,04 (1H, t, J=8,1 Hz), 5,34 (1H, d, J=54,0 Hz), 5,50 (1H, s), 6,74 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,93 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,16 (1H, dd, J=8,3, 0,7 Hz), 7,33 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,64 (1H, dd, J=8,3, 2,4 Hz), 8,25 (1H, t, J=1,3 Hz).

15 Etapa 2: (6R)-7-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-prolil]-6-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

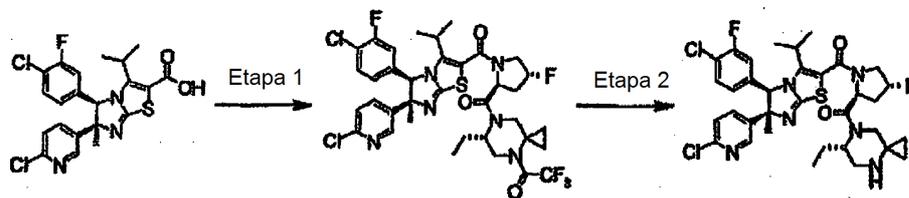
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ: 0,35-0,37 (2H, m), 0,55-0,57 (2H, m), 0,92 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,93 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,26 (3H, s a), 1,76 (3H, s), 1,99-2,02 (1H, m), 2,32-2,34 (1H, m), 2,61-2,68 (3H, m), 2,86-2,92 (1H, m), 3,30-3,32 (1H, m), 3,72 (1H, dd, J=36,3, 11,9 Hz), 3,90 (1H, dd, J=19,9, 12,8 Hz), 4,17-4,20 (1H, m), 5,00 (1H, t, J=8,0 Hz), 5,32 (1H, d, J=53,1 Hz), 5,48 (1H, s), 6,73 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,15 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,31 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,63 (1H, d.d, J=8,3, 2,7 Hz), 8,24 (1H, d, J=2,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 689 [(M+H)⁺].

Anal. calcd. para C₃₃H₃₆Cl₂F₂N₆O₂S·1,25 H₂O: C, 55,65; H, 5,45; N, 11,80.

25 Hallado: C, 55,26; H, 5,19; N, 11,85.

Ejemplo 4



30 Etapa 1: (6S)-7-[(4R)-1-[[[(5R, 6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-prolil]-6-etil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 13 del Ejemplo 1 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 2 usando el compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 9 de referencia en lugar del compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 5 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,67-0,74 (2H, m), 0,80-0,85 (3H, m), 0,91 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,94 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,25-1,33 (1H, m), 1,43-1,53 (3H, m), 1,77 (3H, s), 2,17-2,27 (2H, m), 2,55-2,63 (1H, m), 3,37-3,97 (6H, m), 4,06-4,13 (1H, m), 4,49-4,53 (1H, m), 5,40 (1H, d, J=52,2 Hz), 5,51 (1H, s), 6,72-6,78 (1H, m), 6,92-6,99 (1H, m), 7,17 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,34 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,65 (1H, dd, J=8,4, 2,6 Hz), 8,26 (1H, d, J=2,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 799 [(M+H)⁺].

Etapa 2: (6S)-7-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-prolil]-6-etil-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

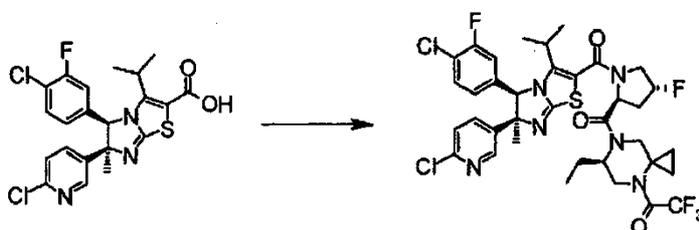
- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,31-0,39 (2H, m), 0,50-0,58 (2H, m), 0,78-0,84 (3H, m), 0,91 (3H, d, J=7,3 Hz), 0,93 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,65-1,73 (2H, m), 1,77 (3H, s), 2,09-2,22 (1H, m), 2,30-2,36 (1H, m), 2,56-2,63 (1H, m), 2,72-2,77 (2H, m), 3,46-3,58 (2H, m), 3,70-3,95 (2H, m), 4,12-4,20 (1H, m), 4,89-4,95 (1H, m), 5,37 (1H, d, J=53,2 Hz), 5,50 (1H, s), 6,72-6,79 (1H, m), 6,91-6,99 (1H, m), 7,17 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,34 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,65 (1H, dd, J=8,4, 2,6 Hz), 8,26 (1H, d, J=2,4 Hz).

- 10 EM (ESI) m/z: 703 [(M+H)⁺].

Anal. calcd. para C₃₄H₃₈Cl₂F₂N₆O₂S·0,25 H₂O: C, 57,66; H, 5,48; N, 11,87; F, 5,37; Cl, 10,01; S, 4,53.

Hallado: C, 57,56; H, 5,49; N, 11,74; F, 5,32; Cl, 9,78; S, 4,49.

Ejemplo 5



- 15 (6R)-7-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-prolil]-6-etil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 13 del Ejemplo 1 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 2 usando el compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 11 de referencia en lugar del compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 5 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,69-0,75 (2H, m), 0,79-0,86 (3H, m), 0,94 (6H, d, J=7,1 Hz), 1,05-1,14 (1H, m), 1,26-1,33 (1H, m), 1,45-1,53 (3H, m), 1,78 (3H, s), 1,92-2,12 (1H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 3,27-3,49 (2H, m), 3,64-3,84 (2H, m), 3,89-3,99 (1H, m), 4,14-4,25 (1H, m), 4,58-4,64 (1H, m), 5,06-5,12 (1H, m), 5,35 (1H, d, J=55,7 Hz), 5,52 (1H, s), 6,74-6,79 (1H, m), 6,92-6,98 (1H, m), 7,18 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,35 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,66 (1H, dd, J=8,2, 2,3 Hz), 8,27 (1H, d, J=2,2 Hz).

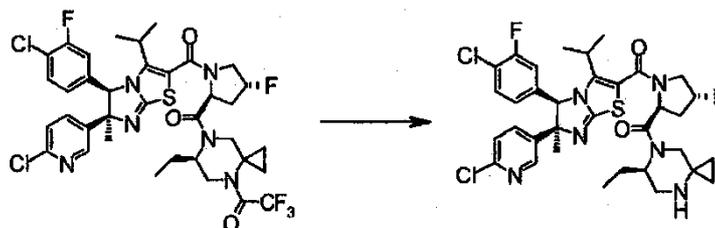
- 25 EM (ESI) m/z: 799 [(M+H)⁺].

Anal. calcd. para C₃₆H₃₇Cl₂F₅N₆O₃S·0,5 H₂O: C, 53,47; H,

4,74; N, 10,39; F, 11,75; Cl, 8,77; S, 3,97.

Hallado: C, 52,97; H, 4,52; N, 10,37; F, 12,45; Cl, 7,90; S, 3,94.

Ejemplo 6



30

- (6R)-7-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-prolil]-6-etil-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en el ejemplo 5 se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

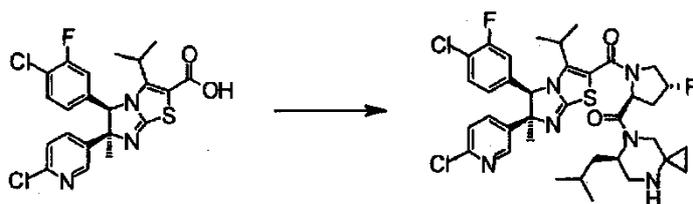
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ: 0,25-0,38 (2H, m), 0,49-0,55 (1H, m), 0,57-0,64 (1H, m), 0,78-0,98 (3H, m), 0,93 (6H, d, J=7,1 Hz), 1,62-1,72 (1H, m), 1,77 (3H, s), 1,86-2,13 (1H, m), 2,40-2,45 (1H, m), 2,59-2,67 (1H, m), 2,69-2,84 (3H, m), 3,49 (1H, dd, J=13,3, 6,5 Hz), 3,63-3,82 (2H, m), 3,86-3,97 (1H, m), 4,17-4,24 (1H, m), 4,98-5,06 (1H, m), 5,33 (1H, dd, J=53,1, 20,1 Hz), 5,53 (1H, s), 6,71-6,75 (1H, m), 6,93-6,99 (1H, m), 7,19 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,35 (1H, t, J=7,4 Hz), 7,66 (1H, dd, J=8,4, 2,3 Hz), 8,26 (1H, d, J=2,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 703 [(M+H)⁺].

Anal. calcd. para C₃₄H₃₈Cl₂F₂N₆O₂S·0,25 H₂O: C, 57,66; H, 5,48; N, 11,87; F, 5,36; Cl, 10,01; S, 4,53.

Hallado: C, 57,71; H, 5,40; N, 11,65; F, 4,99; Cl, 9,43; S, 4,43.

Ejemplo 7



(6R)-7-[(4R)-1-[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-prolil]-6-isobutil-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 13 del Ejemplo 1 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 2 usando el compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 13 de referencia en lugar del compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 5 de referencia y luego se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

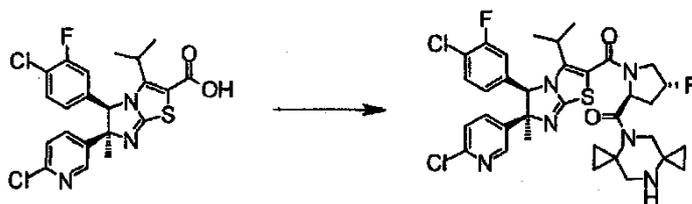
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ: 0,22-0,76 (4H, m), 0,83-1,03 (13H, m), 1,40-1,56 (1H, m), 1,59-1,76 (1H, m), 1,79 (3H, s), 1,81-3,04 (7H, m), 3,06-3,22 (1H, m), 3,44-3,63 (1H, m), 3,64-3,85 (1H, m), 3,92 (1H, dd, J=19,9, 12,8 Hz), 4,92-5,10 (1H, m), 5,22-5,46 (1H, m), 5,51 (1H, s), 6,76 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,95 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,18 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,34 (1H, t, J=8,7 Hz), 7,66 (1H, dd, J=8,3, 2,4 Hz), 8,27 (1H, d, J=2,4 Hz).

EM (ESI) m/z: 731 [(M+H)⁺].

Anal. calcd. para C₃₆H₄₂Cl₂F₂N₆O₂S·0,5 H₂O: C, 58,37; H, 5,85; N, 11,35.

Hallado: C, 58,42; H, 5,77; N, 11,17.

Ejemplo 8



4-[(4R)-1-[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-prolil]-4,9-diazaespiro[2.2.2]decano

El compuesto obtenido en la etapa 13 del Ejemplo 1 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 2 usando el compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 15 de referencia en lugar del compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 5 de referencia y luego se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

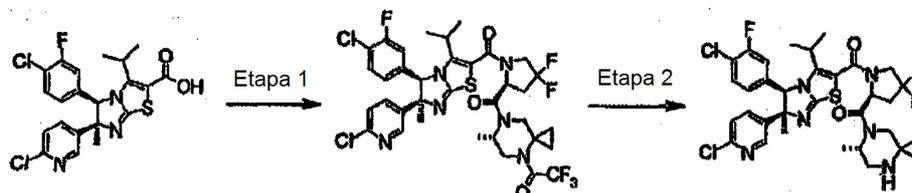
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ: 0,60 (4H, d, J=5,1 Hz), 0,87 (1H, t, J=7,0 Hz), 0,94 (6H, t, J=6,8 Hz), 1,08-1,23 (5H, m), 1,79 (3H, s), 2,13 (1H, dd, J=36,3, 6,2 Hz), 2,59-2,74 (3H, m), 3,58 (2H, dd, J=34,9, 12,9 Hz), 3,79-4,00 (2H, m), 5,21 (1H, s), 5,39 (1H, d, J=53,5 Hz), 5,51 (1H, s), 6,76 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,95 (1H, d, J=9,3 Hz), 7,17 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,34 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,65 (1H, dd, J=8,4, 2,3 Hz), 8,26 (1H, d, J=2,4 Hz).

EM (ESI) m/z: 701 [(M+H)⁺].

Anal. calcd. para $C_{34}H_{36}Cl_2F_2N_6O_2S \cdot 1,75 H_2O$: C, 55,69; H, 5,43; N, 11,46.

Hallado: C, 55,58; H, 5,32; N, 11,01.

Ejemplo 9



- 5 Etapa 1: (6S)-7-(1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4,4-difluoro-L-prolil]-6-metil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 13 del Ejemplo 1 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 2 usando el compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 16 de referencia en lugar del compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 5 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

- 10 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C) δ : 0,73 (2H, s a), 0,90-0,95 (6H, m), 1,12 (3H, s a), 1,25-1,31 (1H, m), 1,48-1,50 (1H, m), 1,77 (3H, s), 2,31-2,45 (2H, m), 2,58-2,65 (1H, m), 2,91-2,96 (2H, m), 3,38-3,58 (3H, m), 3,93-4,19 (2H, m), 4,65 (1H, s a), 5,10 (1H, a), 5,50 (1H, s), 6,77 (1H, d, J=7,5 Hz), 6,96 (1H, d, J=10,0 Hz), 7,17 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,32 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,64 (1H, dd, J=8,2, 2,2 Hz), 8,25 (1H, d, J=2,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 803 [(M+H) $^+$].

- 15 Etapa 2: (6S)-7-(1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4,4-difluoro-L-prolil]-6-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

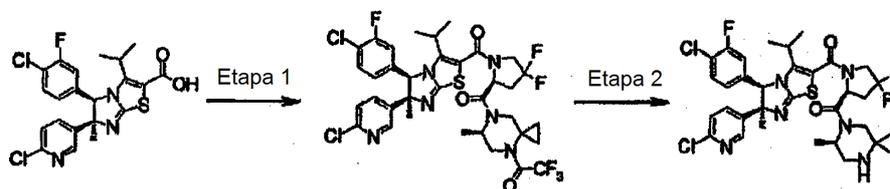
- 20 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C) δ : 0,39 (2H, t, J=7,7 Hz), 0,57 (2H, t, J=7,7 Hz), 0,92 (6H, t, J=7,6 Hz), 1,18-1,29 (5H, m), 1,77 (3H, s), 2,28-2,41 (1H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 3,39 (3H, a), 3,90-4,01 (1H, m), 4,09 (1H, t, J=12,5 Hz), 4,28 (1H, a), 5,10 (1H, a), 5,50 (1H, s), 6,76 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,96 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,16 (1H, dd, J=8,3, 0,5 Hz), 7,32 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,64 (1H, dd, J=8,3, 2,5 Hz), 8,24 (1H, d, J=2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 707 [(M+H) $^+$].

Anal. calcd. para $C_{33}H_{35}Cl_2F_3N_6O_2S \cdot 0,5 H_2O$: C, 55,31; H, 5,06; N, 11,73.

- 25 Hallado: C, 55,69; H, 5,28; N, 11,52.

Ejemplo 10



- Etapa 1: (6R)-7-(1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4,4-difluoro-L-prolil]-6-metil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

- 30 El compuesto obtenido en la etapa 13 del Ejemplo 1 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 2 usando el compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 17 de referencia en lugar del compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 5 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

EM (ESI) m/z: 803 [(M+H) $^+$].

- 35 Etapa 2: (6R)-7-(1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4,4-difluoro-L-prolil]-6-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 1

dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

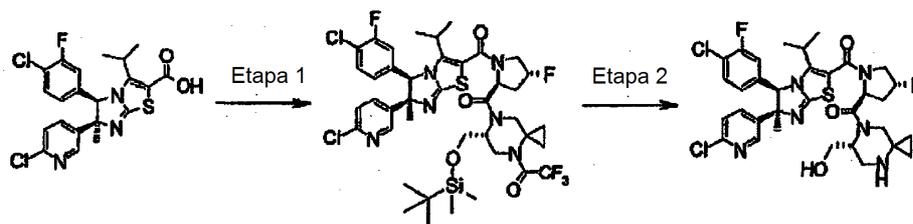
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ: 0,38 (1H, a), 0,58 (3H, a), 0,93 (6H, t, J=7,3 Hz), 1,23-1,28 (3H, m), 1,78 (3H, s), 2,32 (1H, a), 2,46-2,50 (2H, m), 2,66-2,72 (2H, m), 2,93-3,01 (3H, m), 3,94-4,12 (2H, m), 5,13 (1H, dd, J=9,6, 5,1 Hz), 5,51 (1H, s), 6,76 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,95 (1H, d, J=9,8 Hz), 7,16 (1H, dd, J=8,0, 0,5 Hz), 7,32 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,64 (1H, dd, J=8,3, 2,5 Hz), 8,24 (1H, d, J=2,5 Hz).

EM (ESI) m/z: 707 [(M+H)⁺].

Anal. calcd. para C₃₃H₃₅Cl₂F₃N₆O₂S·0,5 H₂O: C, 55,31; H, 5,06; N, 11,73.

Hallado: C, 55,49; H, 5,18; N, 11,47.

Ejemplo 11



Etapa 1: (6R)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-proliil]-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 13 del Ejemplo 1 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 2 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 19 de referencia en lugar del compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 5 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: -0,01 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,63-0,76 (2H, m), 0,83 (9H, s), 0,88 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,92 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,23-1,30 (1H, m), 1,38-1,47 (1H, m), 1,74 (3H, s), 2,07-2,29 (2H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 3,47-3,96 (7H, m), 4,10-4,22 (1H, m), 4,41-4,53 (1H, m), 4,92-5,04 (1H, m), 5,37 (1H, d, J=53,0 Hz), 5,49 (1H, s), 6,70-6,74 (1H, m), 6,89-6,95 (1H, m), 7,14 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,31 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,62 (1H, dd, J=8,3, 2,4 Hz), 8,23 (1H, d, J=2,4 Hz).

EM (ESI) m/z: 915 [(M+1)⁺].

Etapa 2: ((6R)-7-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-proliil]-4,7-diazaespiro[2.5]oct-6-il]metanol

Se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (disolución de tetrahidrofurano 1 M) (0,42 ml, 0,42 mmoles) a una disolución de tetrahidrofurano (4 ml) del compuesto (255 mg, 0,28 mmoles) obtenido en la etapa 1 anterior y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se concentró a presión reducida, entonces el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice [cloroformo:metanol = 40:1 (v/v)] dando el compuesto del título (102 mg, 52 %) como un sólido incoloro.

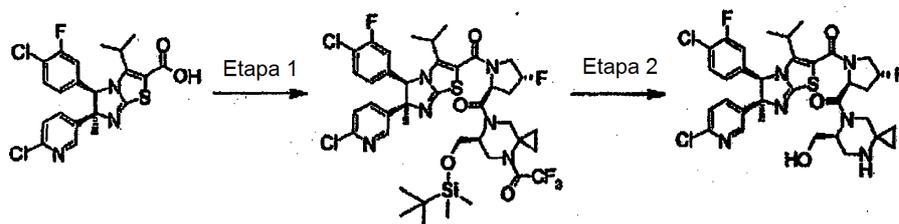
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,33-0,41 (2H, m), 0,51-0,59 (2H, m), 0,92 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,95 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,78 (3H, s), 2,11-2,31 (2H, m), 2,56-2,64 (1H, m), 3,50-3,97 (6H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 4,47-4,64 (1H, m), 4,83-4,94 (1H, m), 5,08-5,19 (1H, m), 5,37 (1H, d, J=53,2 Hz), 5,51 (1H, s), 6,72-6,78 (1H, m), 6,93-7,00 (1H, m), 7,18 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,35 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,66 (1H, dq, J=8,4, 1,2 Hz), 8,27 (1H, d, J=2,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 705 [(M+H)⁺].

Anal. calcd. para C₃₃H₃₆Cl₂F₂N₆O₃S·0,5 H₂O: C, 55,46; H, 5,22; N, 11,60; F, 5,32; Cl, 9,92; S, 4,49.

Hallado: C, 55,42; H, 5,24; N, 11,73; F, 5,28; Cl, 9,77; S, 4,43.

Ejemplo 12



Etapa 1: (6S)-6-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-7-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-proliil]-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

5

El compuesto obtenido en la etapa 13 del Ejemplo 1 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 2 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 20 de referencia en lugar del compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 5 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,00 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,67-0,75 (1H, m), 0,82-0,88 (1H, m), 0,84 (9H, s), 0,87-0,94 (6H, m), 1,26-1,36 (1H, m), 1,39-1,47 (1H, m), 1,74 (3H, s), 1,90-2,10 (2H, m), 2,56-2,65 (1H, m), 3,40-3,95 (7H, m), 4,16-4,29 (1H, m), 4,44-4,56 (1H, m), 4,99-5,12 (1H, m), 5,32 (1H, d, J=54,2 Hz), 5,48 (1H, s), 6,69-6,74 (1H, m), 6,88-6,93 (1H, m), 7,14 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,30 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,62 (1H, dd, J=8,3, 2,7 Hz), 8,23 (1H, d, J=2,2 Hz).

