

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 705**

51 Int. Cl.:

C07D 519/00	(2006.01) A61P 17/00	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01) A61P 17/06	(2006.01)
A61K 31/438	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01) A61P 21/04	(2006.01)
A61K 31/55	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01)	
A61P 3/10	(2006.01)	
A61P 7/00	(2006.01)	
A61P 11/02	(2006.01)	
A61P 11/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2010 PCT/JP2010/062873**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.02.2011 WO2011013785**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2010 E 10804531 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2460806**

54 Título: **Compuesto de anillos espiro que contiene nitrógeno y uso medicinal del mismo**

30 Prioridad:

31.07.2009 JP 2009179502
13.08.2009 US 274137 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.06.2017

73 Titular/es:

JAPAN TOBACCO, INC. (100.0%)
2-1, Toranomom 2-chome
Minato-ku, Tokyo 105-8422, JP

72 Inventor/es:

NOJI, SATORU;
SHIOZAKI, MAKOTO;
MIURA, TOMOYA;
HARA, YOSHINORI;
YAMANAKA, HIROSHI;
MAEDA, KATSUYA;
HORI, AKIMI;
INOUE, MASAFUMI y
HASE, YASUNORI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 616 705 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

Compuesto de anillos espiro que contiene nitrógeno y uso medicinal del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de anillos espiro que contiene nitrógeno nuevo y a un uso farmacéutico del mismo. En concreto, la presente invención se refiere a un inhibidor de la Janus quinasa 3, denominada en lo sucesivo en el presente documento como JAK3, un compuesto para la prevención o el tratamiento del rechazo del trasplante de órganos, la reacción del injerto contra el hospedador tras el trasplante, la enfermedad autoinmunitaria y la enfermedad alérgica y un uso farmacéutico del mismo.

La presente invención también se refiere a un inhibidor de la Janus quinasa 2, denominada en lo sucesivo en el presente documento como JAK2, un compuesto para la prevención o el tratamiento de las enfermedades mieloproliferativas crónicas y un uso farmacéutico del mismo.

Técnica anterior

JAK3 es un miembro de la familia Janus que pertenece a las proteína quinasas. Aunque otros miembros de esta familia se expresan en diversos tejidos, JAK3 se expresa solo en células hematopoyéticas.

Esta expresión limitada está implicada en un importante papel de JAK3 por una asociación no covalente de JAK3 con cadenas γ comunes a múltiples receptores relacionados que incluyen los de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21, en la transducción de señales mediada por receptor.

Los niveles de proteína JAK3 reducidos de forma significativa o los defectos génicos en las cadenas γ comunes, se encuentran en la población de pacientes de inmunodeficiencia combinada grave, denominada en lo sucesivo en el presente documento IDCG. Eso indica que se produce una inmunosupresión por el bloqueo de la ruta de señalización mediada por JAK3.

Se ha informado que, en experimentos con animales, JAK3 desempeña un papel importante en la madurez de linfocitos NK, linfocitos B y linfocitos T y se necesita esencialmente para el mantenimiento de las funciones de los linfocitos T.

También se ha informado que CP-690.550 ((3R,4R)-3-[4-metil-3-[N-metil-N-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-4-il)amino]piperidin-1-il]-3-oxopropionitrilo), un inhibidor de JAK3, mejora la artritis reumatoide y la psoriasis y muestra efectos de supresión del rechazo en un modelo de trasplante renal de simio y efectos de supresión de la inflamación de las vías respiratorias en un modelo de asma de ratón.

A la vista de los conocimientos anteriores, se cree que para la prevención o el tratamiento del rechazo del trasplante de órganos, la reacción del injerto contra el hospedador tras el trasplante, la enfermedad autoinmunitaria y la enfermedad alérgica, es útil la regulación de la actividad inmunitaria mediante inhibidores de JAK3.

Por otro lado, se ha señalado que la inhibición de JAK2 es útil para pacientes que padecen enfermedades mieloproliferativas crónicas. Las enfermedades mieloproliferativas crónicas incluyen policitemia vera, mielofibrosis primaria, trombocitemia esencial, leucemia mielógena crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia neutrofílica crónica, mastocitosis sistémica.

Se cree que las enfermedades mieloproliferativas crónicas pueden estar provocadas por mutaciones celulares adquiridas en las células madre hematopoyéticas y se ha informado que una gran mayoría de los pacientes de policitemia vera, así como una cantidad significativa de pacientes de mielofibrosis primaria y de trombocitemia esencial, tienen mutaciones de JAK2 con ganancia de función. También se ha informado que la inhibición de la JAK2V617F quinasa por inhibidores de bajo peso molecular provoca una inhibición de la proliferación de las células hematopoyéticas.

A la vista de los conocimientos anteriores, se cree que la regulación de la proliferación de las células hematopoyéticas por los inhibidores de JAK2 es útil para la prevención o el tratamiento de las enfermedades mieloproliferativas crónicas.

Se conocen cuatro tipos de miembros de la familia Janus quinasa, denominada en lo sucesivo en el presente documento como JAK, incluyendo Janus quinasa 1, denominada en lo sucesivo en el presente documento como JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina quinasa 2, denominada en lo sucesivo en el presente documento como Tyk2 y se cree que, de forma similar a un inhibidor de JAK3, un inhibidor de JAK1 y un inhibidor de Tyk2 también son útiles para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades.

65

Divulgación de la invención

Problemas a resolver mediante la invención

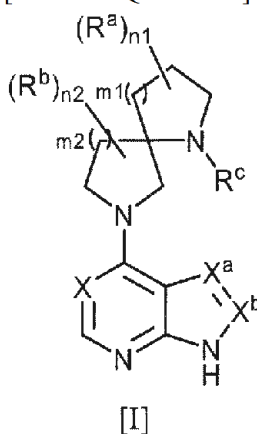
- 5 De acuerdo con estudios extensos con el fin de desarrollar un agente terapéutico o preventivo nuevo alternativo al convencional, para el rechazo del trasplante de órganos, la reacción del injerto contra el hospedador tras el trasplante, la enfermedad autoinmunitaria y la enfermedad alérgica, los inventores han encontrado compuestos de anillos espiro que contienen nitrógeno nuevos con efecto inhibidor de JAK3 y lograron la presente invención.
- 10 Los presentes inventores también han encontrado compuestos de anillos espiro que contienen nitrógeno nuevos con efecto inhibidor de JAK2 y lograron la presente invención.

Medios de resolver los problemas

- 15 Específicamente, la presente invención es como se indica a continuación.

[1] Un compuesto de la siguiente fórmula general [I]:

[Fórmula Química 1]



20 en la que R^a es igual o diferente y cada uno es:

- (1) alquilo C₁₋₆, o
 (2) un átomo de halógeno,
 n₁ es un número entero seleccionado de 0 a 4,
 25 R^b es igual o diferente y cada uno es:

- (1) alquilo C₁₋₆, o
 (2) un átomo de halógeno, n₂ es un número entero seleccionado de 0 a 4,
 30 m₁ es un número entero seleccionado de 0 a 3,
 m₂ es un número entero seleccionado de 1 a 4,
 X^a=X^b es:

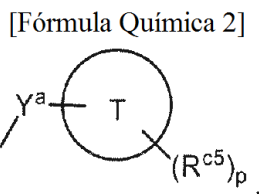
- (1) CH=CH,
 (2) N=CH, o
 (3) CH=N,
 35 X es:

- (1) un átomo de nitrógeno, o
 (2) C-R^d en el que R^d es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
 40 R^c es un grupo seleccionado entre los siguientes (1) a (6):

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes
 seleccionados entre el siguiente Grupo A,
 (3) -C(=O)-R^{c1},
 (4) -C(=O)-O-R^{c2},
 (5) -C(=O)-NR^{c3}R^{c4}
 45 en el que R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} y R^{c4} son iguales o diferentes y cada uno es:

- (i) un átomo de hidrógeno, o
- (ii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente Grupo A, o

5 (6) un grupo de fórmula:



en el que Y^a es un grupo seleccionado entre los siguientes (i) a (iii):

- 10
- (i) alquileno C_{1-6} ,
 - (ii) $-C(=O)-$, o
 - (iii) $-C(=O)-O-$,
- El Anillo T es:

- 15
- (i) arilo C_{6-10} ,
 - (ii) cicloalquilo C_{3-10} , o
 - (iii) monoheterociclilo saturado en el que el monoheterociclilo saturado comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, así como átomos de carbono y el número de átomos constituyentes en el anillo es de 3 a 7,
- 20 R^{c5} es igual o diferente y cada uno es:

- 25
- (i) ciano, o
 - (ii) nitro,
- p es un número entero seleccionado de 0 a 4,
El Grupo A es el grupo que consiste en:

- 30
- (a) hidroxilo,
 - (b) alcoxi C_{1-6} ,
 - (c) ciano,
 - (d) alcoxicarbonilo C_{1-6} ,
 - (e) alquilcarboniloxi C_{1-6} y
 - (f) alqueniloxi C_{2-6} o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

35 [2] El compuesto de [1], en el que, en la fórmula general [I], n_1 es un número entero seleccionado de 0 a 2, n_2 es un número entero seleccionado de 0 a 2, m_1 es un número entero seleccionado de 0 a 3, m_2 es un número entero seleccionado de 1 a 3, X es:

- (1) un átomo de nitrógeno, o
- (2) $C-R^d$ en el que R^d es un átomo de halógeno,

45 R^c es un grupo seleccionado entre los siguientes (1) a (6):

- 50
- (1) un átomo de hidrógeno,
 - (2) alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre el siguiente Grupo A,
 - (3) $-C(=O)-R^{c1}$,
 - (4) $-C(=O)-O-R^{c2}$,
 - (5) $-C(=O)-NR^{c3}R^{c4}$
- en el que R^{c1} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el siguiente Grupo A,

55 R^{c2} es alquilo C_{1-6} ,

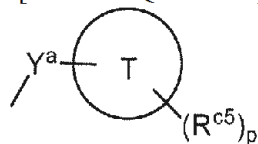
R^{c3} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el siguiente Grupo A, R^{c4} es

- (i) un átomo de hidrógeno, o
- (ii) alquilo C₁₋₆, o

(6) un grupo de fórmula:

5

[Fórmula Química 3]



en el que Y^a es un grupo seleccionado entre los siguientes (i) a (iii):

10

- (i) alquileno C₁₋₆,
- (ii) -C(=O)-, o
- (iii) -C(=O)-O-,

El Anillo T es:

15

- (i) fenilo,
 - (ii) cicloalquilo C₃₋₆, o
 - (iii) pirrolidinilo,
- R^{c5} es

20

- (i) ciano, o
 - (ii) nitro,
- p es un número entero seleccionado de 0 o 1,

El Grupo A es el grupo que consiste en:

25

- (a) hidroxilo,
- (b) alcoxi C₁₋₆,
- (c) ciano,
- (d) alcoxycarbonilo C₁₋₆,
- (e) alquilcarboniloxi C₁₋₆, y
- (f) alquenihoxi C₂₋₆ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

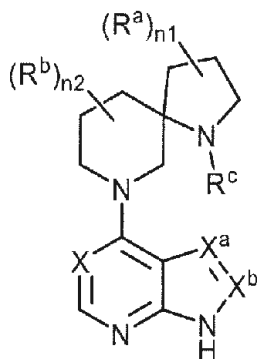
30

[3] El compuesto de uno cualquiera de [1] o [2], en el que m₁ es un número entero de 0 o 1 y m₂ es un número entero de 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

35

[4] El compuesto de [3], en el que una combinación de (m₁,m₂) es (1,2), que es un compuesto de la fórmula general [II]:

[Fórmula Química 4]



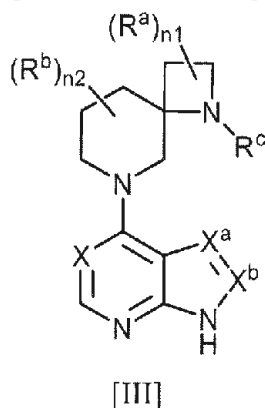
[II]

40

en la que cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido en [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[5] El compuesto de [3], en el que una combinación de (m₁,m₂) es (0,2), que es un compuesto de la fórmula general [III]:

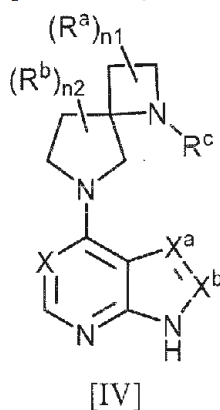
[Fórmula Química 5]



en la que cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido en [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

- 5 [6] El compuesto de [3], en el que una combinación de (m1,m2) es (0,1), que es un compuesto de la fórmula general [IV]:

[Fórmula Química 6]