10

EM (ESI) m/z: 915 [(M+H)⁺].

Etapa 2: ((6S)-7-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-proliil]-4,7-diazaespiro[2.5]oct-6-il]metanol

15

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 11 dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,25-0,40 (2H, m), 0,48-0,66 (2H, m), 0,93 (3H, d, J=7,8 Hz), 0,94 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,78 (3H, s), 1,97-2,15 (2H, m), 2,64-2,69 (1H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 3,45-3,53 (1H, m), 3,65-3,97 (4H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,41-4,51 (1H, m), 5,06 (1H, t, J=8,1 Hz), 5,34 (1H, d, J=57,1 Hz), 5,51 (1H, s), 6,71-6,77 (1H, m), 6,91-6,98 (1H, m), 7,18 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,34 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,66 (1H, dd, J=8,3, 2,4 Hz), 8,26 (1H, d, J=2,4 Hz).

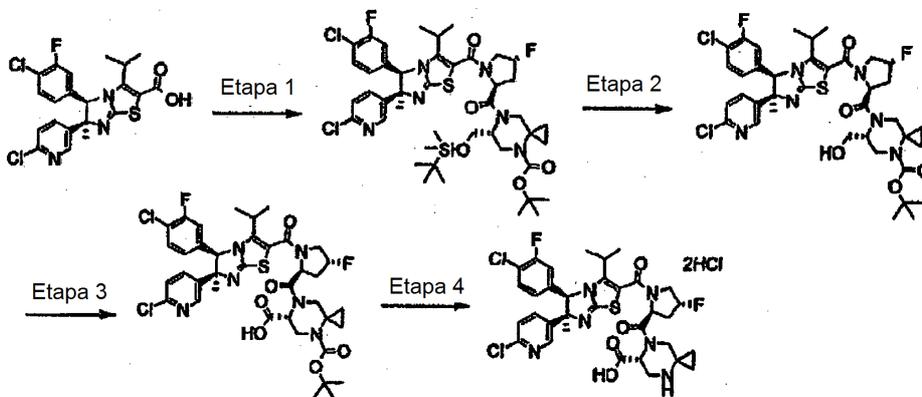
20

EM (ESI) m/z: 705 [(M+H)⁺].

Anal. calcd. para C₃₃H₃₆Cl₂F₂N₆O₃S·0,75 H₂O: C, 55,11; H, 5,25; N, 11,60; F, 5,28; Cl, 9,86; S, 4,46.

25 Hallado: C, 55,00; H, 5,14; N, 11,62; F, 5,27; Cl, 9,75; S, 4,45.

Ejemplo 13



Etapa 1: (6R)-6-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-7-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-proliil]-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carboxilato de terc-butilo

30

El compuesto obtenido en la etapa 13 del Ejemplo 1 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la

etapa 1 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 22 de referencia en lugar del compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 3 de referencia dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,05 (6H, s), 0,46-0,54 (2H, m), 0,88 (9H, s), 0,92 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,95 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,03-1,10 (1H, m), 1,28-1,35 (1H, m), 1,42 (9H, s), 1,78 (3H, s), 2,17-2,36 (2H, m), 2,57-2,63 (1H, m), 3,14-3,26 (2H, m), 3,48-3,77 (2H, m), 3,84-3,99 (4H, m), 4,37-4,48 (1H, m), 4,99-5,13 (1H, m), 5,39 (1H, d, J=52,5 Hz), 5,52 (1H, s), 6,74-6,78 (1H, m), 6,93-6,99 (1H, m), 7,17 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,34 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,66 (1H, dd, J=8,3, 2,4 Hz), 8,26 (1H, d, J=2,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 920 (M+1)⁺.

Etapa 2: (6R)-7-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoxo-L-prolil]-6-(hidroximetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carboxilato de terc-butilo

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 11 dando el compuesto del título como un sólido marrón claro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,43-0,53 (2H, m), 0,92 (3H, d, J=5,1 Hz), 0,96 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,01-1,08 (1H, m), 1,29-1,34 (1H, m), 1,42 (9H, s), 1,78 (3H, s), 2,17-2,31 (2H, m), 2,56-2,61 (1H, m), 3,17-3,24 (1H, m), 3,46-3,54 (2H, m), 3,56-3,62 (1H, m), 3,70-3,77 (1H, m), 3,84-4,01 (2H, m), 4,32-4,36 (1H, m), 4,64-4,70 (1H, m), 5,09-5,15 (1H, m), 5,38 (1H, d, J=51,3 Hz), 5,51 (1H, s), 6,72-6,79 (1H, m), 6,93-6,99 (1H, m), 7,18 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,31-7,38 (1H, m), 7,62-7,68 (1H, m), 8,24-8,29 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 805 [(M+1)⁺.

Etapa 3: ácido (6R)-4-(terc-butoxicarbonil)-7-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-prolil]-4,7-diazaespiro[2.5]octano-6-carboxílico

El compuesto (100 mg, 0,12 mmoles) obtenido en la etapa 2 anterior se disolvió en un disolvente mixto de acetonitrilo (1,5 ml) y agua (1,5 ml), se añadieron diacetato de yodobenceno (88 mg, 0,26 mmoles) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (20 mg, 0,12 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió disolución acuosa de tiosulfato de sodio (4 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice [cloroformo:metanol = 40:1 → 10:1 (v/v)] dando el compuesto del título (58 mg, 59 %) como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,49-0,61 (2H, m), 0,92 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,95 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,07-1,16 (1H, m), 1,27-1,34 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,78 (3H, s), 2,07-2,20 (2H, m), 2,59-2,65 (1H, m), 3,16-3,22 (1H, m), 3,33-3,41 (1H, m), 3,74 (1H, dd, J=36,4, 11,0 Hz), 3,87-4,04 (2H, m), 4,35-4,48 (1H, m), 4,67-4,74 (1H, m), 5,03-5,10 (1H, m), 5,35 (1H, d, J=53,0 Hz), 5,51 (1H, s), 6,74-6,78 (1H, m), 6,93-6,99 (1H, m), 7,18 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,35 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,66 (1H, dd, J=8,4, 2,6 Hz), 8,26 (1H, d, J=2,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 819 [(M+1)⁺.

Etapa 4: diclorhidrato de ácido (6R)-7-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-prolil]-4,7-diazaespiro[2.5]octano-6-carboxílico

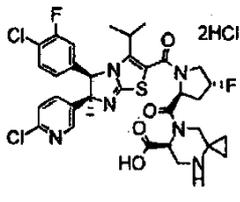
El compuesto obtenido en la etapa 3 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 3 de referencia dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,85-0,90 (1H, m), 0,92 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,98-1,02 (1H, m), 1,03 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,10-1,19 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,17-2,23 (1H, m), 2,26-2,33 (1H, m), 2,61-2,68 (1H, m), 3,29-3,35 (2H, m), 3,68-3,74 (1H, m), 3,77-3,86 (1H, m), 4,02 (1H, dd, J=19,8, 13,4 Hz), 5,17-5,31 (2H, m), 5,42 (1H, d, J=53,5 Hz), 5,52-5,56 (1H, m), 5,93 (1H, s), 6,83-6,90 (1H, m), 7,11-7,17 (1H, m), 7,27 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,40 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,68 (1H, dd, J=8,4, 2,6 Hz), 8,29 (1H, d, J=2,2 Hz).

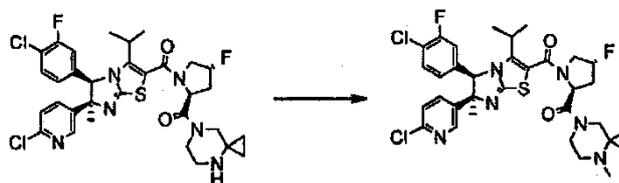
EM (ESI) m/z: 719 [(M+1)⁺.

El compuesto obtenido en la etapa 13 del Ejemplo 1 de referencia y el compuesto obtenido en el Ejemplo 23 de referencia se hicieron reaccionar de la misma forma que en el Ejemplo 13 anterior dando el compuesto en la siguiente tabla.

[Tabla 13]

Ejemplo 14		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,92 (3H, d, J=6,1 Hz), 0,98-1,03 (2H, m), 1,04 (3H, d, J=6,1 Hz), 1,16-1,23 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,05-2,10 (1H, m), 2,13-2,22 (1H, m), 2,63-2,72 (1H, m), 3,27-3,35 (1H, m), 3,64-3,80 (4H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 5,25-5,31 (2H, m), 5,39 (1H, d, J=53,2 Hz), 6,04 (1H, s), 6,87-6,93 (1H, m), 7,14-7,21 (1H, m), 7,28 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,40 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,69 (1H, dd, J=8,5, 2,7 Hz), 8,30 (1H, d, J=2,2 Hz).</p> <p>EM (ESI) m/z: 719[(M+1)]⁺.</p>
------------	---	---

Ejemplo 15



- 5 7-[(4R)-1-[(5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il]carbonil]-4-fluoro-L-prolil]-4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano

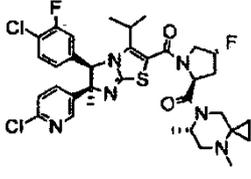
Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (267 mg, 1,26 mmoles) a una disolución de 1,4-dioxano (10 ml) del compuesto (340 mg, 0,503 mmoles) obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 1 y disolución acuosa al 37 % de paraformaldehído (0,41 ml, 5,05 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 17 horas. Se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice [cloroformo:metanol = 50:1 (v/v)] dando el compuesto del título (309 mg, 89 %) como un sólido incoloro.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,43-0,48 (2H, m), 0,56-0,62 (2H, m), 0,93 (6H, d, J=7,1 Hz), 1,77 (3H, s), 2,03-2,18 (1H, m), 3,30 (3H, s), 2,60-2,67 (2H, m), 2,73-2,78 (2H, m), 3,34 (2H, s a), 3,54 (2H, s a), 3,68-3,78 (1H, m), 3,80-3,95 (1H, m), 5,04 (1H, t, J=7,8 Hz), 5,34 (1H, d, J=53,0 Hz), 5,50 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,93 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,16 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,33 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,64 (1H, dd, J=8,3, 2,3 Hz), 8,25 (1H, d, J=2,3 Hz).

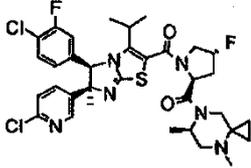
EM (ESI) m/z: 689 [(M+1)]⁺.

- 20 El compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 2 o el compuesto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 3 se hizo reaccionar de la misma forma que en el Ejemplo 15 anterior dando los compuestos en la siguiente tabla.

[Tabla 14]

Ejemplo 16		<p>RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,20-0,25 (1H, m), 0,46-0,51 (1H, m), 0,61-0,65 (1H, m), 0,84-0,90 (1H, m), 0,91 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,94 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,25-1,28 (3H, m), 1,77 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,10-2,21 (1H, m), 2,50-2,64 (4H, m), 3,18-3,26 (1H, m), 3,53-3,60 (1H, m), 3,68-3,78 (1H, m), 3,80-3,95 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, m), 4,98 (1H, t, J=7,8 Hz), 5,34 (1H, d, J=53 Hz), 5,49 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,93 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,16 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,33 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,64 (1H, dd, J=8,3, 2,4 Hz), 8,25 (1H, d, J=2,4 Hz).</p> <p>EM (ESI) m/z: 703[(M+1)]⁺.</p>
------------	---	---

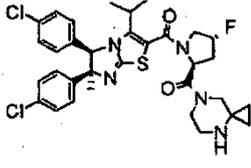
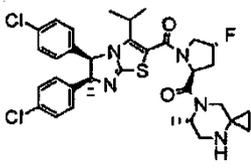
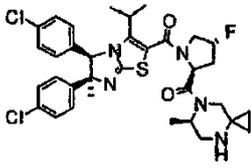
(continuación)

Ejemplo 17		<p>RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,30 (1H, a), 0,45-0,50 (1H, m), 0,60-0,64 (1H, m), 0,85-0,90 (1H, m), 0,92 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,93 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,25-1,35 (3H, m), 1,77 (3H, s), 1,92-2,07 (1H, m), 2,09 (3H, s), 2,62-2,68 (4H, m), 3,22-3,34 (1H, m), 3,43-3,51 (1H, m), 3,67-3,79 (1H, m), 3,86-3,95 (1H, m), 4,27-4,35 (1H, m), 5,00 (1H, t, J=7,8 Hz), 5,34 (1H, d, J=53 Hz), 5,49 (1H, s), 6,74 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,92 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,16 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,33 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,64 (1H, dd, J=8,3, 2,5 Hz), 8,25 (1H, d, J=2,5 Hz).</p> <p>EM (ESI) m/z: 703[(M+1)]⁺.</p>
------------	---	--

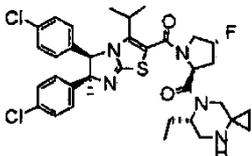
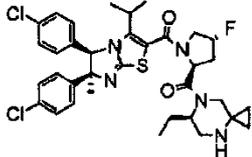
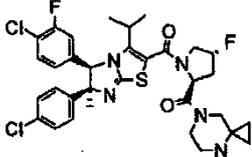
Los siguientes compuestos se sintetizaron según las descripciones de los procedimientos de producción generales y Ejemplos 1 a 12.

5

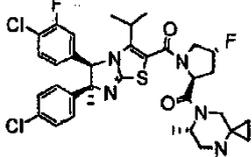
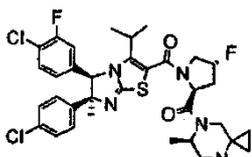
[Tabla 15]

Ejemplo 18		<p>RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,43-0,49 (4H, m), 0,88 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,91 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,73 (3H, s), 2,01-2,31 (1H, m), 2,55-2,66 (2H, m), 2,71-2,76 (2H, m), 3,31-3,36 (2H, m), 3,43-3,47 (2H, m), 3,67-3,80 (1H, m), 3,85-3,93 (1H, m), 5,03 (1H, t, J=7,8 Hz), 5,32 (1H, d, J=53 Hz), 5,39 (1H, s), 6,89 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,03-7,07 (2H, m), 7,11 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,22-7,25 (2H, m).</p> <p>EM (ESI) m/z: 656[(M+1)]⁺.</p>
Ejemplo 19		<p>RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,35-0,39 (2H, m), 0,54-0,59 (2H, m), 0,86 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,92 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,20 (3H, d a, J=6,1 Hz), 1,73 (3H, s), 2,05-2,21 (1H, m), 2,51-2,65 (3H, m), 2,88-2,91 (1H, m), 3,23 (1H, a), 3,45 (1H, a), 3,67-3,71 (1H, m), 3,76-3,93 (1H, m), 4,31 (1H, a), 4,96 (1H, a), 5,34 (1H, d, J=53 Hz), 5,38 (1H s), 6,89 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,04-7,07 (2H, m), 7,11 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,22-7,25 (2H, m).</p> <p>EM (ESI) m/z: 670[(M+1)]⁺.</p>
Ejemplo 20		<p>RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,35 (1H, a), 0,56 (2H, a), 0,86 (1H, a), 0,88 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,90 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,25 (3H, s a), 1,73 (3H, s), 2,01 (1H, a), 2,57-2,69 (3H, m), 2,87-2,92 (1H, m), 3,35 (2H, a), 3,66-3,78 (1H, m), 3,85-3,93 (1H, m), 4,52 (1H, a), 5,00 (1H, t, J=8,1 Hz), 5,32 (1H, d, J=53 Hz), 5,38 (1H, s), 6,88 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,03-7,07 (2H, m), 7,10 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,22-7,25 (2H, m).</p> <p>EM (ESI) m/z: 670[(M+1)]⁺.</p>

[Tabla 16]

Ejemplo 21		<p>RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,33-0,38 (2H, m), 0,52-0,58 (2H, m), 0,80-0,83 (3H, m), 0,86 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,92 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,66-1,70 (2H, m), 1,73 (3H, s), 2,10-2,24 (1H, m), 2,43-2,65 (3H, m), 2,73-2,78 (1H, m), 3,65 (2H, a), 3,70-3,80 (1H, m), 3,82-3,94 (1H, m), 4,05 (1H, a), 4,98 (1H, a), 5,36 (1H, d, J=53 Hz), 5,38 (1H, s), 6,90 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,04-7,07 (2H, m), 7,11 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,22-7,25 (2H, m).</p> <p>EM (ESI) m/z: 684[(M+1)]⁺.</p>
Ejemplo 22		<p>RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,32-0,36 (1H, m), 0,50-0,57 (3H, m), 0,83-0,86 (3H, m), 0,88 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,91 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,62-1,68 (2H, m), 1,73 (3H, s), 2,09-2,22 (1H, m), 2,59-2,64 (2H, m), 2,81-2,85 (2H, m), 3,10 (1H, a), 3,50 (1H, a), 3,66-3,78 (1H, m), 3,85-3,93 (1H, m), 4,21 (1H, a), 5,02 (1H, t, J=8,0 Hz), 5,36 (1H, d, J=53 Hz), 5,38 (1H, s), 6,89 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,03-7,07 (2H, m), 7,20 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,22-7,25 (2H, m).</p> <p>EM (ESI) m/z: 684 [(M+1)]⁺.</p>
Ejemplo 23		<p>RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,44-0,48 (4H, m), 0,91 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,93 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,74 (3H, s), 2,02-2,34 (1H, m), 2,53-2,66 (2H, m), 2,72-2,76 (2H, m), 3,32-3,37 (2H, m), 3,42-3,48 (2H, m), 3,67-3,80 (1H, m), 3,86-3,93 (1H, m), 5,03 (1H, t, J=7,8 Hz), 5,33 (1H, d, J=53 Hz), 5,43 (1H, s), 6,71 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,88 (1H, d, J=10,0 Hz), 7,07-7,10 (2H, m), 7,24-7,29 (3H, m).</p> <p>EM (ESI) m/z: 674 [(M+1)]⁺.</p>

[Tabla 17]

Ejemplo 24		<p>RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,33-0,38 (2H, m), 0,54-0,58 (2H, m), 0,89 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,93 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,19 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,73 (3H, s), 2,07-2,19 (1H, m), 2,54-2,64 (3H, m), 2,87-2,91 (1H, m), 3,19 (1H, a), 3,44 (1H, a), 3,67-3,70 (1H, m), 3,76-3,93 (1H, m), 4,31 (1H, a), 4,95 (1H, a), 5,35 (1H, d, J=53,6 Hz), 5,44 (1H, s), 6,71 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,88 (1H, d, J=9,1 Hz), 7,07-7,10 (2H, m), 7,25-7,30 (3H, m).</p> <p>EM (ESI) m/z: 688[(M+1)]⁺.</p>
Ejemplo 25		<p>RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,35 (1H, a), 0,55 (2H, a), 0,88 (1H, a), 0,91 (3H, d, J=6,9 Hz), 0,92 (3H, d, J=6,9 Hz), 1,20 (3H, s), 1,73 (3H, s), 1,98 (1H, a), 2,59-2,68 (3H, m), 2,87-2,91 (1H, m), 3,41 (2H, a), 3,68-3,78 (1H, m), 3,85-3,93 (1H, m), 4,50 (1H, a), 5,00 (1H, t, J=8,2 Hz), 5,33 (1H, d, J=53 Hz), 5,38 (1H, s), 6,71 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,88 (1H, d, J=10,0 Hz), 7,08-7,11 (2H, m), 7,24-7,29 (3H, m).</p> <p>EM (ESI) m/z: 688[(M+1)]⁺.</p>

(continuación)

Ejemplo 26		<p>RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,44-0,48 (4H, m), 0,90 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,91 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,76 (3H, s), 2,01-2,36 (1H, m), 2,53-2,66 (2H, m), 2,72-2,76 (2H, m), 3,28-3,37 (2H, m), 3,44-3,48 (2H, m), 3,67-3,79 (1H, m), 3,86-3,94 (1H, m), 5,04 (1H, t, J=7,8 Hz), 5,33 (1H, d, J=53 Hz), 5,46 (1H, s), 6,92 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,11-7,18 (3H, m), 7,62 (1H, dd, J=8,3, 2,4 Hz), 8,23 (1H, d, J=2,4 Hz).</p> <p>EM (ESI) m/z: 657[(M+1)]⁺.</p>
------------	--	--

[Tabla 18]

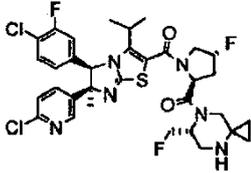
Ejemplo 27		<p>RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,36-0,38 (2H, m), 0,54-0,58 (2H, m), 0,89 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,92 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,20 (3H, d, a, J=5,8 Hz), 1,76 (3H, s), 2,05-2,21 (1H, m), 2,50-2,65 (3H, m), 2,88-2,91 (H, m), 3,24 (1H, a), 3,44 (1H, a), 3,67-3,71 (1H, m), 3,76-3,94 (1H, m), 4,31 (1H, a), 4,97 (1H, a), 5,34 (1H, d, J=53 Hz), 5,45 (1H, s), 6,92 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,11-7,17 (3H, m), 7,62 (1H, dd, J=8,3, 2,7 Hz), 8,22 (1H, d, J=2,7 Hz).</p> <p>EM (ESI) m/z: 671 [(M+1)]⁺.</p>
Ejemplo 28		<p>RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,36 (1H, a), 0,56 (2H, a), 0,85 (1H, a), 0,90 (6H, d, J = 7,1 Hz), 1,25 (3H, s a), 1,76 (3H, s), 2,17 (1H, a), 2,60-2,69 (3H, m), 2,88-2,92 (1H, m), 3,39 (2H, a), 3,66-3,78 (1H, m), 3,86-3,94 (1H, m), 4,45 (1H, a), 5,00 (1H, t, J=8,3 Hz), 5,33 (1H, d, J=54 Hz), 5,45 (1H, s), 6,91 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,11-7,17 (3H, m), 7,61 (1H, dd, J=8,4, 2,7 Hz), 8,23 (1H, d, J=2,7 Hz).</p> <p>EM (ESI) m/z: 671 [(M+1)]⁺.</p>
Ejemplo 29		<p>RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,34-0,38 (2H, m), 0,52-0,57 (2H, m), 0,81-0,83 (3H, m), 0,88 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,91 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,68-1,72 (2H, m), 1,76 (3H, s), 2,12-2,27 (1H, m), 2,50-2,65 (3H, m), 2,73-2,76 (1H, m), 3,69 (2H, a), 3,70-3,80 (1H, m), 3,82-3,95 (1H, m), 4,12 (1H, a), 4,97 (1H, a), 5,36 (1H, d, J=54 Hz), 5,45 (1H, s), 6,92 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,11-7,18 (3H, m), 7,62 (1H, dd, J=8,3, 2,2 Hz), 8,23 (1H, d, J=2,2 Hz).</p> <p>EM (ESI) m/z: 685 [(M+1)]⁺.</p>

5

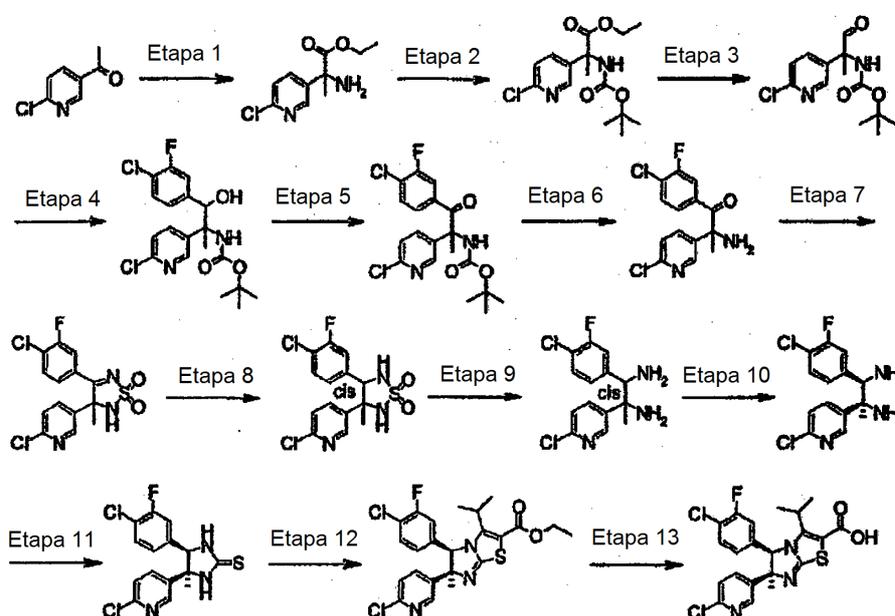
[Tabla 19]

Ejemplo 30		<p>RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,33-0,37 (1H, m), 0,51-0,57 (3H, m), 0,82-0,87 (3H, m), 0,90 (6H, d, J=7,1 Hz), 1,68-1,72 (2H, m), 1,76 (3H, s), 1,99-2,13 (1H, m), 2,60-2,65 (2H, m), 2,81-2,94 (2H, m), 3,11 (1H, a), 3,49 (1H, a), 3,66-3,78 (1H, m), 3,86-3,95 (1H, m), 4,21 (1H, a), 5,02 (1H, t, J=8,0 Hz), 5,36 (1H, d, J=55 Hz), 5,45 (1H, s), 6,92 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,11-7,17 (3H, m), 7,61 (1H, dd, J=8,0, 2,4 Hz), 8,22 (1H, d, J=2,4 Hz).</p> <p>EM (ESI) m/z: 685[(M+1)]⁺.</p>
------------	--	---

(continuación)

Ejemplo 31		<p>RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,55 (4H, s a), 0,92 (3H, d, J=7,2 Hz), 0,94 (3H, d, J=7,2 Hz), 1,77 (3H, s), 2,10-2,30 (2H, m), 2,53-2,66 (2H, m), 2,86-2,94 (1H, m), 3,05-3,20 (1H, m), 3,39 (1H, a), 3,51-3,54 (1H, m), 3,76-3,98 (3H, m), 4,97 (1H, a), 5,04 (1H, t, J=7,8 Hz), 5,37 (1H, d, J=54 Hz), 5,48 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,14 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,31 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,63 (1H, dd, J=8,3, 2,5 Hz), 8,24 (1H, d, J=2,5 Hz).</p> <p>EM (EST) m/z: 707 [(M+1)]⁺.</p>
------------	---	--

Ejemplo 1 de referencia



5 Etapa 1: 2-(6-cloropiridin-3-il)propanoato de etilo

Se añadió una disolución de metanol (200 ml) de cloruro de amonio (6,88 g, 129 mmoles) y 1-(6-cloropiridin-3-il)etanol (10,0 g, 64,3 mmoles) a una disolución concentrada acuosa de amoníaco (100 ml) de cianuro de potasio (10,7 g, 161 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se devolvió a temperatura ambiente mientras que se agitaba durante 3 días. La disolución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a extracción con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (100 ml) al residuo obtenido bajo enfriamiento con hielo y entonces la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y entonces se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (10 ml) a una disolución de etanol (100 ml) del residuo obtenido bajo enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas, entonces la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con diclorometano y luego se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) dando el compuesto del título (7,24 g, 49 %) como un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,70 (3H, s), 1,98 (2H, s a), 4,19 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,30 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,85 (1H, dd, J=8,3, 2,4 Hz), 8,56 (1H, d, J=2,4 Hz).

Etapa 2: 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-(6-cloropiridin-3-il)propanoato de etilo

Se añadieron trietilamina (1,22 ml, 8,75 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,12 ml, 4,81 mmoles) a una disolución de tetrahidrofurano (20 ml) del compuesto (1,00 g, 4,37 mmoles) obtenido en la etapa 1 anterior y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Adicionalmente se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,51 ml, 2,19 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y

entonces el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa al 10 % de ácido cítrico y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 2:18 (v/v)] dando el compuesto del título (1,20 g, 84 %) como un aceite amarillo pálido.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,38 (9H, s a), 1,99 (3H, s), 4,08-4,26 (2H, m), 7,30 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,74 (1H, dd, J=8,5, 2,7 Hz), 8,47 (1H, d, J=2,7 Hz)

Etapa 3: [1-(6-cloropiridin-3-il)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

- 10 Se añadió gota a gota una disolución de tetrahidrofurano (100 ml) del compuesto (5,70 g, 17,3 mmoles) obtenido en la etapa 2 anterior a una suspensión en tetrahidrofurano (20 ml) de hidruro de litio y aluminio (1,43 g, 34,7 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N (6 ml) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo y la materia insoluble precipitada se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en sulfóxido de dimetilo (100 ml). Se añadieron trietilamina (60 ml) y un complejo de trióxido de azufre-piridina (5,52 g, 34,7 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, entonces el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 2:1 (v/v)] dando el compuesto del título (2,77 g, 56 %) como un aceite amarillo pálido.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (9H, s), 1,79 (3H, s), 5,73 (1H, s a), 7,36 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,69 (1H, dd, J=8,5, 2,7 Hz), 8,42 (1H, s), 9,34 (1H, s).

Etapa 4: [2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

- 25 Una disolución de tetrahidrofurano (20 ml) del compuesto (6,47 g, 22,7 mmoles) obtenido en la etapa 3 anterior se añadió gota a gota a bromuro de 4-cloro-3-fluorofenilmagnesio (disolución 0,5 M de tetrahidrofurano) (100 ml, 50,0 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio saturado a la mezcla de reacción para terminar la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió un disolvente mixto de n-hexano/acetato de etilo al residuo obtenido y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del título (7,92 g, 84 %) como un sólido blanco.

- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s a), 1,56 (3H, s a), 5,08 (2H, s a), 6,86 (1H, s a), 7,09 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,31-7,35 (2H, m), 7,68 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,44 (1H, s). EM (API) m/z: 415 [(M+1)⁺].

Etapa 5: [2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(6-cloropiridin-3-il)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

- 35 Se añadió anhídrido acético (2,3 ml, 24,7 mmoles) a una disolución de sulfóxido de dimetilo (8 ml) del compuesto (1,14 g, 2,75 mmoles) obtenido en la etapa 4 anterior bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se devolvió gradualmente a temperatura ambiente mientras que se agitaba durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa al 6 % de perclorato de sodio, disolución acuosa al 10 % de tiosulfato de sodio y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 4:1 (v/v)] dando el compuesto del título (1,10 g, 97 %) como un sólido amarillo pálido.

- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,31 (9H, s), 2,03 (3H, s), 6,28 (1H, s a), 7,26-7,37 (3H, m), 7,49 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,71 (1H, d, J=6,3 Hz), 8,45 (1H, s).

Etapa 6: 2-amino-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(6-cloropiridin-3-il)propan-1-ona

- 45 Se añadió una disolución de dioxano (1 ml) del compuesto (1,23 g, 2,55 mmoles) obtenido en la etapa 5 anterior a una disolución de ácido clorhídrico 4 N/dioxano (5 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se calentó gradualmente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con un disolvente mixto de n-hexano/acetato de etilo y entonces la fase acuosa se alcalinizó mediante la adición de disolución acuosa al 15 % de hidróxido sódico, seguido de extracción con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, entonces el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 1:1 (v/v)] dando el compuesto del título (0,75 g, 95 %) como un sólido amarillo pálido.

- 50 EM (API) m/z: 313 [(M+1)⁺].

Etapa 7: 2-cloro-5-[4-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2,5-tiadiazol-3-il]piridina

Se añadieron un tamiz molecular 4A (4,5 g), sulfamida (2,75 g, 28,6 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,45 g, 9,52 mmoles) a una disolución de dioxano (60 ml) del compuesto (2,99 g, 9,55 mmoles) obtenido en la etapa 6 anterior y la mezcla resultante se agitó con calentamiento a 95 °C durante 18 horas. Adicionalmente se añadió sulfamida (2,75 g, 28,6 mmoles) y la mezcla resultante se agitó con calentamiento durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y entonces el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa al 10 % de ácido cítrico y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se añadió un disolvente mixto de éter diisopropílico/acetato de etilo al residuo obtenido y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del título (2,86 g, 80 %) como un sólido incoloro.

5
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,25 (3H, s), 7,29-7,47 (3H, m), 7,59 (1H, dd, J=9,5, 2,0 Hz), 7,68 (1H, dd, J=8,5, 2,9 Hz), 8,53 (1H, d, J=2,9 Hz).

Etapa 8: 2-cloro-5-[(3R*,4S*)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-metil-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-3-il]piridina

Se añadió gradualmente borohidruro de sodio (1,00 g, 26,4 mmoles) a una disolución de etanol (63 ml) del compuesto (7,13 g, 19,1 mmoles) obtenido en la etapa 7 anterior bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y entonces el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 1:2 (v/v)] dando el compuesto del título (4,36 g, 59 %) como un sólido amarillo pálido.

15
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,85 (3H, s), 3,23-3,32 (4H, m), 4,92 (1H, d, J=5,6 Hz), 6,74-6,76 (1H, m), 6,80-6,83 (1H, m), 7,23-7,26 (2H, m), 7,55-7,60 (1H, m), 7,94-7,95 (1H, m).

Etapa 9: (1R*,2S*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(6-cloropiridin-3-il)propano-1,2-diamina

Se añadió etilendiamina (7,40 ml, 111 mmoles) a una disolución de dioxano (80 ml) del compuesto (4,15 g, 11,0 mmoles) obtenido en la etapa 8 anterior y la mezcla resultante se agitó con calentamiento a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con cloroformo, se lavó con disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 93:7 (v/v)] dando el compuesto del título (3,35 g, 97 %) como un aceite amarillo pálido.

25
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,54 (3H, s), 1,58 (4H, s a), 4,08 (1H, s), 6,72 (1H, dd, J=8,3, 2,0 Hz), 6,96 (1H, dd, J=10,3, 2,0 Hz), 7,21 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,23 (1H, dd, J=8,3, 0,7 Hz), 7,59 (1H, dd, J=8,5, 2,7 Hz), 8,36 (1H, dd, J=2,7, 0,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 314 [(M+1)⁺].

Etapa 10: (1R,2S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(6-cloropiridin-3-il)propano-1,2-diamina

Se añadió ácido L-(+)-tartárico (6,3 g, 42,0 mmoles) a una disolución de etanol (200 ml) del compuesto (12,6 g, 40,0 mmoles) obtenido en la etapa 9 anterior y la mezcla resultante se calentó a reflujo a 110 °C durante 30 minutos. Se añadió agua (8 ml), la mezcla resultante se calentó adicionalmente a reflujo durante 10 minutos, entonces se devolvió a temperatura ambiente y se dejó durante la noche y entonces el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se transformó en una disolución alcalina mediante la adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 5 N, seguido de extracción con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre carbonato de potasio y entonces el disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (5,68 g, 45 %) como un sólido incoloro.

35
40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,54 (3H, s), 1,56 (4H, s a), 4,08 (1H, s), 6,72 (1H, dd, J=8,3, 2,0 Hz), 6,96 (1H, dd, J=10,4, 2,1 Hz), 7,20-7,24 (2H, m), 7,59 (1H, dd, J=8,4, 2,6 Hz), 8,36 (1H, dd, J=2,7, 0,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 314 [(M+1)⁺].

[α]_D²⁰=+55,5° (c=1,00, cloroformo, 20 °C).

45 Etapa 11: (4S,5R)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(6-cloropiridin-3-il)-4-metilimidazolidin-2-tiona

Se añadió disulfuro de carbono (0,58 ml, 9,21 mmoles) a una disolución de etanol (30 ml) del compuesto (1,93 g, 6,14 mmoles) obtenido en la etapa 10 anterior a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 20 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

50

[cloroformo:metanol = 40:1 (v/v)] dando el compuesto del título (1,94 g, 89 %) como un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,94 (3H, s), 5,00 (1H, s), 6,67 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,68 (1H, s a), 6,75 (1H, dd, J=9,5, 2,0 Hz), 7,10 (1H, s a), 7,15 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,21 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,31 (1H, dd, J=8,5, 2,7 Hz), 8,01 (1H, d, J=2,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 356 [(M+1)⁺].

- 5 Etapa 12: (5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de etilo

Se añadió 2-cloro-4-metil-3-oxopentanoato de etilo (1,36 g, 7,09 mmoles) a una disolución de etanol (20 ml) del compuesto (1,94 g, 5,45 mmoles) obtenido en la etapa 11 anterior a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente y el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 3:1 (v/v)] dando el compuesto del título (2,06 g, 76 %) como un sólido incoloro.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,90 (3H, d, J=7,3 Hz), 1,04 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,83 (3H, s), 4,26 (2H, q, J=7,2 Hz), 5,10 (1H, s), 6,51-6,62 (2H, m), 7,04 (1H d, J=8,3 Hz), 7,16 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,51-7,55 (1H, m), 8,20-8,22 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 494 [(M+1)⁺].

Etapa 13: ácido (5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxílico

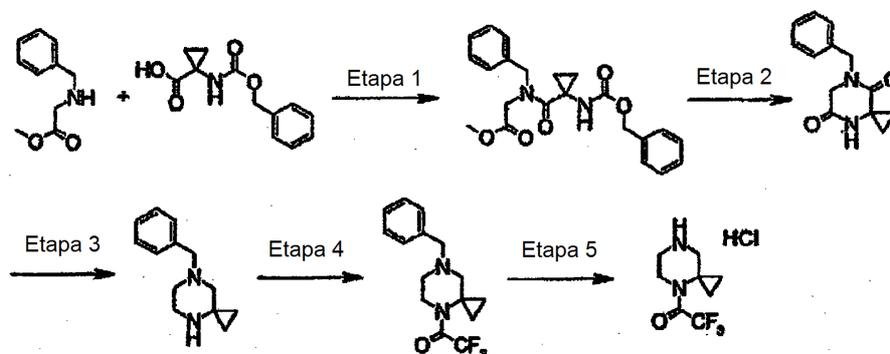
20 Se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N (6 ml) a una disolución de etanol (30 ml) del compuesto (2,06 g, 4,17 mmoles) obtenido en la etapa 12 anterior y la mezcla resultante se agitó con calentamiento a 60 °C durante 16 horas. Después de enfriarse, el disolvente se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con agua y entonces se lavó con éter dietílico. La fase acuosa se transformó en una disolución ácida por la adición gradual de disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N bajo enfriamiento con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió un disolvente mixto de éter dietílico/n-hexano al residuo y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del título (1,51 g, 87 %) como un sólido amarillo pálido.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,79 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,98 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,73 (3H, s), 3,32-3,40 (1H m), 5,71 (1H s), 6,38-6,48 (1H, m), 7,23 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,34-7,46 (2H, m), 7,66 (1H dd, J=8,3, 2,4 Hz), 8,25 (1H, d, J=2,4 Hz).

EM (ESI) m/z: 466 [(M+1)⁺].

[α]_D=+120,5° (c=1,00, metanol, 25 °C).

Ejemplo 2 de referencia



- 35 Etapa 1: N-bencil-N-[(1-[[[(benciloxi)carbonyl]amino]ciclopropil]carbonyl]glicinato de etilo

Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (21,0 g, 110 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (2,70 g, 20 mmoles) a una disolución de diclorometano (235 ml) de ácido 1-[[[(benciloxi)carbonyl]amino]ciclopropanocarboxílico (23,5 g, 100 mmoles) y N-bencilglicinato de etilo (19,3 g, 100 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se concentró a presión reducida y entonces el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución

acuosa de ácido clorhídrico 1 N, disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 2:1 (v/v)] dando el compuesto del título (35,7 g, 87 %) como un sólido incoloro.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,13 (2H, a), 1,22 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,25 (2H, a), 1,66 (2H, s), 3,91 (1H, a), 4,12 (2H, q, J=7,4 Hz), 4,91 (2H, s a), 5,36 (2H, s a), 7,19-7,31 (10H, m).

Etapa 2: 7-bencil-4,7-diazaespiro[2.5]octano-5,8-diona

- 10 Se añadió 5 % de paladio/carbón (3,6 g) a una disolución de etanol (700 ml) del compuesto (35,5 g, 86,5 mmoles) obtenido en la etapa 1 anterior y la mezcla resultante se sometió a reducción catalítica durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración a través de Celite, entonces el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [acetato de etilo:n-hexano = 1:1 (v/v)] dando el compuesto del título (20 g, 100 %) como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,93-1,00 (2H, m), 1,55-1,59 (2H, m), 3,91 (2H, s), 4,60 (2H, s), 7,25-7,37 (5H, m), 7,86 (1H, s a).

- 15 EM (ESI) m/z: 231 [(M+H)⁺].