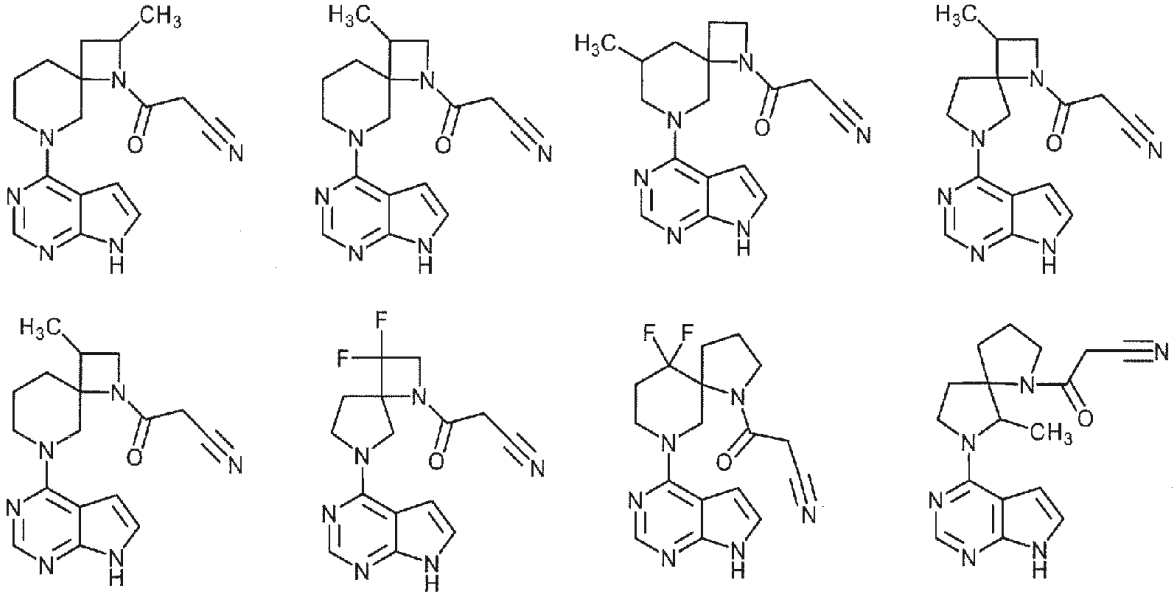
en la que cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido en [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

- 10 [7] El compuesto de uno cualquiera de [1] o [2], en el que una combinación de (m1,m2) se selecciona entre (0,3), (2,1), (2,2) o (3,2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
- [8] El compuesto de uno cualquiera de [1] a [7], en el que $X^a=X^b$ es CH=CH y X es un átomo de nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
- 15 [9] El compuesto de uno cualquiera de [1] o [2], en el que una combinación de (n1,n2) es (0,0) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
- [10] El compuesto de uno cualquiera de [1] o [2], en el que una combinación de (n1,n2) es (1,0) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
- [11] El compuesto de uno cualquiera de [1] o [2], en el que una combinación de (n1,n2) es (0,1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
- 20 [12] El compuesto de uno cualquiera de [1] o [2], en el que una combinación de (n1,n2) es (2,0) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
- [13] El compuesto de uno cualquiera de [1] o [2], en el que una combinación de (n1,n2) es (0,2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
- 25 [14] El compuesto de uno cualquiera de [10] o [12], en el que R^a es metilo o un átomo de flúor o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
- [15] El compuesto de uno cualquiera de [1] a [14], en el que R^c es $-C(=O)-R^{c1}$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
- 30 [16] El compuesto de [15], en el que R^{c1} es alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo o ciano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
- [17] El compuesto de uno cualquiera de [1] a [14], en el que R^c es $-C(=O)-NR^{c3}R^{c4}$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
- [18] El compuesto de [17], en el que R^{c3} es alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo ciano y R^{c4} es hidrógeno o una sal

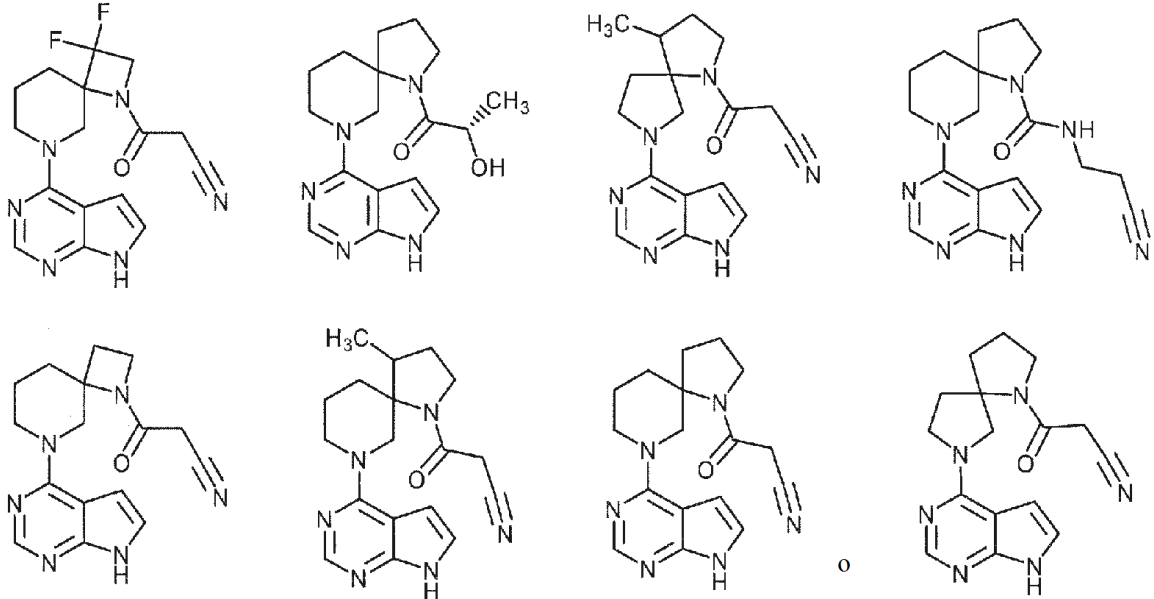
farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[19] El compuesto de [1] seleccionado entre la siguiente fórmula química estructural:

[Fórmula Química 7]



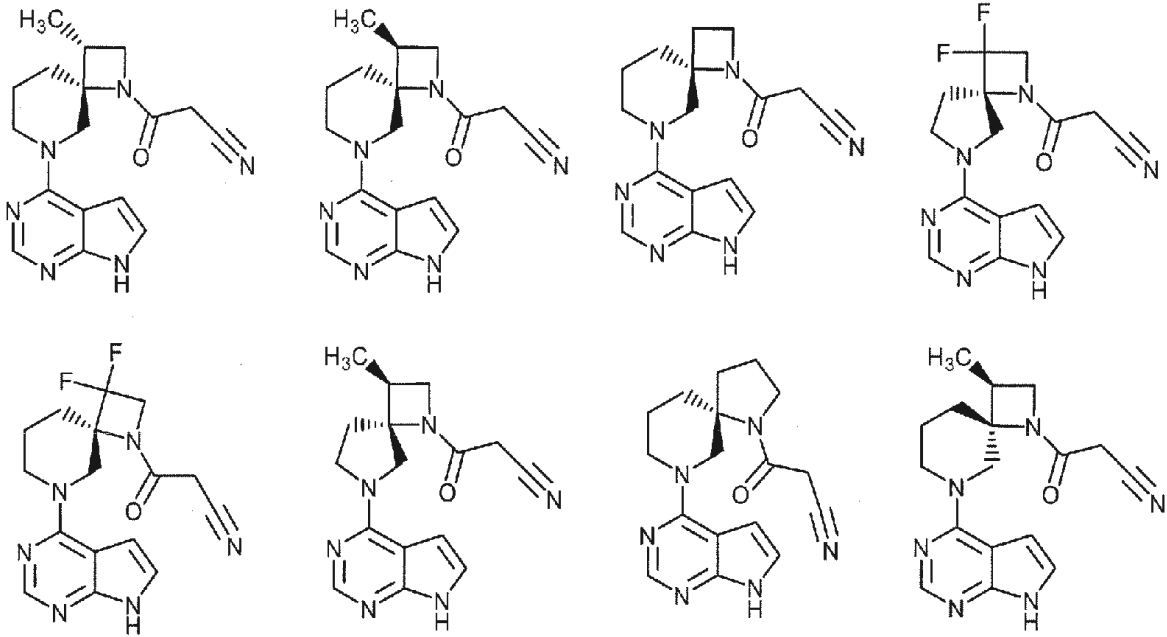
[Fórmula Química 8]



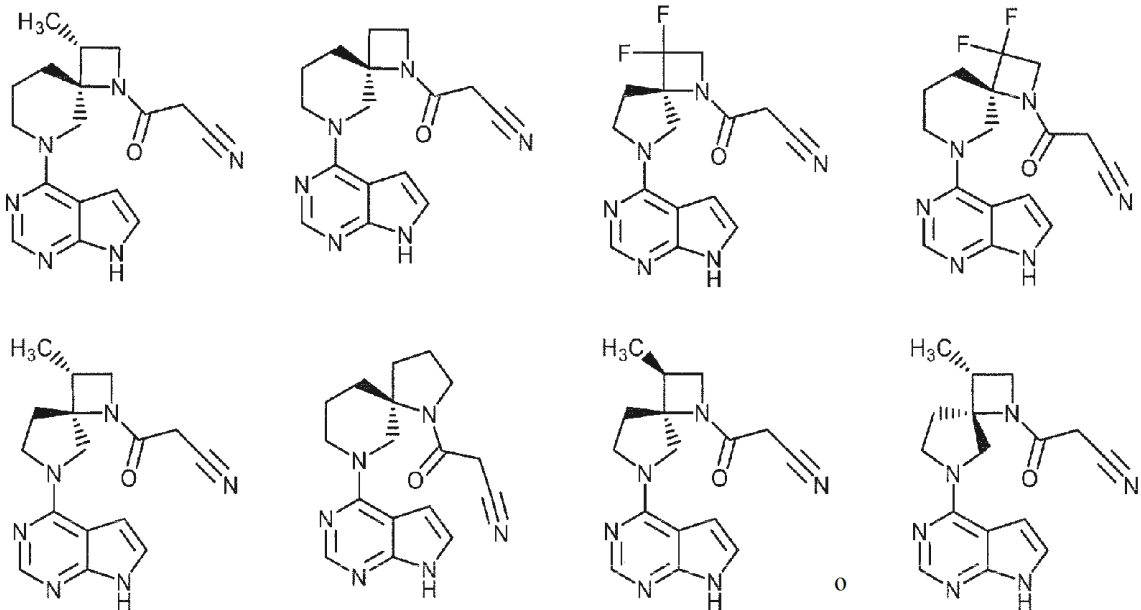
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[20] El compuesto de [1] seleccionado entre la siguiente fórmula química estructural:

[Fórmula Química 9]



[Fórmula Química 10]



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
 [21] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera de [1] a [20] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
 [22] Un inhibidor de Janus quinasa, que comprende el compuesto de uno cualquiera de [1] a [20] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
 10 [23] El inhibidor de la Janus quinasa de [22], en el que la Janus quinasa es Janus quinasa 3.
 [24] El inhibidor de la Janus quinasa de [22], en el que la Janus quinasa es Janus quinasa 2.
 [25] Un agente terapéutico o preventivo para una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en rechazo del trasplante de órganos, reacción del injerto contra el hospedador tras el trasplante, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad alérgica y enfermedad mieloproliferativa crónica, que comprende el compuesto de uno cualquiera de
 15 [1] a [20] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
 [26] Un agente terapéutico o preventivo para la artritis reumatoide, que comprende el compuesto de uno cualquiera de [1] a [20] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[27] Un agente terapéutico o preventivo para la psoriasis, que comprende el compuesto de uno cualquiera de [1] a [20] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[28] Un compuesto para su uso en la inhibición de la Janus quinasa, que comprende administrar a un mamífero una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de uno cualquiera de [1] a [20] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[29] El compuesto de [28], en el que la Janus quinasa es Janus quinasa 3.

[30] El compuesto de [28], en el que la Janus quinasa es Janus quinasa 2.

[31] Un compuesto para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo consistente en rechazo del trasplante de órganos, reacción del injerto contra el hospedador tras el trasplante, enfermedad autoinmunitaria, enfermedades alérgicas y enfermedad mieloproliferativa crónica, que comprende administrar a un mamífero una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de uno cualquiera de [1] a [20] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[32] Un compuesto para su uso en el tratamiento o la prevención de la artritis reumatoide, que comprende administrar a un mamífero una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de uno cualquiera de [1] a [20] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[33] Un compuesto para uso en el tratamiento o la prevención de la psoriasis, que comprende administrar a un mamífero una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de uno cualquiera de [1] a [20] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[34] Uso del compuesto de uno cualquiera de [1] a [20] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de un inhibidor de la Janus quinasa.

[35] El uso de [34], en el que la Janus quinasa es Janus quinasa 3.

[36] El uso de [34], en el que la Janus quinasa es Janus quinasa 2.

[37] Uso del compuesto de uno cualquiera de [1] a [20] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consistente en rechazo del trasplante de órganos, reacción del injerto contra el hospedador tras el trasplante, enfermedad autoinmunitaria, enfermedades alérgicas y enfermedad mieloproliferativa crónica.

[38] Uso del compuesto de uno cualquiera de [1] a [20] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la artritis reumatoide.

[39] Uso del compuesto de uno cualquiera de [1] a [20] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la psoriasis.

[40] Un kit comercial, que comprende (a) una composición farmacéutica que comprende el como principio activo el compuesto de uno cualquiera de [1] a [20] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo; y (b) un prospecto de envase del fármaco de la composición farmacéutica que indica que la composición farmacéutica puede utilizarse o debería utilizarse para el tratamiento o la prevención de la artritis reumatoide o la psoriasis.

[41] Un embalaje comercial, que comprende (a) una composición farmacéutica que comprende como el principio activo el compuesto de uno cualquiera de [1] a [20] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo; y (b) un prospecto de envase del fármaco de la composición farmacéutica que indica que la composición farmacéutica puede utilizarse o debería utilizarse para el tratamiento o la prevención de la artritis reumatoide o la psoriasis.

Efecto de la invención

El compuesto de anillos espiro que contiene nitrógeno de la invención, de la presente solicitud, es eficaz como un agente terapéutico o preventivo para el rechazo del trasplante de órganos, la reacción del injerto contra el hospedador tras el trasplante, la enfermedad autoinmunitaria y la enfermedad alérgica, etc., debido a su efecto de inhibición de la actividad de JAK3.