Etapa 3: 7-bencil-4,7-diazaespiro[2.5]octano

- 20 Se añadió un complejo de borano-tetrahidrofurano (disolución de tetrahidrofurano 0,93 M) (375 ml, 0,35 moles) a una disolución de tetrahidrofurano (200 ml) del compuesto (20 g, 86,8 mmoles) obtenido en la etapa 2 anterior bajo enfriamiento con hielo y entonces la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 19 horas. Se añadió metanol (130 ml) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo, la mezcla resultante se agitó durante 60 minutos y el disolvente se concentró luego a presión reducida. Se añadieron etanol (450 ml), agua (150 ml) y trietilamina (150 ml) al residuo obtenido, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas y el disolvente se concentró luego a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 10:1 (v/v)] dando el compuesto del título (10,4 g, 59 %) como un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,41-0,44 (2H, m), 0,57-0,60 (2H, m), 1,49 (1H, a), 2,22 (2H, s), 2,45 (2H, s a), 2,97 (2H, t, J=4,9 Hz), 3,50 (2H, s), 7,22-7,32 (5H, m).

Etapa 4: 7-bencil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

- 30 Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (8,50 ml, 61,1 mmoles) a una disolución de diclorometano (200 ml) del compuesto (10,3 g, 50,9 mmoles) obtenido en la etapa 3 anterior y trietilamina (17 ml, 122 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se diluyó con cloroformo, luego se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (15,5 g, 100 %) como un aceite incoloro.

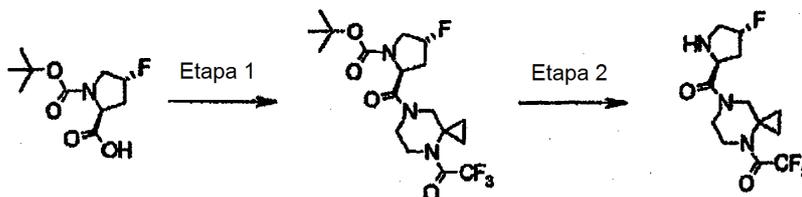
- 35 EM (ESI) m/z: 299 [(M+H)⁺].

Etapa 5: clorhidrato de 4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

- 40 Se añadieron ácido clorhídrico 1 N/etanol (105 ml, 105 mmoles) y 5 % de paladio/carbón (3 g) a una disolución de etanol (250 ml) del compuesto (15,5 g, 51 mmoles) obtenido en la etapa 4 anterior y la mezcla resultante se sometió a reducción catalítica durante 15 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración a través de Celite y entonces el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió un disolvente mixto de etanol/éter dietílico al residuo obtenido y el sólido depositado se recogió por filtración dando el compuesto del título (10,3 g, 83 %) como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ: 1,18 (4H, s), 3,16 (2H, s), 3,25 (2H, t, J=5,1 Hz), 3,89 (2H, s a), 9,71 (2H, a). EM (ESI) m/z: 209 [(M+H)⁺].

- 45

Ejemplo 3 de referencia

Etapa 1: (2S,4R)-4-fluoro-2-[[4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (46 mg, 0,34 mmoles) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (502 mg, 2,61 mmoles) a una disolución de dimetilformamida (8 ml) de (4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoro-L-prolina (400 mg, 1,71 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Posteriormente, se añadieron el compuesto (460 mg, 2,05 mmoles) obtenido en la etapa 5 del Ejemplo 2 de referencia y diisopropiletilamina (0,45 ml, 2,57 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 1:1 (v/v)] dando el compuesto del título (560 mg, 77 %) como un sólido incoloro.

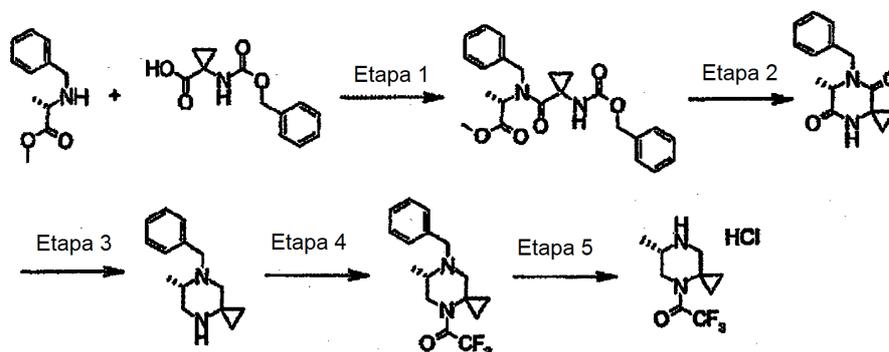
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,98-1,10 (4H, m), 1,37 (9H, s), 1,95-2,09 (1H, m), 2,49-2,54 (1H, m), 3,41-3,54 (3H, m), 3,60-3,75 (5H, m), 4,73-4,80 (1H, m), 5,26 (1H, d, J=53,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 424 [(M+H)⁺].

Etapa 2: 7-[(4R)-4-fluoro-L-prolil]-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una disolución de diclorometano (10 ml) del compuesto (560 mg, 1,32 mmoles) obtenido en la etapa 1 anterior y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de reacción se concentró a presión reducida y entonces se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml), seguido de extracción con cloroformo tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (380 mg, 89 %) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,98-1,11 (4H, m), 2,00-2,07 (1H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 2,68-2,77 (1H, m), 3,04-3,14 (1H, m), 3,51 (2H, s), 3,63-3,78 (4H, m), 4,05-4,13 (1H, m), 5,23 (1H, d, J=53,5 Hz).

EM (ESI) m/z: 324 [(M+H)⁺].

Ejemplo 4 de referencia

Etapa 1: N-bencil-N-[(1-[[[(benciloxi)carbonil]amino]ciclopropil]carbonil]-L-alaninato de metilo

Se añadió N,N'-díciclohexilcarbodiimida (6,0 g, 29,0 mmoles) a una disolución de diclorometano (150 ml) de N-bencil-L-alaninato de metilo (5,20 g, 26,9 mmoles) y ácido 1-[[[(benciloxi)carbonil]amino]ciclopropanocarboxílico (6,30 g, 26,7 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y entonces se diluyó con acetato de etilo, la materia insoluble se eliminó por filtración y entonces el filtrado se lavó con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 1:3 (v/v)] dando el compuesto del título (7,80 g, 71 %) como un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ: 1,03-1,11 (2H, m), 1,37 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,43-1,47

(2H, m), 3,72 (3H, s), 4,48 (1H, s a), 4,61 (1H, d, J=16,6 Hz), 4,91 (1H, d, J=16,6 Hz), 4,99 (2H, s), 5,20 (1H, s a), 7,20-7,34 (10H, m).

Etapa 2: (6S)-7-bencil-6-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano-5,8-diona

- 5 El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,98-1,07 (2H, m), 1,36 (1H, m), 1,47 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,85 (1H, m), 3,91 (1H, q, J=7,1 Hz), 4,06 (1H, d, J=14,9 Hz), 5,21 (1H, d, J=14,9 Hz), 7,26-7,37 (5H, m).

Etapa 3: (6S)-7-bencil-6-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano

- 10 El compuesto obtenido en la etapa 2 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 3 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,30-0,34 (1H, m), 0,36-0,40 (1H, m), 0,48-0,53 (1H, m), 0,55-0,61 (1H, m), 1,16 (3H, d, J=6,3 Hz), 2,12 (1H, d, J=11,7 Hz), 2,26-2,33 (2H, m), 2,74 (1H, dd, J=13,2, 9,3 Hz), 2,90 (1H, dd, J=13,2, 3,4 Hz), 3,15 (1H, d, J=13,4 Hz), 4,07 (1H, d, J=13,4 Hz), 7,20-7,34 (6H, m).

Etapa 4: (6S)-7-bencil-6-metil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

- 15 El compuesto obtenido en la etapa 3 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 4 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,68 (1H, m), 0,79 (1H, m), 0,93 (1H, m), 1,21 (3H, d, J=6,1 Hz), 1,33 (1H, m), 2,17 (1H, d, J=12,0 Hz), 2,49 (1H, d, J=12,0 Hz), 2,59 (1H, m), 3,16 (1H, d, J=13,4 Hz), 3,33 (1H, dd, J=13,4, 9,3 Hz), 3,77 (1H, d, J=13,4 Hz), 4,04 (1H, d, J=13,4 Hz), 7,23-7,34 (5H, m).

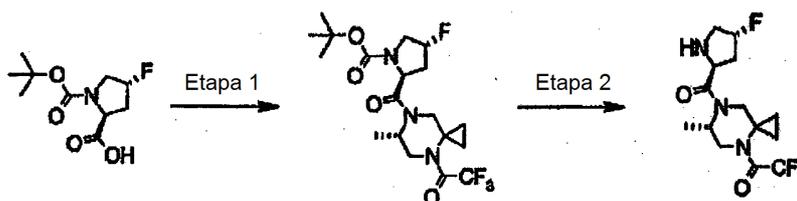
- 20 Etapa 5: clorhidrato de (6S)-6-metil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 4 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 5 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,95 (1H, s a), 1,12 (1H, s a), 1,27 (1H, m), 1,33 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,41 (1H, s a), 2,90 (1H, m), 3,38-3,59 (3H, m), 4,03 (1H, s a).

- 25 EM (ESI) m/z: 223 [(M+H)⁺].

Ejemplo 5 de referencia



Etapa 1: (2S,4R)-4-fluoro-2-[(6S)-6-metil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 30 El compuesto obtenido en la etapa 5 del Ejemplo 4 de referencia en lugar del compuesto obtenido en la etapa 5 del Ejemplo 2 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 3 de referencia dando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ: 0,69-0,71 (2H, m), 1,11 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,28-1,32 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,49 (1H, m), 2,05 (1H, m), 3,49-3,68 (5H, m), 3,88 (1H, s a), 4,67-4,75 (2H, m), 5,27 (1H, d, J=54,0 Hz).

- 35 EM (ESI) m/z: 460 [(M+Na)⁺].

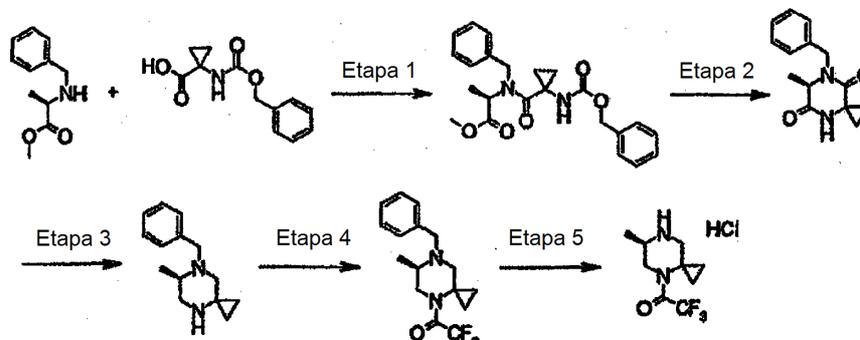
Etapa 2: (6S)-7-[(4R)-4-fluoro-L-prolil]-6-metil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 3 de referencia dando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ: 0,68-0,77 (2H, m), 1,12 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,28 (1H, dd, J=17,0, 7,1 Hz), 1,49

(1H, dd, J=17,0, 7,1 Hz), 2,01-2,24 (2H, m), 2,65-2,68 (1H, m), 3,00-3,14 (1H, m), 3,42-3,61 (3H, m), 3,90 (1H, s a), 4,08 (1H, t, J=7,6 Hz), 4,66-4,69 (1H, m), 5,25 (1H, dt, J=55,6, 4,5 Hz).

Ejemplo 6 de referencia



5 Etapa 1: N-bencil-N-[(1-[[[(benciloxi)carbonil]amino]ciclopropil]carbonil]-D-alaninato de metilo

Se hizo reaccionar N-bencil-D-alaninato de metilo en lugar de N-bencil-L-alaninato de metilo de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 4 de referencia dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,07 (2H, s a), 1,36 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,43 (2H, s a), 3,61 (3H, s), 4,48-4,52 (1H, m), 4,61 (1H, d, J=17,4 Hz), 4,87 (1H, d, J=17,4 Hz), 4,98 (2H, s), 5,12 (1H, s a), 7,20-7,32 (10H, m).

10 EM (ESI) m/z: 411 [(M+H) $^+$].

Etapa 2: (6R)-7-bencil-6-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano-5,8-diona

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,97-1,03 (2H, m), 1,34-1,41 (2H, m), 1,47 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,81-1,88 (1H, m), 4,06 (1H, d, J=14,9 Hz), 5,19 (1H, d, J=14,9 Hz), 6,74 (1H, s a), 7,25-7,37 (5H, m).

Etapa 3: (6R)-7-bencil-6-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 2 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 3 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,30-0,40 (2H, m), 0,48-0,61 (2H, m), 1,16 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,58 (1H, s a), 2,12 (1H, d, J=11,5 Hz), 2,25-2,33 (2H, m), 2,73 (1H, dd, J=13,1, 9,3 Hz), 2,90 (1H, dd, J=13,1, 3,0 Hz), 3,15 (1H, d, J=13,4 Hz), 4,08 (1H, d, J=13,4 Hz), 7,20-7,33 (5H, m).

Etapa 4: (6R)-7-bencil-6-metil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 3 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 4 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

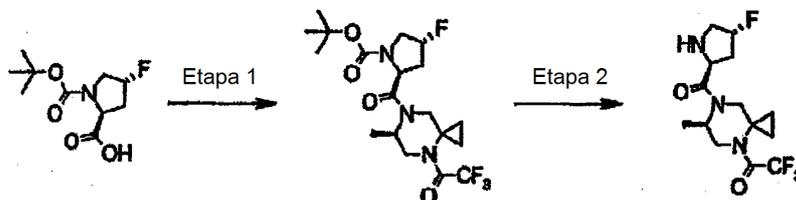
25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,64-0,92 (3H, m), 1,20 (3H, d, J=6,1 Hz), 1,30-1,36 (1H, m), 2,16 (1H, d, J=12,0 Hz), 2,48 (1H, d, J=12,0 Hz), 2,58 (1H, s a), 3,15 (1H, d, J=13,4 Hz), 3,31 (1H, dd, J=13,4, 9,5 Hz), 3,76 (1H, d, J=13,4 Hz), 4,02 (1H, d, J=13,4 Hz), 7,23-7,33 (5H, m).

Etapa 5: clorhidrato de (6R)-6-metil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

30 El compuesto obtenido en la etapa 4 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 5 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , 70 $^\circ\text{C}$) δ : 0,93 (1H, s a), 1,17 (1H, s a), 1,24-1,30 (1H, m), 1,34 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,40 (1H, s a), 2,89 (1H, d, J=12,0 Hz), 3,14 (1H, s a), 3,40-3,46 (2H, m), 4,04 (1H, s a), 9,84 (2H, s a).

EM (ESI) m/z: 223 [(M+H) $^+$].

Ejemplo 7 de referencia

Etapa 1: (2S,4R)-9-fluoro-2-[[[(6R)-6-metil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

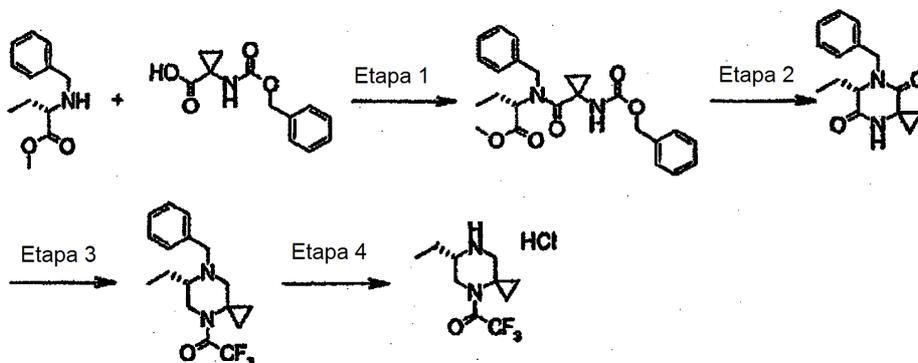
- 5 El compuesto obtenido en la etapa 5 del Ejemplo 6 de referencia en lugar del compuesto obtenido en la etapa 5 del Ejemplo 2 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 3 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C) δ : 0,68-0,71 (2H, m), 1,09 (3H, s a), 1,28-1,31 (2H, m), 1,36 (9H, s), 1,47 (1H, m), 1,95 (1H, s a), 3,46-3,68 (5H, m), 3,91 (1H, s a), 4,69-4,71 (2H, m), 5,23 (1H, d, J=54,6 Hz).

- 10 Etapa 2: (6R)-7-[(4R)-4-fluoro-L-proliil]-6-metil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 3 de referencia dando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

- 15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C) δ : 0,67-0,73 (1H, m), 0,86 (1H, s a), 1,12 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,28 (1H, dt, J=12,4, 5,0 Hz), 1,49 (1H, dt, J=12,4, 5,2 Hz), 1,94-2,22 (2H, m), 2,65-2,68 (1H, m), 3,13 (1H, ddd, J=32,5, 13,0, 4,2 Hz), 3,43-3,61 (3H, m), 3,92 (1H, s a), 4,04-4,06 (1H, m), 4,65 (1H, s a), 5,24 (1H, dt, J=55,6, 4,6 Hz).

Ejemplo 8 de referencia

Etapa 1: (2S)-2-{bencil[(1-[[[(benciloxi)carbonil]amino]ciclopropil]carbonil]amino]butanoato de metilo

- 20 Se hizo reaccionar (2S)-2-(bencilamino)butanoato de metilo en lugar de N-bencil-L-alaninato de metilo de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 4 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) δ : 0,70 (3H, t, J=7,4 Hz), 0,83-0,89 (1H, m), 1,00-1,06 (1H, m), 1,09-1,16 (1H, m), 1,30-1,37 (1H, m), 1,58-1,68 (1H, m), 1,83-1,92 (1H, m), 2,87-2,92 (1H, m), 3,48 (3H, s), 4,50-4,56 (1H, m), 4,64 (1H, d, J=15,9 Hz), 5,00 (2H, q, J=12,1 Hz), 7,17-7,33 (10H, m), 7,76 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 425 [(M+H) $^+$].

- 25 Etapa 2: (6S)-7-bencil-6-etil-4,7-diazaespiro[2.5]octano-5,8-diona

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 0,93-0,98 (2H, m), 0,99 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,35-1,40 (1H, m), 1,79-1,86 (1H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 3,90 (1H, t, J=5,4 Hz), 3,94 (1H, d, J=14,9 Hz), 5,35 (1H, d, J=14,9 Hz), 7,25-7,36 (5H, m), 7,39 (1H, s a).

- 30 EM (ESI) m/z: 259 [(M+H) $^+$].

Etapa 3: (6S)-7-bencil-6-etil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 2 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 3 del Ejemplo 2 de referencia y entonces el compuesto obtenido se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 4 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,65-0,70 (1H, m), 0,85-0,90 (2H, m), 0,91 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,18-1,23 (1H, m), 1,46-1,53 (1H, m), 1,66-1,75 (1H, m), 2,31-2,36 (1H, m), 2,38-2,45 (2H, m), 3,32 (1H, d, J=13,9 Hz), 3,40-3,47 (1H, m), 3,84 (1H, d, J=11,7 Hz), 3,97 (1H, d, J=13,9 Hz), 7,18-7,23 (1H, m), 7,27-7,31 (4H, m).

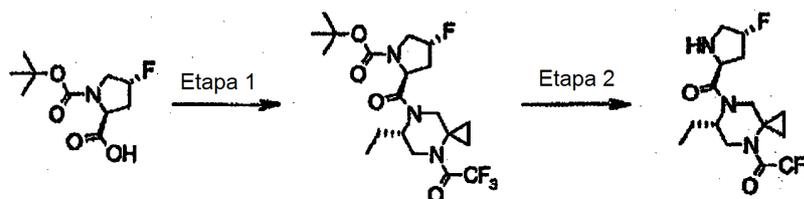
EM (ESI) m/z: 327 [(M+H)⁺].

Etapa 4: clorhidrato de (6S)-6-etil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

- 10 El compuesto obtenido en la etapa 3 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 5 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,89-0,94 (1H, m), 0,99 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,16-1,21 (1H, m), 1,25-1,31 (1H, m), 1,41-1,48 (1H, m), 1,66-1,74 (1H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 2,86 (1H, d, J=12,9 Hz), 3,24-3,32 (1H, m), 3,37-3,44 (1H, m), 3,45 (1H, d, J=12,9 Hz), 4,06-4,14 (1H, m).

- 15 EM (ESI) m/z: 237 [(M+H)⁺].

Ejemplo 9 de referencia

Etapa 1: (2S,4R)-2-[[[(6S)-6-etil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il]carbonil]-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 20 Se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (0,35 ml, 2,68 mmoles) a una disolución de diclorometano (8 ml) de (4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoro-L-prolina (520 mg, 2,23 mmoles) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, entonces se añadieron el compuesto (730 mg, 2,68 mmoles) obtenido en la etapa 4 del Ejemplo 8 de referencia y trietilamina (0,78 ml, 5,58 mmoles) y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y la fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 2:1 (v/v)] dando el compuesto del título (780 mg, 77 %) como un sólido incoloro.

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,67-0,73 (2H, m), 0,83-0,88 (3H, m), 1,29-1,33 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,45-1,52 (3H, m), 2,07-2,17 (1H, m), 2,43-2,47 (1H, m), 3,36-3,77 (6H, m), 4,40-4,55 (1H, m), 4,70-4,86 (1H, m), 5,30 (1H, d, J=54,9 Hz).

EM (ESI) m/z: 452 [(M+H)⁺].

Etapa 2: (6S)-6-etil-7-[(4R)-4-fluoro-L-proliil]-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

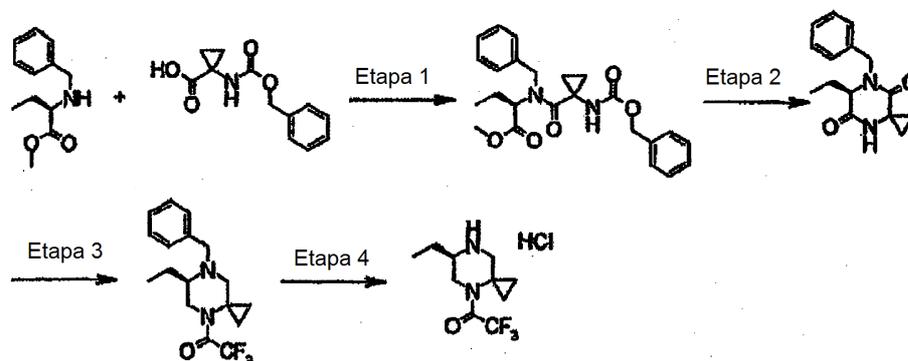
- 35 El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 3 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,66-0,75 (2H, m), 0,83 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,24-1,31 (1H, m), 1,43-1,53 (3H, m), 1,96-2,08 (1H, m), 2,16-2,32 (1H, m), 2,67-2,74 (1H, m), 2,91-2,99 (1H, m), 3,38-3,57 (4H, m), 4,05-4,16 (1H, m), 4,43-4,53 (1H, m), 5,24 (1H, d, J=56,1 Hz).

EM (ESI) m/z: 352 [(M+H)⁺].

40

Ejemplo 10 de referencia



Etapa 1: (2R)-2-{bencil[[1-[[[(benciloxi)carbonil]amino]ciclopropil]carbonil]amino]butanoato de metilo

- 5 Se hizo reaccionar (2R)-2-(bencilamino)butanoato de metilo en lugar de N-bencil-L-alaninato de metilo de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 4 de referencia dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) δ : 0,71 (3H, t, J=7,4 Hz), 0,85-0,90 (1H, m), 1,02-1,08 (1H, m), 1,11-1,16 (1H, m), 1,32-1,38 (1H, m), 1,59-1,68 (1H, m), 1,84-1,93 (1H, m), 3,49 (3H, s), 4,30-4,38 (1H, m), 4,49-4,57 (1H, m), 4,65 (1H, d, J=16,1 Hz), 5,01 (2H, q, J=12,2 Hz), 7,18-7,34 (10H, m), 7,77 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 425 [(M+H) $^+$].

- 10 Etapa 2: (6R)-7-bencil-6-etil-4,7-diazaespiro[2.5]octano-5,8-diona

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 0,93-0,98 (2H, m), 0,99 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,35-1,40 (1H, m), 1,80-1,86 (1H, m), 1,91-1,98 (2H, m), 3,89 (1H, t, J=5,2 Hz), 3,94 (1H, d, J=14,9 Hz), 5,35 (1H, d, J=14,9 Hz), 7,25-7,35 (5H, m), 7,51 (1H, s a).

- 15 EM (ESI) m/z: 259 [(M+1) $^+$].

Etapa 3: (6R)-7-bencil-6-etil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 2 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 3 del Ejemplo 2 de referencia y entonces el compuesto obtenido se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 4 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

- 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) δ : 0,65-0,70 (1H, m), 0,85-0,90 (2H, m), 0,91 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,18-1,23 (1H, m), 1,46-1,53 (1H, m), 1,66-1,75 (1H, m), 2,31-2,36 (1H, m), 2,38-2,45 (2H, m), 3,32 (1H, d, J=13,9 Hz), 3,40-3,47 (1H, m), 3,84 (1H, d, J=11,7 Hz), 3,97 (1H, d, J=13,9 Hz), 7,18-7,23 (1H, m), 7,27-7,31 (4H, m).

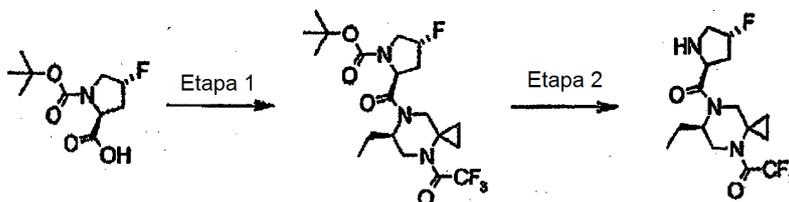
EM (ESI) m/z: 327 [(M+H) $^+$].

Etapa 4: clorhidrato de (6R)-6-etil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

- 25 El compuesto obtenido en la etapa 3 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 5 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 70 °C) δ : 0,89-0,94 (1H, m), 0,99 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,16-1,21 (1H, m), 1,25-1,31 (1H, m), 1,41-1,48 (1H, m), 1,66-1,74 (1H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 2,86 (1H, d, J=12,9 Hz), 3,24-3,32 (1H, m), 3,37-3,44 (1H, m), 3,45 (1H, d, J=12,9 Hz), 4,06-4,14 (1H, m).

- 30 EM (ESI) m/z: 237 [(M+H) $^+$].

Ejemplo 11 de referencia

Etapa 1: (2S,4R)-2-[[[(6R)-6-etil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il]carbonil]-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 El compuesto obtenido en la etapa 4 del Ejemplo 10 de referencia en lugar del compuesto obtenido en la etapa 4 del Ejemplo 8 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 9 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ: 0,69-0,73 (1H, m), 0,76-0,84 (2H, m), 0,93-0,98 (1H, m), 1,30-1,38 (3H, m), 1,39 (9H, s), 1,44-1,51 (2H, m), 1,85-2,08 (2H, m), 3,25-3,61 (4H, m), 3,66-3,77 (1H, m), 4,00-4,07 (1H, m), 4,58-4,80 (2H, m), 5,25 (1H, d, J=51,3 Hz).

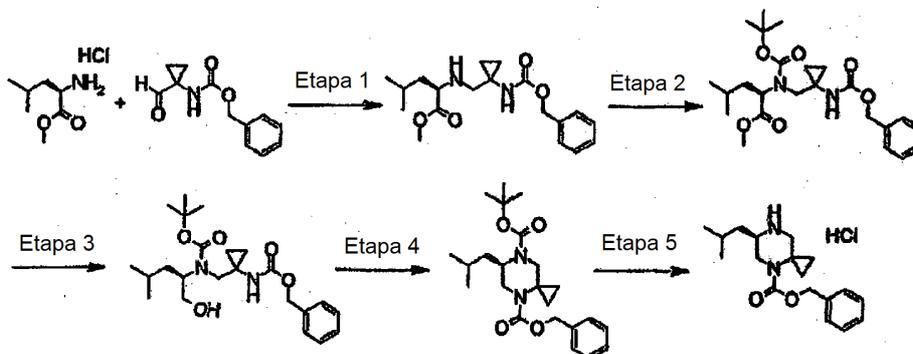
EM (ESI) m/z: 474 [(M+Na)⁺].

Etapa 2: (6R)-6-etil-7-[(4R)-4-fluoro-L-prolil]-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 3 de referencia dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ: 0,65-0,72 (1H, m), 0,79-0,85 (3H, m), 1,24-1,32 (1H, m), 1,42-1,55 (4H, m), 1,89-2,05 (1H, m), 2,12-2,20 (1H, m), 2,64-2,69 (1H, m), 2,91 (1H, t, J=12,5 Hz), 3,07-3,20 (1H, m), 3,38-3,58 (3H, m), 3,97-4,09 (1H, m), 4,51-4,64 (1H, m), 5,23 (1H, d, J=55,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 352 [(M+H)⁺].

Ejemplo 12 de referencia

20

Etapa 1: N-[(1-[[[(benciloxi)carbonil]amino]ciclopropil]metil]-D-leucinato de metilo

- 25 Se añadieron clorhidrato de D-leucinato de metilo (2,73 g, 15,1 mmoles), cloruro de cinc (2,8 g, 20,5 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (9,16 g, 41,1 mmoles) a una disolución de diclorometano (200 ml) de (1-formilciclopropil)carbamato de bencilo (3,0 g, 13,7 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada y entonces la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 2:1 (v/v)] dando el compuesto del título (2,24 g, 47 %) como un aceite amarillo pálido.

- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,62-0,94 (4H, m), 0,88 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,91 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,37-1,66 (2H, m), 1,70-1,77 (1H, m), 2,46 (1H, d, J=12,9 Hz), 2,82 (1H, d, J=12,9 Hz), 3,24 (1H, t, J=7,4 Hz), 3,68 (3H, s), 5,08 (1H, s a), 5,11 (2H, s), 7,22-7,42 (5H, m).

Etapa 2: N-[(1-[[[(benciloxi)carbonil]amino]ciclopropil]metil]-N-(terc-butoxicarbonil)-D-leucinato de metilo

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,64-0,76 (1H, m), 0,78-0,97 (2H, m), 0,87 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,90 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,32-1,40 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,42-1,67 (1H, m), 1,72-1,89 (2H, m), 3,00-3,19 (1H, m), 3,39-3,72 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,74-4,18 (1H, m), 5,03 (1H, d, J=11,7 Hz), 5,13 (1H, d, J=11,7 Hz), 5,92-6,08 (1H, m), 7,25-7,41 (5H, m).

Etapa 3: [1-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino)metil]ciclopropil]carbamato de bencilo

10 Se añadió gota a gota una disolución de tetrahidrofurano (30 ml) del compuesto (1,95 g, 4,35 mmoles) obtenido en la etapa 2 anterior a una suspensión en tetrahidrofurano (20 ml) de hidruro de litio y aluminio (0,50 g, 12,2 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadieron agua y disolución acuosa al 10 % de ácido cítrico para terminar la reacción. Entonces, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 2:3 (v/v)] dando el compuesto del título (1,26 g, 64 %) como un aceite incoloro.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,69-1,01 (10H, m), 1,35-1,43 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,45-1,53 (1H, m), 1,56-1,63 (2H, m), 3,09-4,00 (5H, m), 4,98-5,13 (2H, m), 5,60 (1H, s), 7,24-7,38 (5H, m).

Etapa 4: (6R)-6-isobutil-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4,7-dicarboxilato de 4-bencil-7-terc-butilo

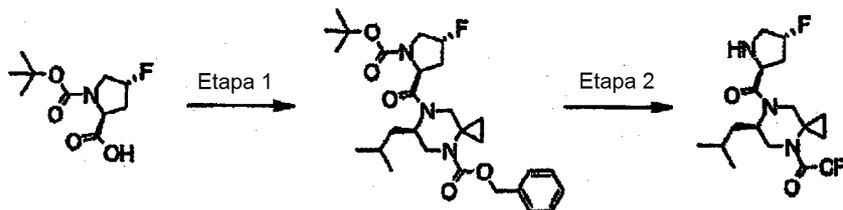
20 Se añadieron trifenilfosfina (1,57 g, 5,99 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,93 ml, 4,49 mmoles) a una disolución de tolueno (100 ml) del compuesto (1,26 g, 3,00 mmoles) obtenido en la etapa 3 anterior bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se devolvió gradualmente a temperatura ambiente mientras que se agitaba durante 18 horas. Adicionalmente se añadieron trifenilfosfina (1,57 g, 5,99 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,93 ml, 4,49 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 3:1 (v/v)] dando el compuesto del título (0,57 g, 47 %) como un aceite incoloro.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ: 0,45-0,54 (1H, m), 0,61-0,71 (1H, m), 0,85 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,86 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,96-1,05 (1H, m), 1,21-1,62 (13H, m), 3,11-3,26 (2H, m), 3,42 (1H, d, J=14,0 Hz), 3,99 (1H, d, J=14,0 Hz), 4,19 (1H, s), 5,12 (2H, s), 7,23-7,39 (5H, m).

Etapa 5: clorhidrato de (6R)-6-isobutil-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carboxilato de bencilo

30 Se añadió ácido clorhídrico 4 N/dioxano (8 ml) a una disolución de dioxano (10 ml) del compuesto (0,57 g, 1,42 mmoles) obtenido en la etapa 4 anterior bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se devolvió gradualmente a temperatura ambiente mientras que se agitaba durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

Ejemplo 13 de referencia



35 Etapa 1: (6R)-7-[[[(2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-il]carbonil]-6-isobutil-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carboxilato de bencilo

El compuesto obtenido en la etapa 5 del Ejemplo 12 de referencia en lugar del compuesto obtenido en la etapa 4 del Ejemplo 8 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 9 de referencia dando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

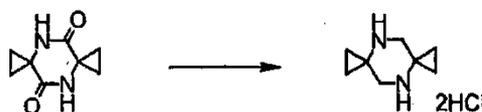
40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ: 0,44-0,59 (1H, m), 0,76-0,96 (7H, m), 1,04-1,58 (15H, m), 1,65-2,23 (1H, m), 2,86-3,09 (2H, m), 3,17 (1H, d, J=11,2 Hz), 3,34-3,80 (3H, m), 4,01 (1H, d, J=13,2 Hz), 4,45-4,82 (1H, m), 5,03-5,39 (1H, m), 5,11 (2H, s), 7,28-7,45 (5H, m).

Etapa 2: (2S,4R)-4-fluoro-2-[[[(6R)-6-isobutil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió 5 % de paladio/carbón (0,10 g) a una disolución de etanol (20 ml) del compuesto (0,65 g, 1,25 mmoles) obtenido en la etapa 1 anterior y la mezcla resultante se sometió a reducción catalítica a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración a través de Celite y entonces el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (20 ml), se añadió diisopropilamina (1,3 ml, 7,52 mmoles) y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,53 ml, 3,76 mmoles) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se devolvió gradualmente a temperatura ambiente mientras que se agitaba durante 2 horas y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, disolución acuosa al 10 % de ácido cítrico y salmuera saturada, y entonces la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (20 ml), se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, entonces el residuo obtenido se diluyó con cloroformo y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada y entonces la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [acetato de etilo:etanol = 4:1 (v/v)] dando el compuesto del título (0,28 g, 59 %) como un aceite amarillo pálido.

EM (ESI) m/z: 380 [(M+H)⁺].

Ejemplo 14 de referencia



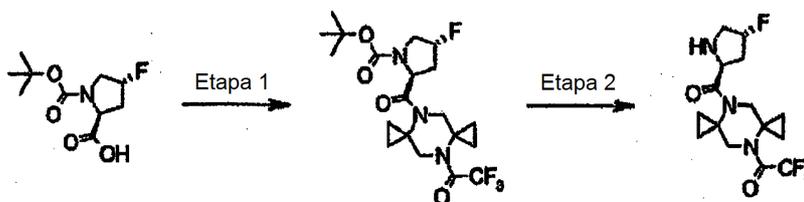
diclorhidrato de 4,9-diazadiespiro[2.2.2.2]decano

Se añadió gota a gota un complejo de borano-tetrahidrofurano (disolución de tetrahidrofurano 1,02 M) (41 ml, 41,6 mmoles) a una disolución de tetrahidrofurano (20 ml) de 4,9-diazadiespiro[2.2.2.2]decano-5,10-diona (1,70 g, 10,4 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y entonces la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18,5 horas. Se añadió metanol (50 ml) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo, la mezcla resultante se agitó durante 60 minutos y el disolvente se concentró luego a presión reducida. Se añadieron etanol (50 ml), agua (25 ml) y trietilamina (25 ml) al residuo obtenido, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas y el disolvente se concentró luego a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), se añadieron trietilamina (4,3 ml, 31,2 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (6,80 g, 31,2 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa de cloruro de amonio saturado y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) a una disolución de cloroformo (20 ml) del residuo obtenido y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 4 N/dioxano (50 ml) al residuo obtenido y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió éter dietílico al residuo y el sólido depositado se recogió por filtración dando el compuesto del título (2,00 g, 91 %) como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,02 (4H, t, J=6,5 Hz), 1,24 (4H, t, J=6,3 Hz), 3,41 (4H, s), 10,30 (2H, s).

EM (ESI) m/z: 212 [(M+H)⁺].

Ejemplo 15 de referencia



Etapa 1: (2S,4R)-4-fluoro-2-[[9-(trifluoroacetyl)-4,9-diazadiespiro[2.2.2.2]decan-4-il]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron diisopropiletilamina (1,15 ml, 6,60 mmoles) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (1,14 g, 2,20 mmoles) a una disolución de dimetilformamida (10 ml) de (4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoro-L-prolina (466 mg, 2,00 mmoles) y el compuesto (422 mg, 2,00 mmoles) obtenido en el Ejemplo 14 de referencia bajo enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas y

entonces la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una disolución acuosa de cloruro de amonio saturado, disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, entonces el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadió trietilamina (0,56 ml, 4,00 mmoles). Después de enfriar con hielo se añadió anhídrido trifluoroacético (0,28 ml, 2,00 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas y entonces la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una disolución acuosa de cloruro de amonio saturado y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 1:1 (v/v)] dando el compuesto del título (349 mg, 39 %) como un aceite amarillo pálido.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ: 1,15-1,33 (18H, m), 2,04 (1H, dt, J=35,5, 7,0 Hz), 2,53 (1H, s), 3,59-3,69 (5H, m), 4,97 (1H, s), 5,31 (1H, d, J=54,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 472 [(M+Na)⁺].

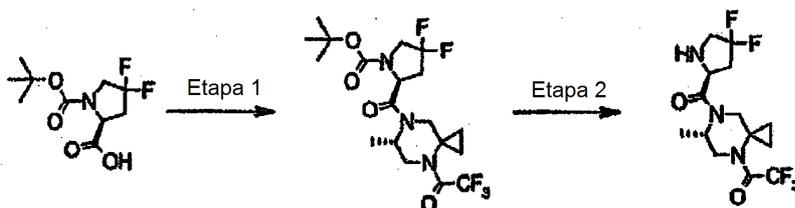
Etapa 2: 4-[(4R)-4-fluoro-L-proliil]-9-(trifluoroacetil)-4,9-diazadiespiro[2.2.2.2]decano

15 El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 3 de referencia dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,08-1,23 (8H, m), 2,13 (1H, s), 2,63 (1H, s), 3,67-3,73 (5H, m), 5,16 (1H, s), 5,41 (1H, d, J=53,5 Hz), 5,91 (2H, s).

EM (ESI) m/z: 350 [(M+H)⁺].

Ejemplo 16 de referencia



20 Etapa 1: (2S)-4,4-difluoro-2-[[[(6S)-6'-metil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

25 Se hicieron reaccionar 1-(terc-butoxicarbonil)-4,4-difluoro-L-prolina en lugar de (4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoro-L-prolina y el compuesto obtenido en la etapa 5 del Ejemplo 4 de referencia en lugar del compuesto obtenido en la etapa 5 del Ejemplo 2 de referencia de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 3 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ: 0,72 (2H, s a), 1,11 (3H, s a), 1,25-1,29 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,48 (1H, s a), 2,21-2,33 (1H, m), 2,87 (1H, s a), 3,02-3,10 (2H, m), 3,54 (2H, s a), 3,65-3,75 (1H, m), 3,79-3,87 (1H, m), 4,64 (1H, s a).

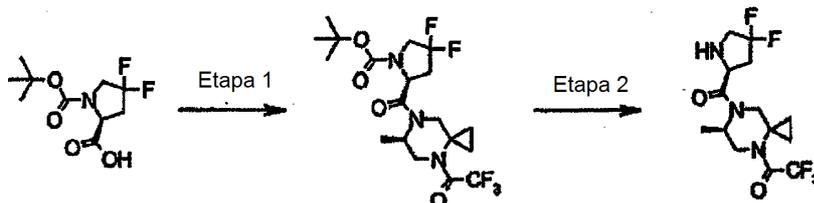
EM (ESI) m/z: 456 [(M+H)⁺].