Además, el compuesto de anillos espiro que contiene nitrógeno de la invención, de la presente solicitud, es eficaz como un agente terapéutico o preventivo para las enfermedades mieloproliferativas crónicas debido a su efecto de inhibición de la actividad de JAK2.

Mejor modo para realizar la invención

Los términos y las frases usados en el presente documento se definen de la siguiente manera.

La expresión "opcionalmente sustituido" incluye casos en los que las posiciones sustituibles están sustituidas y no están sustituidas (sin sustituir) en el grupo objeto. El término "sin sustituir" se refiere un caso tal en el que todas las posiciones sustituibles están sustituidas con un átomo de hidrógeno en el grupo objeto.

Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo A" incluye casos en los que las posiciones sustituibles de alquilo C₁₋₆ están sustituidas con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo A y no sustituidos (sin sustituir).

La expresión "átomo de halógeno " incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

5 La expresión "alquilo C₁₋₆" se refiere un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada C₁₋₆, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1- dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc.

10 La expresión "alqueno C₂₋₆" se refiere un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada C₂₋₆ que contiene uno o más dobles enlaces, por ejemplo vinilo, 1-metilvinilo, 1-propenilo, alilo, metilpropenilo (incluyendo 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, etc.), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, metilbutenilo (incluyendo 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, etc.), pentenilo, metilpentenilo, hexenilo, preferiblemente vinilo, 1-metilvinilo, 1-propenilo, metilpropenilo, etc.

15 La expresión "alqueno C₁₋₆" se refiere a un grupo divalente derivado de un alquilo C₁₋₆ de cadena lineal como se ha definido anteriormente, por ejemplo metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, preferiblemente metileno, etileno, etc.

20 La expresión "arilo C₆₋₁₀" se refiere un hidrocarburo aromático C₆₋₁₀, por ejemplo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, preferiblemente fenilo.

25 La expresión "cicloalquilo C₃₋₁₀" se refiere un hidrocarburo monocíclico saturado C₃₋₁₀, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, preferiblemente cicloalquilo C₃₋₆ (incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.).

30 La expresión "monoheterociclilo saturado" en el que el monoheterociclilo saturado comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, así como átomos de carbono y el número de átomos constituyentes en el anillo es de 3 a 7 incluye oxiranilo, tianilo, aziridinilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, pirrolidino (incluyendo 1-pirrolidinilo), tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperidino (incluyendo 1-piperidinilo), morfolinilo, morfolino (incluyendo 4-morfolinilo), tiomorfolinilo, tiomorfolino (incluyendo 4-tiomorfolinilo), piperazinilo, piperazino (incluyendo 1-piperazinilo), hexahidro-1,3-oxazinilo, homomorfolina, homopiperazina, etc.

35 La expresión "alcoxi C₁₋₆" se refiere un alcoxi de cadena lineal o ramificada C₁₋₆, particularmente metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, s-butoxi, t-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, 2-metilbutoxi, neopentiloxi, 1-etilpropoxi, hexiloxi, etc.

40 La expresión "alcoxicarbonilo C₁₋₆" se refiere a un grupo en el que un alcoxi de cadena lineal o ramificada C₁₋₆ se une a un carbonilo, particularmente metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, s-butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, isopentiloxicarbonilo, 2-metilbutoxicarbonilo, neopentiloxicarbonilo, 1-etilpropoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, 4-metilpentiloxicarbonilo, etc.

45 La expresión "alquilcarboniloxi C₁₋₆" se refiere a un grupo en el que un "grupo en el que el alquilo C₁₋₆ se une a un carbonilo" se une a un oxígeno, particularmente acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, etc.

La expresión "alquenoiloxi C₂₋₆" se refiere a un grupo en el que el "alqueno C₂₋₆" se une a un oxígeno, particularmente aliloxi, 1-buteniloxi, etc.

50 A continuación se ilustran realizaciones preferibles para cada grupo en un compuesto de la fórmula general [I], que también se denomina como compuesto de la presente invención más adelante en el presente documento.

Las realizaciones preferibles de R^a incluyen:

- 55 (1) metilo, o
(2) un átomo de flúor, etc.

Las realizaciones preferibles de n₁ incluyen un número entero de 0, 1 o 2.

60 Las realizaciones preferibles de R^b incluyen:

- (1) metilo, o
(2) un átomo de flúor, etc.

65 Las realizaciones preferibles de n₂ incluyen un número entero de 0, 1 o 2.

Las realizaciones preferibles de m1 incluyen un número entero seleccionado entre 0 a 3.

Las realizaciones preferibles de m2 incluyen un número entero de 1, 2 o 3.