30 Etapa 2: (6S)-7-(4,4-difluoro-L-proliil)-6-metil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 3 de referencia dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ: 0,70-0,74 (2H, m), 1,11 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,23-1,29 (1H, m), 1,45-1,51 (1H, m), 2,32-2,45 (2H, m), 2,92-3,08 (2H, m), 3,16-3,26 (1H, m), 3,56 (3H, s a), 3,88 (1H, s a), 4,02-4,07 (1H, m), 4,64 (1H, s a).

35 EM (ESI) m/z: 356 [(M+H)⁺].

Ejemplo 17 de referencia

Etapa 1: (2S)-4,4-difluoro-2-[[[(6R)-6-metil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]-oct-7-il]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se hicieron reaccionar 1-(terc-butoxicarbonil)-4,4-difluoro-L-prolina en lugar de (4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoro-L-prolina y el compuesto obtenido en la etapa 5 del Ejemplo 6 de referencia en lugar del compuesto obtenido en la etapa 5 del Ejemplo 2 de referencia de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 3 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

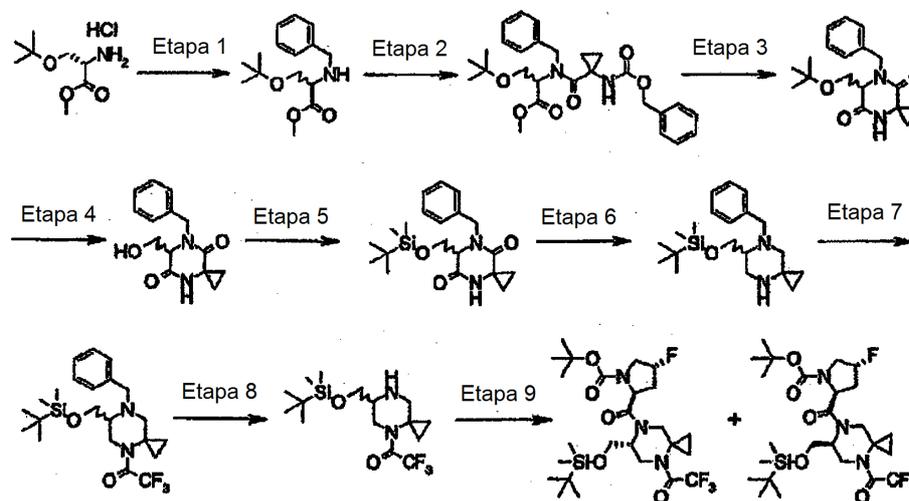
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ: 0,72 (2H, s a), 1,11 (3H, s a), 1,25-1,31 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,46-1,52 (2H, m), 2,07 (1H, s a), 2,82-2,92 (1H, m), 3,53 (2H, s a), 3,64-3,86 (3H, m), 4,82 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 478 [(M+Na)⁺].

Etapa 2: (6R)-7-(4,4-difluoro-L-prolil)-6-metil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 3 de referencia dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ: 0,66-0,83 (2H, m), 1,10 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,22-1,28 (1H, m), 1,44-1,51 (1H, m), 2,23-2,46 (2H, m), 2,92-3,01 (2H, m), 3,22-3,26 (1H, m), 3,43-3,60 (3H, m), 4,14 (1H, s a), 4,61 (1H, s a). EM (ESI) m/z: 356 [(M+H)⁺].

Ejemplo 18 de referencia

- 20 Etapa 1: N-bencil-O-terc-butylserinato de metilo

Se añadieron trietilamina (9,5 ml, 68,0 mmoles) y benzaldehído (6,37 ml, 63,0 mmoles) a una disolución de metanol (300 ml) de clorhidrato de O-terc-butyl-L-serinato de metilo (12,0 g, 57,0 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió gradualmente borohidruro de sodio (3,23 g, 86,0 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y entonces la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio saturado (100 ml) a la mezcla de reacción. Después de concentración a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo y la materia insoluble precipitada se eliminó por filtración. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (15,3 g, 100 %) como un aceite incoloro.

- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,14 (9H, s), 2,09 (1H, s a), 3,44 (1H, t, J=5,0 Hz), 3,55-3,63 (2H, m), 3,70-3,73 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,91 (1H, d, J=13,2 Hz), 7,23-7,38 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 266 [(M+H)⁺].

Etapa 2: N-bencil-N-[(1-[[[(benciloxi)carbonil]amino]ciclopropil]carbonil]-O-terc-butylserinato de metilo

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior en lugar de N-bencil-L-alaninato de metilo se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 4 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,94-0,97 (2H, m), 0,98 (9H, s), 1,16-1,24 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,63-3,72 (2H, m), 4,46-4,53 (1H, m), 4,60-4,70 (1H, m), 4,83 (1H, d, J=17,3 Hz), 4,94-5,01 (2H, m), 7,16-7,35 (10H, m), 7,66 (1H, s a).

EM (ESI) m/z: 483 [(M+H)⁺].

Etapa 3: 7-bencil-6-(terc-butoximetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-5,8-diona

10 El compuesto obtenido en la etapa 2 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 50 °C) δ: 0,88-0,97 (2H, m), 1,15 (9H, s), 1,36-1,41 (1H, m), 1,77-1,83 (1H, m), 3,69 (2H, ddd, J=20,5, 9,6, 3,1 Hz), 3,96 (1H, t, J=3,1 Hz), 4,07 (1H, d, J=15,1 Hz), 5,29 (1H, d, J=14,9 Hz), 6,64 (1H, s a), 7,24-7,34 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 261 [(M-tBu)⁺].

15 Etapa 4: 7-bencil-6-(hidroximetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-5,8-diona

Se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) a una disolución de cloroformo (50 ml) del compuesto (10,5 g, 33,0 mmoles) obtenido en la etapa 3 anterior y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se agitó adicionalmente con calentamiento a 40 °C durante 6 horas. El disolvente se concentró a presión reducida, entonces la mezcla de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y el residuo se diluyó con acetato de etilo, entonces se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 15:1 (v/v)] dando el compuesto del título (7,15 g, 83 %) como un sólido incoloro.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,96-1,06 (2H, m), 1,36-1,42 (1H, m), 1,74-1,80 (1H, m), 2,98-3,05 (1H, m), 3,91 (1H, s), 3,91-4,00 (1H, m), 4,11 (1H, d, J=15,1 Hz), 5,28 (1H, d, J=15,1 Hz), 7,25-7,42 (6H, m).

EM (ESI) m/z: 261 [(M+H)⁺].

Etapa 5: 7-bencil-6-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-5,8-diona

30 Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (660 mg, 5,00 mmoles) y terc-butildimetilclorosilano (4,90 g, 32,0 mmoles) a una disolución de dimetilformamida (100 ml) del compuesto (7,15 g, 27,0 mmoles) obtenido en la etapa 4 anterior y trietilamina (4,5 ml, 32,0 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se añadió agua con hielo (200 ml) a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 3:1 (v/v)] dando el compuesto del título (8,63 g, 85 %) como un sólido incoloro.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,04 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,89 (9H, s), 0,91-1,00 (2H, m), 1,40-1,46 (1H, m), 1,74-1,81 (1H, m), 3,90-3,94 (2H, m), 4,00 (1H, dd, J=11,1, 3,5 Hz), 4,08 (1H, d, J=15,1 Hz), 5,32 (1H, d, J=15,1 Hz), 7,25-7,38 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 375 [(M+H)⁺].

Etapa 6: 7-bencil-6-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

40 El compuesto obtenido en la etapa 5 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 3 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,05 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,31-0,38 (2H, m), 0,51-0,59 (2H, m), 0,89 (9H, s), 2,23 (1H, d, J=11,7 Hz), 2,30 (1H, d, J=11,7 Hz), 2,40-2,45 (1H, m), 2,81 (1H, dd, J=13,2, 8,3 Hz), 3,16 (1H, dd, J=13,2, 3,4 Hz), 3,34 (1H, d, J=13,9 Hz), 3,65 (1H, dd, J=10,4, 6,5 Hz), 3,96 (1H, dd, J=10,3, 4,4 Hz), 4,10 (1H, d, J=13,7 Hz), 7,21-7,37 (5H, m).

45 EM (ESI) m/z: 347 [(M+H)⁺].

Etapa 7: 7-bencil-6-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 6 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 4 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,00 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,61-0,68 (1H, m), 0,84 (9H, s), 0,85-0,90 (2H, m), 1,18-1,25 (1H, m), 2,28 (1H, d, J=11,7 Hz), 2,45-2,49 (1H, m), 2,54-2,58 (1H, m), 3,34-3,41 (2H, m), 3,50 (1H, dd, J=10,3, 7,8 Hz), 3,91 (1H, dd, J=11,5, 5,1 Hz), 3,95 (1H, d, J=14,2 Hz), 4,03 (1H, d, J=14,2 Hz), 7,16-7,20 (1H, m), 7,24-7,28 (4H, m).

EM (ESI) m/z: 443 [(M+H)⁺].

Etapa 8: 6-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

10 El compuesto obtenido en la etapa 7 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 5 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,08 (6H, s), 0,76-0,80 (1H, m), 0,90 (9H, s), 0,91-0,94 (1H, m), 1,10-1,16 (1H, m), 1,36-1,42 (1H, m), 2,54 (1H, d, J=12,9 Hz), 3,04-3,09 (1H, m), 3,22-3,29 (2H, m), 3,66 (1H, dd, J=10,4, 7,0 Hz), 3,74 (1H, dd, J=10,5, 4,9 Hz), 4,04-4,12 (1H, m).

EM (ESI) m/z: 353 [(M+H)⁺].

15 Etapa 9: (2S,4R)-2-(((6R)-6-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)carbonil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (isómero A) y (2S,4R)-2-(((6S)-6-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)carbonil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (isómero B)

20 El compuesto obtenido en la etapa 8 anterior en lugar del compuesto obtenido en la etapa 4 del Ejemplo 8 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 9 de referencia y entonces la mezcla de diaestereómeros obtenida se resolvió por cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 3:1 (v/v)] dando respectivamente los compuestos del título como un sólido incoloro.

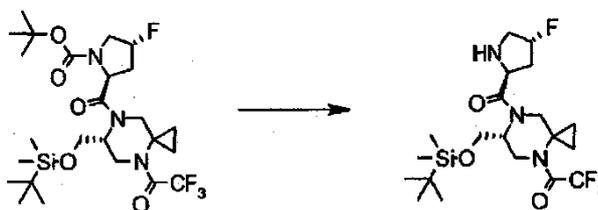
Isómero A: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,00 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,68-0,76 (1H, m), 0,84 (9H, s), 0,85-0,87 (1H, m), 1,23-1,30 (1H, m), 1,35 (9H, s), 1,40-1,45 (1H, m), 1,99-2,16 (1H, m), 2,31-2,49 (1H, m), 3,33-3,77 (7H, m), 4,12-4,28 (1H, m), 4,34-4,48 (1H, m), 4,60-4,76 (1H, m), 5,26 (1H, d, J=52,7 Hz).

25 EM (ESI) m/z: 590 [(M+Na)⁺].

Isómero B: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: -0,01 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,66-0,75 (1H, m), 0,83 (9H, s), 1,26-1,34 (3H, m), 1,35 (9H, s), 1,74-1,96 (2H, m), 3,27-3,73 (7H, m), 4,12-4,28 (1H, m), 4,38-4,52 (1H, m), 4,68-4,78 (1H, m), 5,20 (1H, d, J=55,2 Hz).

EM (ESI) m/z: 590 [(M+Na)⁺].

30 Ejemplo 19 de referencia

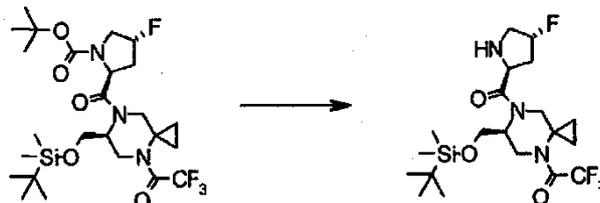


(6R)-6-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-7-[(4R)-4-fluoro-L-proliil]-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto (isómero A) obtenido en la etapa 9 del Ejemplo 18 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 3 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,01 (6H, s), 0,66-0,79 (2H, m), 0,83 (9H, s), 1,20-1,31 (1H, m), 1,37-1,47 (1H, m), 1,92-2,07 (1H, m), 2,09-2,26 (1H, m), 2,80-2,92 (2H, m), 3,39-3,71 (6H, m), 3,98-4,18 (1H, m), 4,35-4,53 (1H, m), 5,22 (1H, d, J=55,4 Hz).

EM (ESI) m/z: 468 [(M+H)⁺].

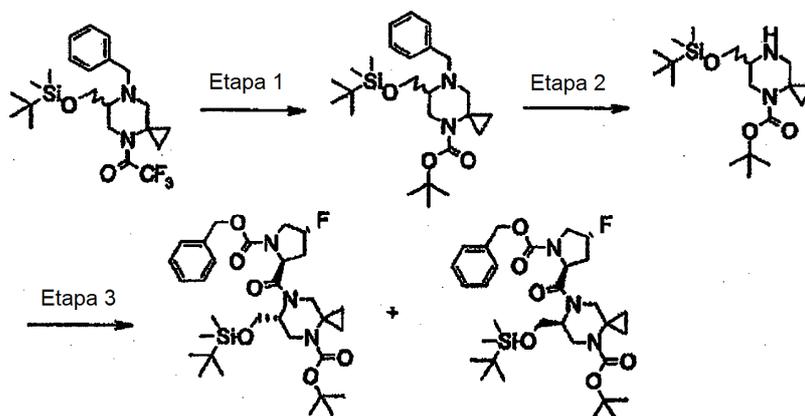
Ejemplo 20 de referencia

(6S)-6-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-7-((4R)-4-fluoro-L-prolil)-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

5 El compuesto (isómero B) obtenido en la etapa 9 del Ejemplo 18 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 3 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,01 (6H, s), 0,67-0,73 (1H, m), 0,83 (9H, s), 1,20-1,28 (2H, m), 1,38-1,47 (1H, m), 1,89-2,15 (2H, m), 2,68-2,80 (1H, m), 2,85-2,92 (1H, m), 3,08-3,18 (1H, m), 3,39-3,72 (4H, m), 4,02-4,19 (2H, m), 4,39-4,53 (1H, m), 5,21 (1H, d, J=55,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 468 [(M+H)⁺].

10 Ejemplo 21 de referencia

Etapa 1: 7-bencil-6-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carboxilato de terc-butilo

15 El compuesto obtenido en la etapa 7 del Ejemplo 18 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 1 y luego se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,00 (6H, s), 0,39-0,46 (1H, m), 0,60-0,70 (2H, m), 0,84 (9H, s), 0,97-1,02 (1H, m), 1,35 (9H, s), 2,16 (1H, d, J=11,7 Hz), 2,27 (1H, d, J=11,7 Hz), 3,08 (1H, dd, J=12,9, 8,3 Hz), 3,32 (1H, d, J=14,2 Hz), 3,49 (1H, dd, J=10,5, 6,6 Hz), 3,79-3,88 (2H, m), 3,95 (1H, d, J=14,2 Hz), 7,13-7,16 (1H, m), 7,21-7,27 (4H, m).

EM (ESI) m/z: 447 [(M+1)⁺].

20 Etapa 2: 6-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carboxilato de terc-butilo

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 5 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ: 0,06 (6H, s), 0,48-0,57 (2H, m), 0,78-0,83 (1H, m), 0,89 (9H, s), 1,14-1,2H (1H, m), 1,40 (9H, s), 2,16 (1H, d, J=12,5 Hz), 2,62-2,68 (1H, m), 2,75 (1H, dd, J=12,5, 10,0 Hz), 2,96 (1H, dd, J=12,5, 2,0 Hz), 3,47 (1H, dd, J=10,1, 6,2 Hz), 3,54 (1H, dd, J=10,0, 5,1 Hz), 3,87 (1H, dd, J=12,5, 2,9 Hz).

EM (ESI) m/z: 357 [(M+1)⁺].

30 Etapa 3: (6R)-7-((2S,4R)-1-[(benciloxi)carbonil]-4-fluoropirrolidin-2-ilcarbonil)-6-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carboxilato de terc-butilo (isómero A) y (6S)-7-((2S,4R)-1-[(benciloxi)carbonil]-4-fluoropirrolidin-2-ilcarbonil)-6-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carboxilato de terc-butilo (isómero B)

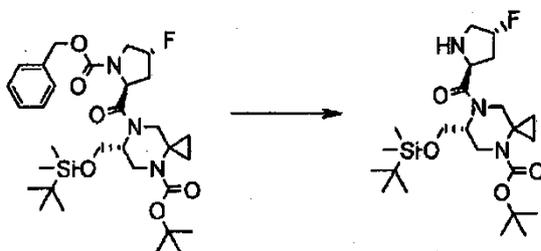
El compuesto obtenido en la etapa 2 anterior en lugar del compuesto obtenido en la etapa 4 del Ejemplo 8 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 9 de referencia y entonces la mezcla de diaestereómeros obtenida se resolvió por cromatografía en columna de gel de sílice de la misma forma que en la etapa 9 del Ejemplo 18 de referencia dando los compuestos del título respectivamente como sólidos incoloros.

5 Isómero A: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) δ : -0,06 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,46-0,52 (1H, m), 0,82 (9H, s), 0,94-1,04 (1H, m), 1,15-1,28 (2H, m), 1,36 (9H, s), 1,92-2,12 (2H, m), 2,71-2,83 (1H, m), 3,21-3,29 (1H, m), 3,42-3,64 (4H, m), 3,69-3,78 (1H, m), 4,10-4,24 (1H, m), 4,57-5,12 (4H, m), 5,28 (1H, d, J=52,7 Hz), 7,24-7,33 (5H, m). EM (ESI) m/z: 628 [(M+Na)] $^+$.

10 Isómero B: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) δ : -0,01 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,74-0,79 (1H, m), 0,79-0,85 (1H, m), 0,82 (9H, s), 0,95-1,04 (1H, m), 1,22-1,30 (1H, m), 1,37 (9H, s), 1,80-2,01 (2H, m), 3,19-3,26 (1H, m), 3,34-3,60 (4H, m), 3,67-3,83 (2H, m), 3,98-4,13 (1H, m), 4,31-4,45 (1H, m), 4,78-4,84 (1H, m), 4,87-5,10 (2H, m), 5,21, 5,28 (1H, cada uno d, J=55,2, 54,2 Hz), 7,23-7,34 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 628 [(M+Na)] $^+$.

Ejemplo 22 de referencia



15

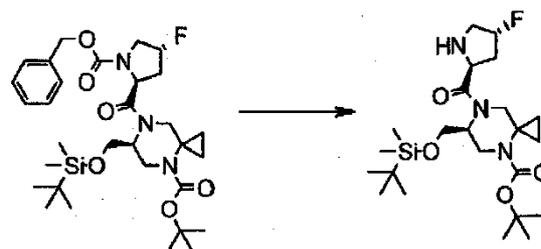
(6R)-6-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-7-[(4R)-4-fluoro-L-prolil]-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carboxilato de terc-butilo

El compuesto (isómero A) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo 21 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 5 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) δ : 0,06 (6H, s), 0,49-0,59 (2H, m), 0,87 (9H, s), 1,07-1,14 (1H, m), 1,31-1,39 (1H, m), 1,42 (9H, s), 2,16-2,34 (2H, m), 3,00-3,43 (6H, m), 3,55-3,77 (2H, m), 3,95-4,17 (1H, m), 4,29-4,38 (1H, m), 5,37 (1H, d, J=54,4 Hz).

EM (ESI) m/z: 472 [(M+1)] $^+$.

Ejemplo 23 de referencia



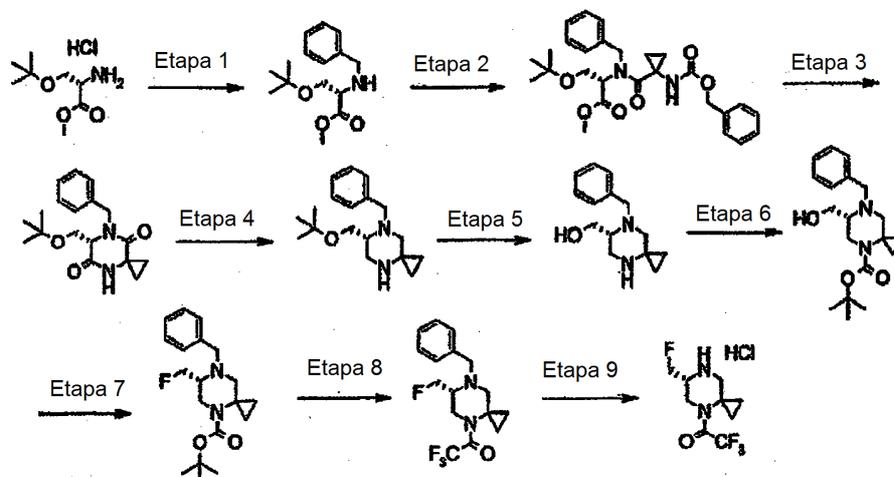
25 (6S)-6-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-7-[(4R)-4-fluoro-L-prolil]-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carboxilato de terc-butilo

El compuesto (isómero B) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo 21 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 5 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) δ : 0,05 (6H, s), 0,51-0,58 (1H, m), 0,87 (9H, s), 1,07-1,16 (1H, m), 1,30-1,40 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,94-2,13 (2H, m), 3,03-3,20 (3H, m), 3,27-3,41 (1H, m), 3,45-3,56 (1H, m), 3,59-3,74 (1H, m), 3,90-4,11 (2H, m), 4,43-4,63 (2H, m), 5,39 (1H, d, J=53,5 Hz).

EM (ESI) m/z: 472 [(M-1)] $^+$.

Ejemplo 24 de referencia



Etapa 1: N-bencil-O-terc-butil-L-serinato de metilo

5 Se disolvió clorhidrato de O-terc-butil-L-serinato de metilo (12 g, 56,7 mmoles) en metanol (120 ml), se añadieron ácido acético (6,50 ml, 114 mmoles), benzaldehído (6,25 ml, 61,8 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (disolución de tetrahidrofurano 1 M, 75 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se neutralizó con bicarbonato sódico bajo enfriamiento con hielo, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, entonces el agente secante se eliminó por filtración y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por
10 cromatografía en gel de sílice [acetato de etilo:n-hexano = 1:4 (v/v)] dando el compuesto del título (7,75 g, 52 %) como un sólido incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,14 (9H, s), 2,09 (1H, s a), 3,44 (1H, t, $J=5,0$ Hz), 3,55-3,63 (2H, m), 3,70-3,73 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,91 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 7,23-7,38 (5H, m).

EM (ESI) m/z : 266 [(M+1)] $^+$.

15 Etapa 2: N-bencil-N-[(1-[[benciloxi]carbonil]amino)ciclopropil]carbonil]-O-terc-butil-L-serinato de metilo

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior en lugar de N-bencil-L-alaninato de metilo se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 4 de referencia dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,94-0,98 (2H, m), 0,98 (9H, s), 1,16-1,24 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,63-3,72 (2H, m), 4,46-4,53 (1H, m), 4,60-4,70 (1H, m), 4,83 (1H, d, $J=17,3$ Hz), 4,94-5,01 (2H, m), 7,16-7,35 (10H, m), 7,66 (1H, s a).

20 EM (ESI) m/z : 483 [(M+1)] $^+$.

Etapa 3: (6S)-7-bencil-6-(terc-butoximetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-5,8-diona

El compuesto obtenido en la etapa 2 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,88-0,97 (2H, m), 1,15 (9H, s), 1,36-1,41 (1H, m), 1,77-1,83 (1H, m), 3,69 (2H, ddd, $J=20,5, 9,6, 3,1$ Hz), 3,96 (1H, t, $J=3,1$ Hz), 4,07 (1H, d, $J=15,1$ Hz), 5,29 (1H, d, $J=14,9$ Hz), 6,64 (1H, s a), 7,24-7,34 (5H, m).

EM (ESI) m/z : 317 [(M+1)] $^+$.

Etapa 4: (6R)-7-bencil-6-(terc-butoximetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

30 El compuesto obtenido en la etapa 3 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 3 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,30-0,38 (2H, m), 0,48-0,59 (2H, m), 1,19 (9H, s), 1,62 (1H, a), 2,27 (2H, AB tipo d, $J=11,9$ Hz), 2,40-2,48 (1H, m), 2,80 (1H, dd, $J=13,3, 8,2$ Hz), 3,14 (1H, dd, $J=7,3, 3,2$ Hz), 3,34-3,41 (2H, m), 3,69 (1H, dd, $J=9,3, 4,6$ Hz), 4,12 (1H, d, $J=13,7$ Hz), 7,21-7,35 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 289 [(M+1)]⁺.

Etapa 5: [(6R)-7-bencil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-6-il]metanol

El compuesto obtenido en la etapa 4 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 4 del Ejemplo 18 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,33-0,43 (2H, m), 0,52-0,61 (2H, m), 1,71 (1H, a), 2,36-2,45 (3H, m), 3,06 (2H, d, J=6,0 Hz), 3,36 (1H, d, J=13,7 Hz), 3,60 (1H, dd, J=11,0, 3,5 Hz), 3,95 (1H, dd, J=11,0, 4,5 Hz), 4,15 (1H, d, J=13,7 Hz), 7,24-7,32 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 233 [(M+1)]⁺.

Etapa 6: (6R)-7-bencil-6-(hidroximetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carboxilato de terc-butilo

- 10 El compuesto obtenido en la etapa 5 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,44-0,49 (1H, m), 0,62-0,72 (2H, m), 1,00-1,05 (1H, m), 1,39 (9H, s), 2,18 (1H, d, J=11,7 Hz), 2,28 (1H, dd, J=11,7, 1,2 Hz), 2,41-2,46 (1H, m), 3,13 (1H, dd, J=13,2, 8,5 Hz), 3,34 (1H, d, J=14,0 Hz), 3,40-3,46 (1H, m), 3,66-3,72 (1H, m), 3,82 (1H, dd, J=13,2, 3,5 Hz), 4,02 (1H, d, J=14,0 Hz), 4,14 (1H, t, J=5,4 Hz), 7,16-7,30 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 333 [(M+1)]⁺.

Etapa 7: (6R)-7-bencil-6-(fluorometil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carboxilato de terc-butilo

- 20 Una disolución de diclorometano (8 ml) del compuesto (360 mg, 1,08 mmoles) obtenido en la etapa 6 anterior se enfrió a -78 °C. Posteriormente, se añadió gota a gota trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,26 ml, 1,41 mmoles) y la mezcla resultante se calentó gradualmente y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, entonces el agente secante se eliminó por filtración y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice [acetato de etilo:n-hexano = 1:10 (v/v)] dando el compuesto del título (325 mg, 90 %) como un aceite incoloro.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,60-0,67 (2H, m), 0,79-0,90 (2H, m), 1,40 (9H, s), 2,45 (1H, d, J=12,7 Hz), 2,64 (1H, d, J=12,7 Hz), 2,83-2,93 (2H, m), 3,35-3,45 (1H, m), 3,71 (2H, d, J=3,2 Hz), 3,72-3,79 (1H, m), 4,66-4,81 (1H, m), 7,19-7,31 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 335 [(M+1)]⁺.

Etapa 8: (6R)-7-bencil-6-(fluorometil)-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

- 30 El compuesto obtenido en la etapa 7 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 5 del Ejemplo 12 de referencia y luego se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 4 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 0,84 (2H, s a), 0,92 (2H, a), 2,55, 2,76 (1H, cada uno a), 2,94 (2H, s), 2,95-2,98 (1H, m), 3,72 (2H, s), 3,73-3,94 (2H, m), 4,74, 4,86 (1H, cada uno a), 7,20-7,31 (5H, m).

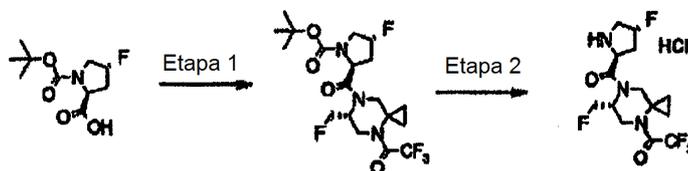
- 35 Etapa 9: clorhidrato de (6R)-6-(fluorometil)-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 8 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 5 del Ejemplo 2 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 1,06-1,11 (4H, m), 2,65-2,90 (3H, m), 3,37-3,65 (2H, m), 3,92 (1H, a), 5,21-5,34- (1H, m), 9,55 (2H, a).

- 40 EM (ESI) m/z: 241 [(M+1)]⁺.

Ejemplo 25 de referencia



Etapa 1: (2S,4R)-4-fluoro-2-[[[(6R)-6-(fluorometil)-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il]carbonil]-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto obtenido en la etapa 9 del Ejemplo 24 de referencia en lugar del compuesto obtenido en la etapa 4 del Ejemplo 8 de referencia se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 9 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

EM (ESI) m/z: 456 [(M+1)]⁺.

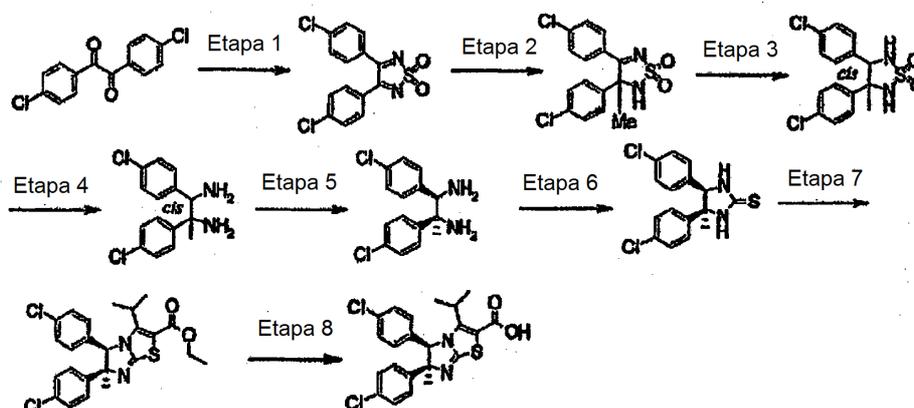
Etapa 2: clorhidrato de (6R)-6-(fluorometil)-7-[(4R)-4-fluoro-L-prolil]-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 5 del Ejemplo 12 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 100 °C) δ: 1,07-1,11 (4H, m), 2,04-2,31 (1H, m), 2,65-2,73 (1H, m), 3,13-3,23 (2H, m), 3,43-3,58 (2H, m), 3,62-3,75 (2H, m), 4,20-4,37 (2H, m), 4,57-4,78 (1H, m), 4,92-4,98 (1H, m), 5,46 (1H, d, J=53,2 Hz), 9,77 (2H, a).

EM (ESI) m/z: 356 [(M+1)]⁺.

Ejemplo 26 de referencia



15

Etapa 1: 1,1-dióxido de 3,4-bis(4-clorofenil)-1,2,5-tiadiazol

Se usó 1,2-bis(4-clorofenil)etano-1,2-diona como material de partida y se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 7 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,47 (4H, d, J=8,8 Hz), 7,53 (4H, d, J=8,8 Hz).

20 Etapa 2: 1,1-dióxido de 3,4-bis(4-clorofenil)-3-metil-2,3-dihidro-1,2,5-tiadiazol

Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (disolución de tetrahidrofurano 0,89 M, 43,1 ml) a una suspensión en tolueno (200 ml) del compuesto (10,0 g, 29,5 mmoles) obtenido en la etapa 1 anterior a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se añadió disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, seguido de extracción con acetato de etilo. Entonces, la fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (11,1 g, cuantitativa) como un aceite incoloro.

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,06 (3H, s), 4,70 (1H, s), 7,30-7,48 (6H, m), 7,63 (2H, d, J=9,0 Hz).

Etapa 3: 1,1-dióxido de (3S*,4R*)-3,4-bis(4-clorofenil)-3-metil-1,2,5-tiadiazolidina

El compuesto obtenido en la etapa 2 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 8 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,85 (3H, s), 4,63 (1H, d, J=6,8 Hz), 4,72 (1H, s), 4,93 (1H, d, J=6,8 Hz), 6,77 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,01 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,17 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,18 (2H, d, J=8,5 Hz).

Etapa 4: (1R*,2S*)-1,2-bis(4-clorofenil)propano-1,2-diamina

El compuesto obtenido en la etapa 3 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 9 del Ejemplo 1 de

referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,49 (3H, s), 4,08 (1H, s), 6,98 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,17 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,25-7,28 (4H, m).

Etapa 5: (1R,2S)-1,2-bis(4-clorofenil)propano-1,2-diamina

- 5 El compuesto obtenido en la etapa 4 anterior se resolvió ópticamente de la misma forma que en la etapa 10 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = +69,2^\circ$ ($c=1,05$, metanol, 23°C)

Etapa 6: (4S,5R)-4,5-bis(4-clorofenil)-4-metilimidazolidin-2-iona

- 10 El compuesto obtenido en la etapa 5 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 11 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,71 (3H, s), 4,94 (1H, s), 6,89 (2H, dt, $J=8,9$, 2,1 Hz), 6,97 (2H, dt, $J=8,9$, 2,1 Hz), 7,17-7,12 (4H, m), 8,74 (1H, s), 8,92 (1H, s).

Etapa 7: (5R,6S)-5,6-bis(4-clorofenil)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de etilo

- 15 El compuesto obtenido en la etapa 6 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 12 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,03 (3H, d, $J=7,0$ Hz), 1,03 (3H, d, $J=7,0$ Hz), 1,37 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,1,0 (3H, s), 3,28-3,47 (1H, m), 4,33 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,57 (1H, s), 6,45-7,18 (8H, m).

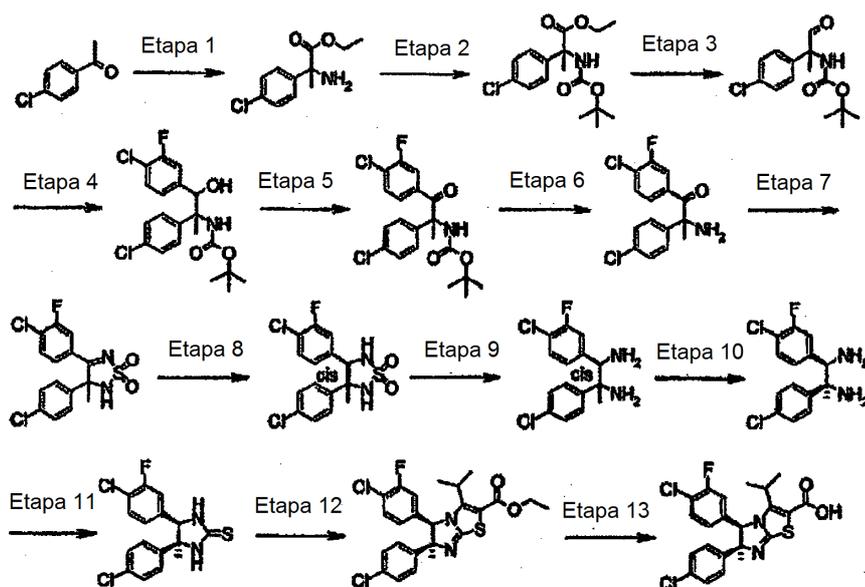
Etapa 8: ácido (5R,6S)-5,6-bis(4-clorofenil)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxílico

- 20 El compuesto obtenido en la etapa 7 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 13 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,83 (3H, d, $J=7,1$ Hz), 0,93 (3H, d, $J=7,1$ Hz), 1,78 (3H, s), 2,99-3,67 (1H, m), 5,79 (1H, s), 6,44-7,43 (8H, m).

EM (ESI) m/z : 447 $[(M+1)]^+$.

Ejemplo 27 de referencia



25

Etapa 1: 2-amino-2-(4-clorofenil)propionato de etilo

Se hizo reaccionar 4'-cloroacetofenona en lugar de 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un aceite amarillo.

EM (ESI) m/z: 228 [(M+1)]⁺.

Etapa 2: 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-(4-clorofenil)propionato de etilo

El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 2 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,17 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,37 (9H, s a), 1,97 (3H, s), 4,08-4,21 (2H, m), 5,92 (1H, a), 7,29-7,33 (2H, m), 7,36-7,41 (2H, m).

EM (ESI) m/z: 350 [(M+Na)]⁺.

Etapa 3: [1-(4-clorofenil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

10 El compuesto obtenido en la etapa 2 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 3 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42 (9H, s a), 1,81 (3H, s), 5,71 (1H, a), 7,31-7,39 (4H, m), 9,27 (1H, s).

Etapa 4: [2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

El compuesto obtenido en la etapa 3 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 4 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (9H, s a), 1,55 (3H, s a), 5,08 (2H, a), 5,40 (1H, a), 6,80 (1H, a), 7,02-7,07 (1H, m), 7,24-7,35 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 436 [(M+Na)]⁺.

Etapa 5: [2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-clorofenil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

20 El compuesto obtenido en la etapa 4 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 5 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,29 (9H, s a), 1,96 (3H, s), 6,19 (1H, a), 7,28-7,42 (7H, m).

EM (ESI) m/z: 434 [(M+Na)]⁺.

Etapa 6: 2-amino-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-clorofenil)propan-1-ona

25 El compuesto obtenido en la etapa 5 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 6 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

EM (ESI) m/z: 312 [(M+1)]⁺.

Etapa 7: 1,1-dióxido de 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(4-clorofenil)-3-metil-2,3-dihidro-1,2,5-tiadiazol

El compuesto obtenido en la etapa 6 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 7 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,06 (3H, s), 4,74 (1H, a), 7,34-7,54 (7H, m).

Etapa 8: 1,1-dióxido de (3S*,4R*)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(4-clorofenil)-3-metil-1,2,5-tiadiazol

El compuesto obtenido en la etapa 7 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 8 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,78 (3H, s), 4,93 (1H, d, J=2,3 Hz), 6,95 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,07-7,14 (3H, m), 7,21 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,35 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,94-7,97 (2H, m).

EM (ESI) m/z: 375 [(M+1)]⁺.

Etapa 9: (1R*,2S*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-clorofenil)propano-1,2-diamina

El compuesto obtenido en la etapa 8 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 9 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,49 (3H, s), 1,50 (4H, rbs), 4,08 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,94 (1H, dd, J=10,5, 1,3 Hz), 7,19 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,26 (4H, s).

EM (ESI) m/z: 313 [(M+1)]⁺.

Etapa 10: (1R,2S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-clorofenil)propano-1,2-diamina

El compuesto obtenido en la etapa 9 anterior se resolvió ópticamente de la misma forma que en la etapa 10 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. EM (ESI) m/z: 313 [(M+1)]⁺.

5 $[\alpha]_D^{25} = +67,4^\circ$ (c=1,0, cloroformo, 25 °C)

Etapa 11: (4S,5R)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(4-clorofenil)-4-metilimidazolidin-2-tiona

El compuesto obtenido en la etapa 10 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 11 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

10 Etapa 12: (5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de etilo

El compuesto obtenido en la etapa 11 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 12 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

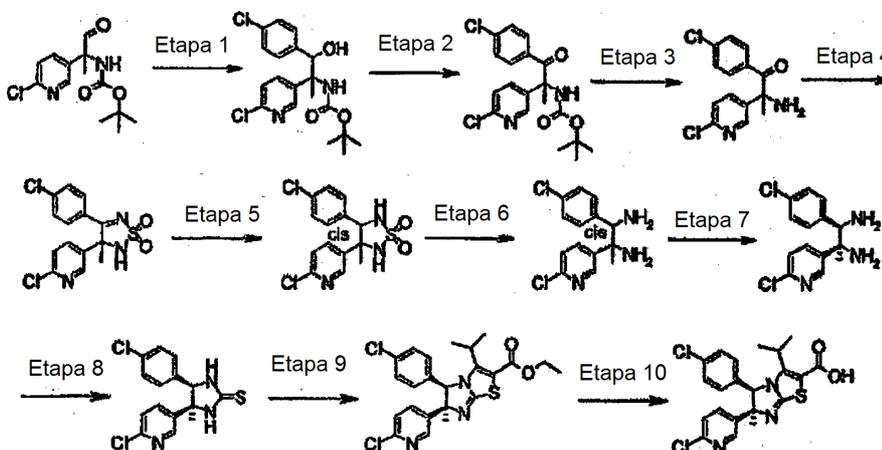
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,90 (3H, d, J=7,3 Hz), 1,02 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,80 (3H, s), 3,35-3,37 (1H, m), 4,25 (2H, q, J=7,1 Hz), 5,03 (1H, s), 6,54 (2H, s a), 7,07-7,12 (5H, m).

Etapa 13: ácido (5R,6S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxílico

El compuesto obtenido en la etapa 12 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 13 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,91 (3H, d, J=7,3 Hz), 0,98 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,18 (1H, td, J=7,1, 0,9 Hz), 1,89 (3H, s), 5,98 (1H, s), 7,20-7,38 (7H, m).

Ejemplo 28 de referencia



Etapa 1: [2-(4-clorofenil)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

25 Se hizo reaccionar bromuro de 4-clorofenilmagnesio en lugar de bromuro de 4-cloro-3-fluorofenilmagnesio de la misma forma que en la etapa 4 del Ejemplo 1 de referencia dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s a), 1,57 (3H, s), 4,89 (1H, a), 5,01 (1H, a), 5,17 (1H, a), 6,74-6,81 (1H, m), 7,09 (1H, s a), 7,17-7,21 (1H, m), 7,28-7,36 (2H, m), 7,64 (1H, a), 8,40 (1H, a).

Etapa 2: [2-(4-clorofenil)-1-(6-cloropiridin-3-il)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

30 El compuesto obtenido en la etapa 1 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 5 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,31 (9H, s a), 2,04 (3H, s), 6,45 (1H, a), 7,28-7,35 (3H, m), 7,54 (2H, d, J=7,6 Hz), 7,71 (1H, a), 8,46 (1H, s).

Etapa 3: 2-amino-1-(4-clorofenil)-2-(6-cloropiridin-3-il)propan-1-ona

El compuesto obtenido en la etapa 2 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 6 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

EM (ESI) m/z: 295 [(M+1)]⁺.

5 Etapa 4: 2-cloro-5-[4-(4-clorofenil)-3-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2,5-tiadiazol-3-il]piridina

El compuesto obtenido en la etapa 3 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 7 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,07 (3H, s), 7,53-7,62 (3H, m), 7,72-7,80 (3H, m), 8,53 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,11 (1H, a).

EM (ESI) m/z: 356 [(M+H)]⁺.

10 Etapa 5: (3S*,4R*)-2-cloro-5-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-3-metil-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-3-il]piridina

El compuesto obtenido en la etapa 4 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 8 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,77 (3H, s), 4,95 (1H, d, J=5,0 Hz), 7,09 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,32 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,48-7,50 (1H, m), 7,95 (1H, d, J=5,0 Hz), 8,01-8,06 (2H, m).

15 EM (ESI) m/z: 358 [(M+1)]⁺.

Etapa 6: (1R*,2S*)-1-(4-clorofenil)-2-(6-cloropiridin-3-il)propano-1,2-diamina

El compuesto obtenido en la etapa 5 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 9 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,52 (3H, s), 1,58 (4H, s a), 4,08 (1H, s), 6,96 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,17-7,22 (3H, m), 7,57 (1H, dd, J=8,4, 2,6 Hz), 8,33 (1H, d, J=2,4 Hz).

EM (ESI) m/z: 296 [(M+1)]⁺.

Etapa 7: (1R,2S)-1-(4-clorofenil)-2-(6-cloropiridin-3-il)propano-1,2-diamina

El compuesto obtenido en la etapa 6 anterior se resolvió ópticamente de la misma forma que en la etapa 10 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un aceite amarillo.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,52 (3H, s), 1,58 (4H, s a), 4,08 (1H, s), 6,96 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,17-7,22 (3H, m), 7,57 (1H, dd, J=8,4, 2,6 Hz), 8,33 (1H, d, J=2,4 Hz).

[α]_D=+69,4° (c=2,0, cloroformo, 24 °C)

Etapa 8: (4S,5R)-5-(4-clorofenil)-4-(6-cloropiridin-3-il)-4-metilimidazolidin-2-iona

30 El compuesto obtenido en la etapa 7 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 11 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,93 (3H, s), 5,02 (1H, s), 6,36 (1H, s a), 6,70 (1H, s a), 6,85 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,12 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,15 (2H, d, J=8,3 Hz), 1,25-7,30 (1H, m), 7,97 (1H, d, J=2,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 338 [(M+1)]⁺.

35 Etapa 9: (5R,6S)-5-(4-clorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de etilo

El compuesto obtenido en la etapa 8 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 12 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,88 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,01 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,33 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,83 (3H, s), 3,32-3,43 (1H, m), 4,26 (2H, q, J=7,2 Hz), 5,12 (1H, s), 6,68-6,81 (2H, ma), 7,00 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,09 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J=8,3, 2,7 Hz), 8,20 (1H, d, J=2,7 Hz).

EM (ESI) m/z: 476 [(M+1)]⁺.

Etapa 10: ácido (5R,6S)-5-(4-clorofenil)-6-(6-cloropiridin-3-il)-3-isopropil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxílico

El compuesto obtenido en la etapa 9 anterior se hizo reaccionar de la misma forma que en la etapa 13 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título como un sólido incoloro.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,76 (3H, d, J=7,1 Hz), 0,96 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,72 (3H, s), 5,70 (1H, s), 6,46-6,62 (2H, m), 7,15-7,29 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J=8,2, 2,3 Hz), 8,25 (1H, s).

EM (ESI) m/z: 448 [(M+1)]⁺.

(Prueba 1 de ejemplo Ensayo de unión de Mdm2/p53)

- 10 Se preparó una dilución de proteínas que contenía 6,25 nM de cada una de las proteínas His-p53 (proteína de fusión de una proteína parcial p53 que tiene aminoácidos de p53 en las posiciones 1 a 132, con una proteína histidina) y GST-Mdm2 (proteína de fusión de una proteína parcial Mdm2 que tiene aminoácidos de Mdm2 en las posiciones 25 a 108 con el residuo de leucina 33 sustituido con ácido glutámico, con glutatión transferasa) usando una disolución de tampón de proteína (HEPES 20 mM a pH 7,4, NaCl 150 mM, 0,1 % de BSA). Esta dilución de proteína se añadió en una cantidad de 8 µl/pocillo a una placa de de 384 pocillos (NBC de bajo volumen de 384 pocillos, Corning Inc., n° de catálogo: 3676).

A continuación, un compuesto de prueba se diluyó con DMSO para producir disolución de tampón de proteína que contenía 10 % de dilución, y esta disolución de tampón se añadió en una cantidad de 4 µl/pocillo a la placa.

- 20 Posteriormente, una disolución que contenía un anticuerpo anti-His marcado con XL665 (anticuerpo anti-6HIS monoclonal HTRF marcado con XL665 (n° de catálogo: 61HISXLB), Schering/Cisbio Bioassays) y un anticuerpo anti-GST marcado con europio (Eu) (anticuerpo anti-GST monoclonal HTRF marcado con criptato de europio, Schering/Cisbio Bioassays, n° de catálogo: 61GSTKLB) a concentraciones de 2,5 µg/ml y 0,325 µg/ml, respectivamente, se preparó usando una disolución de tampón diluyente de anticuerpo (HEPES 20 mM a pH 7,4, NaCl 150 mM, 0,1 % de BSA, KF 0,5 M). Estas diluciones se añadieron en una cantidad de 8 µl/pocillo (volumen de disolución de reacción total: 20 µl/pocillo). Entonces, la placa se dejó a 25 °C durante 1 hora.

- 25 Se midió la fluorescencia resuelta en el tiempo a 620 y 665 nm a una longitud de onda de excitación de 320 nm usando un lector de placas (ARVosx, PerkinElmer Co., Ltd. o PHERAstar, BMG LABTECH). La relación (R) se calculó usando los valores medidos (URF 620 nm y URF 665 nm) según la siguiente fórmula:

$$R = (\text{URF } 665 \text{ nm} - \text{BI} - C \times \text{URF } 620 \text{ nm}) / \text{URF } 620 \text{ nm}$$

- 30 BI: valor medido a 665 nm de disolución de reacción (solo cada disolución de tampón) no complementada con cada proteína, el compuesto y los anticuerpos

$$C (\text{factor de corrección}) = (A - \text{BI}) / D$$

A y D: cada valor medido a 665 nm y 620 nm de disolución de reacción complementada con solo disolución de anticuerpo anti-GST marcado con Eu.

- 35 El valor de R calculado a partir del pocillo complementado con His-p53, GST-Mdm2, el compuesto de prueba y cada anticuerpo se definió como R (muestra). El valor de R calculado a partir del pocillo complementado con His-p53, GST-Mdm2 y cada anticuerpo pero sin el compuesto de prueba se definió como R (control). El valor de R calculado a partir del pocillo complementado con GST-Mdm2, el compuesto de prueba y cada anticuerpo pero sin His-p53 se definió como R (ruido de fondo). T/C se calculó a partir de la fórmula mostrada a continuación. Un valor de CI₅₀ para la unión Mdm2/p53 se calculó por ajuste sigmoide. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

- 40
$$T/C = (R (\text{muestra}) - R (\text{ruido de fondo})) / (R (\text{control}) - R (\text{ruido de fondo}))$$

Los resultados se muestran en la Tabla 20.

Los compuestos de los ejemplos 9, 10, 13 y 14 no forman parte de la presente invención.

[Tabla 20]

	CI ₅₀ (μM)
Compuesto del Ejemplo 1	0,0028
Compuesto del Ejemplo 2	0,0022
Compuesto del Ejemplo 3	0,0039
Compuesto del Ejemplo 4	0,0025
Compuesto del Ejemplo 5	0,0053
Compuesto del Ejemplo 6	0,0024
Compuesto del Ejemplo 7	0,0036
Compuesto del Ejemplo 8	0,0022
Compuesto del Ejemplo 9	0,0041
Compuesto del Ejemplo 10	0,014
Compuesto del Ejemplo 11	0,0032
Compuesto del Ejemplo 12	0,0050
Compuesto del Ejemplo 13	0,0054
Compuesto del Ejemplo 14	0,016
Compuesto del Ejemplo 15	0,0027
Compuesto del Ejemplo 16	0,0023
Compuesto del Ejemplo 17	0,0033
Compuesto del Ejemplo 18	0,0016
Compuesto del Ejemplo 19	0,0016
Compuesto del Ejemplo 20	0,0014
Compuesto del Ejemplo 21	0,0022
Compuesto del Ejemplo 22	0,0026
Compuesto del Ejemplo 23	0,0016
Compuesto del Ejemplo 24	0,0012
Compuesto del Ejemplo 25	0,0017
Compuesto del Ejemplo 26	0,0027
Compuesto del Ejemplo 27	0,0019
Compuesto del Ejemplo 28	0,0031
Compuesto del Ejemplo 29	0,0026
Compuesto del Ejemplo 30	0,0031
Compuesto del Ejemplo 31	0,0031

(Ejemplo 2 de prueba Ensayo de inhibición del crecimiento celular)

Se realizó un ensayo de inhibición del crecimiento celular usando la línea celular derivada de cáncer de pulmón humano NCI-H460 que tiene p53 natural.

5 Células NCI-H460 se suspendieron en un medio (medio RPMI 1640 que contiene 10 % de suero bovino fetal) y la suspensión se inoculó en una cantidad de 500 células/150 µl/pocillo en una placa de múltiples pocillos de 96 pocillos. Un compuesto de prueba se disolvió en DMSO y esta disolución se diluyó con medio para preparar una disolución de muestra (concentración de DMSO: 1 % o inferior). Al día siguiente de la inoculación, medio no complementado con el compuesto de prueba o la disolución de muestra se añadió en una cantidad de 50 µl/pocillo. El ensayo de MTT se realizó inmediatamente después de añadir el medio en una cantidad de 50 µl al día siguiente de la inoculación celular, y después de añadir la disolución de muestra o el medio a células, seguido de cultivo a 37 °C durante 3 días en una atmósfera de 5 % de CO₂. El ensayo de MTT se realizó como se muestra a continuación.

15 Se preparó una disolución de 5 mg/ml de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio, Sigma-Aldrich Co., M-2128) usando una disolución de tampón fosfato (solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco). Esta disolución de MTT se añadió en una cantidad de 20 µl/pocillo. Entonces, la placa se cultivó a 37 °C durante 4 horas en una atmósfera de 5 % de CO₂. La placa se centrifugó a 1200 rpm durante 5 minutos y entonces el sobrenadante de cultivo se eliminó por aspiración usando un dispensador. Se añadió DMSO en una cantidad de 150 µl/pocillo para disolver el formazano generado. La placa se agitó usando un mezclador de placas con revelado de color uniforme de cada pocillo. La absorbancia de cada pocillo se midió en condiciones de DO 540 nm y referencia 660 nm usando un lector de placas (SpectraMax PLUS384, Molecular Devices, CA, EE.UU.).

20 El valor de DO medido el día que se añadió la disolución de muestra se definió como S. El valor de DO medido tres días después de la adición de la disolución de muestra se definió como T. El valor de DO medido tres días después de la adición de la dilución de DMSO se definió como C. T/C (%) se determinó a cada concentración según la fórmula de cálculo mostrada a continuación para preparar una curva de respuesta a dosis, a partir de la cual se calculó el 50 % de la concentración de inhibición del crecimiento (valor de GI₅₀).

$$25 \quad T/C (\%) = (T - S) / (C - S) \times 100$$

Los compuestos de los ejemplos 1 a 6, 8 a 10, 15, 16, 18 a 25, 27, 29 y 31 presentaron efecto anticelular de GI₅₀ (µM) <0,4. Los compuestos de los ejemplos 7, 11 a 14, 17, 26, 28 y 30 presentaron efecto anticelular de 0,4 ≤ GI₅₀ < 2,5 (µM). Los compuestos de los ejemplos 9, 10, 13 y 14 no forman parte de la presente invención.

(Ejemplo 3 de prueba Prueba de actividad antitumoral)

30 Se trasplantó subcutáneamente una línea celular de osteosarcoma humano SJSA-1 o SJSA-1-RE (células en las que un gen indicador p53 se incorporó en SJSA-1) a ratones sin pelo (BALB/C-nu/nu SLC, macho, Japan SLC, Inc.). En el momento de tiempo en el que el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 100 a 200 mm³, los ratones se dividieron en grupos (6 ratones/grupo). Un compuesto de prueba se suspendió en disolución al 0,5 % de metilcelulosa y se administró por vía oral dos veces al día (bid) a una dosis de 50 mg/kg durante 4 días consecutivos. Después de 2 días de descanso de fármaco, los ratones se diseccionaron, los tumores se escindieron y entonces se midieron sus pesos.

El efecto antitumoral (IR (%)) se calculó según la siguiente fórmula:

$$IR (\%) = [1 - (\text{peso del tumor promedio del grupo administrado con compuesto} / \text{peso del tumor promedio del grupo de control sin tratar})] \times 100$$

40 El compuesto del Ejemplo 2 presentó efecto antitumoral de 50 < IR (%) < 70. Los compuestos de los ejemplos 3, 4, 6 y 9 presentaron efecto antitumoral de 70 < IR (%) < 100. El compuesto del Ejemplo 9 no forma parte de la presente invención.

(Ejemplo 4 de prueba Prueba de estabilidad metabólica)

45 100 µl de disolución de tampón fosfato 100 mM (pH 7,4) que contenía compuesto de prueba 3 µM se añadió a 100 µl de disolución de reacción que contenía disolución de tampón fosfato 100 mM (pH 7,4), glucosa-6-fosfato 30 mM, MgCl₂·6H₂O 10 mM, 3 unidades/ml de glucosa-6-fosfato-1-deshidrogenasa y 0,3 a 1,5 mgP/ml de microsomas de hígado humano y la mezcla se incubó a 37 °C durante 20 minutos. Entonces se añadieron 70 µl de disolución tampón de fosfato 100 mM (pH 7,4) que contenía NADP⁺ 3 mM y la mezcla se incubó adicionalmente a 37 °C durante 30 minutos para realizar una prueba de metabolismo microsómico. El compuesto se cuantificó por el procedimiento convencional interno usando un espectrómetro de masas de cuadrupolo conectado a un aparato de cromatografía líquida de alta resolución. La estabilidad metabólica (porcentaje residual del compuesto: % de EM) se determinó según

$$50 \quad EM (\text{ser humano}) (\%) = (\text{relación del área del pico del compuesto de prueba después de la adición de NADP}^+ \text{ e$$

incubación durante 30 minutos) / (relación del área del pico del compuesto de prueba antes de la adición de NADP+) x
100

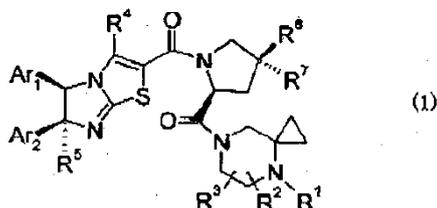
(relación del área del pico: área del pico del compuesto de prueba dividida entre la de la sustancia de patrón interno)

Los resultados se muestran en la Tabla 21.

- 5 Los compuestos de los Ejemplos 9, 10, 13 y 14 no forman parte de la presente invención.

REIVINDICACIONES

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



en la que

5 Ar_1 representa un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano y un grupo alquilo C_1-C_6 ;

Ar_2 representa un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo ciano, o un grupo piridilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo ciano;

10 R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alcanóilo C_1-C_6 y un grupo ciano, un grupo alcanóilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo carbamoilo, un grupo amino y un grupo ciano, un átomo de hidrógeno, o un grupo hidroxilo;

15 R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alcanóilo C_1-C_6 y un grupo ciano, o un átomo de hidrógeno, o R^2 y R^3 pueden formar juntos un grupo oxo, o R^2 y R^3 junto con los átomos de carbono a los que R^2 y R^3 están respectivamente unidos pueden formar un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 5 miembros en una forma espiro o condensada;

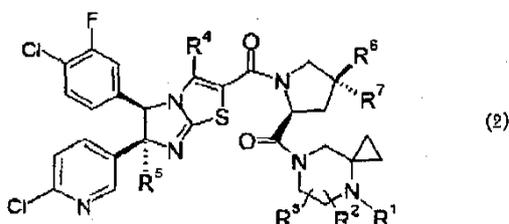
20 R^4 representa un grupo alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alcanóilo C_1-C_6 y un grupo ciano;

25 R^5 representa un grupo alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alcanóilo C_1-C_6 y un grupo ciano;

R^6 representa un átomo de hidrógeno; y

R^7 representa un átomo de halógeno.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula general (2) o una sal del mismo:



30 en la que

R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alcanóilo C_1-C_6 y un grupo ciano, un grupo alcanóilo C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo carbamoilo, un grupo amino y un grupo ciano, un átomo de hidrógeno, o un grupo hidroxilo;

35 R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 que puede tener uno o más

sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alcanóilo C₁-C₆ y un grupo ciano, o R² y R³ pueden formar juntos un grupo oxo, o R² y R³ junto con los átomos de carbono a los que R² y R³ están respectivamente unidos pueden formar un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 5 miembros en una forma espiro o condensada;

5

R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alcanóilo C₁-C₆ y un grupo ciano;

R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alcanóilo C₁-C₆ y un grupo ciano;

10

R⁶ representa un átomo de hidrógeno; y

R⁷ representa un átomo de halógeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 o una sal del mismo, en el que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcanóilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, o un átomo de hidrógeno.

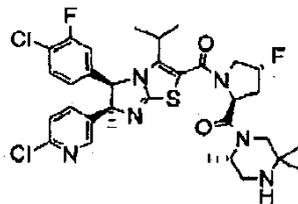
15

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal del mismo, en el que R⁴ es un grupo alquilo C₁-C₆.

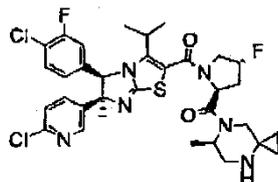
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo, en el que R⁵ es un grupo alquilo C₁-C₆.

20

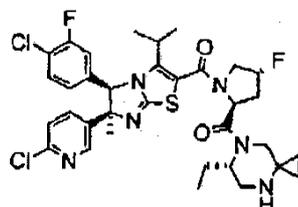
6. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula:



7. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula:

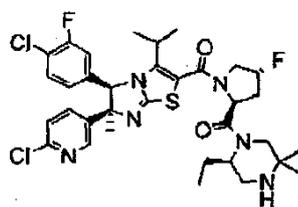


8. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula:



25

9. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula:



10. Un medicamento que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo como principio activo.
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 12. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo para la fabricación de un medicamento.
13. Un agente antineoplásico que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo como principio activo.
- 10 14. Un agente antineoplásico según la reivindicación 13, en el que el cáncer es cualquiera seleccionado de cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, leucemia mieloide aguda, linfoma maligno, retinoblastoma, neuroblastoma y sarcoma.
- 15 15. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer.
16. Uso según la reivindicación 15, en el que el cáncer está seleccionado de cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, leucemia mieloide aguda, linfoma maligno, retinoblastoma, neuroblastoma y sarcoma.
17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer.
- 20 18. Un compuesto para su uso según la reivindicación 17, en el que el cáncer está seleccionado de cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, leucemia mieloide aguda, linfoma maligno, retinoblastoma, neuroblastoma y sarcoma.