5 Una combinación de (m1,m2) incluye (0,1), (0,2), (0,3), (1,1), (1,2), (2,1), (2,2) o (3,2).

Preferiblemente, R^a y R^b pueden estar sustituidos en átomos de carbono, constituyendo cada uno un espirociclo de fórmula general [I] excepto para un espiro carbono y átomos de carbono que no están sustituidos con R^a o R^b están saturados con átomos de hidrógeno. En caso de que n1 sea 2 o superior, R^a puede ser cada uno igual o diferente y está sustituido en la misma posición o en posiciones diferentes. Además, en case de que n2 sea 2 o superior, R^b pueden ser cada uno iguales o diferentes y están sustituidos en la misma posición o en posiciones diferentes.

10

X^a=X^b es:

- 15 (1) CH=CH,
(2) N=CH, o
(3) CH=N,

preferiblemente (1) CH=CH.

20

Las realizaciones preferibles de X son:

- (1) un átomo de nitrógeno, o
(2) C-Cl,

25

más preferiblemente (1) átomo de nitrógeno.

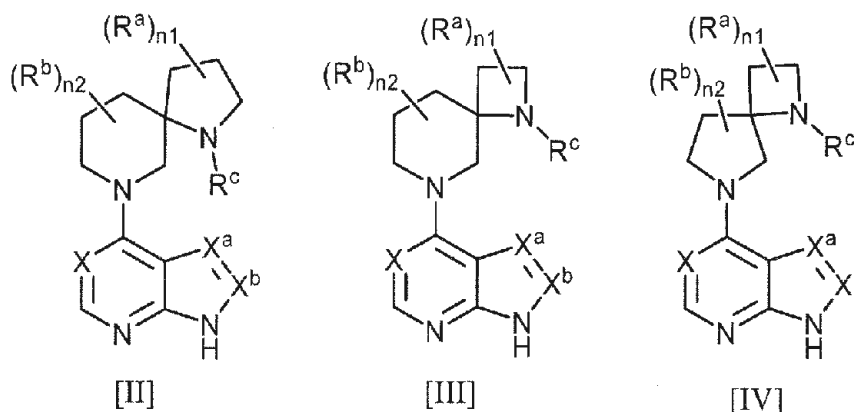
Las realizaciones preferibles de R^c incluyen un átomo de hidrógeno, cianoetilo, acetilo, bencilo, cianometilcarbonilo, propeniloetilcarbonilo, 2-propanilcarbonilo, etilcarbonilo, metoxicarbonilo, (S)-hidroxietilcarbonilo, hidroximetilcarbonilo, 1-hidroxietilcarbonilo, acetoximetilcarbonilo, (S)-acetoxietilcarbonilo, metoximetilcarbonilo, metoxietilcarbonilo, (S)-metoxietilcarbonilo, (R)-metoxietilcarbonilo, 3-cianopirrolidinilcarbonilo, 3-cianofenilcarbonilo, 4-cianofenilcarbonilo, metoxicarboniletalcarbonilo, p-nitrofenoxicarbonilo, 1-cianometilciclopropanilcarbonilo, t-butoxicarbonilo, N-etilcarbamoilo, N-cianometilcarbamoilo, N-cianoetilcarbamoilo, N,N-metilcianometilcarbamoilo, N,N-metilcianoetilcarbamoilo, N-propanilcarbamoilo, preferiblemente cianometilcarbonilo, hidroximetilcarbonilo o cianoetilcarbamoilo.

30

35

Las realizaciones preferidas de un compuesto de la fórmula general [I] incluyen compuestos de las siguientes fórmulas:

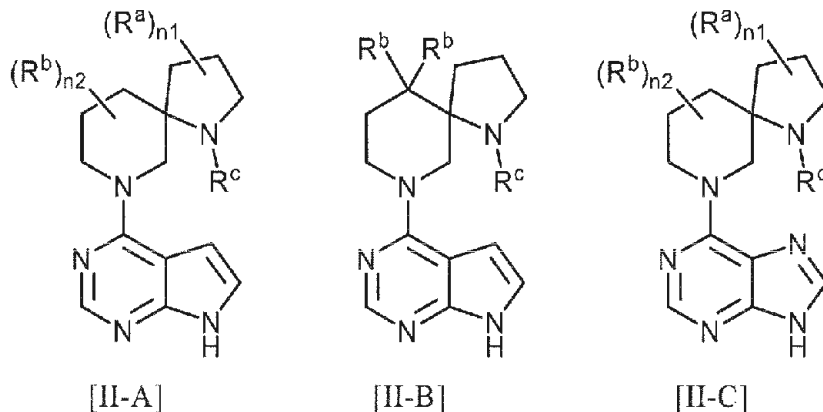
[Fórmula Química 11]



40

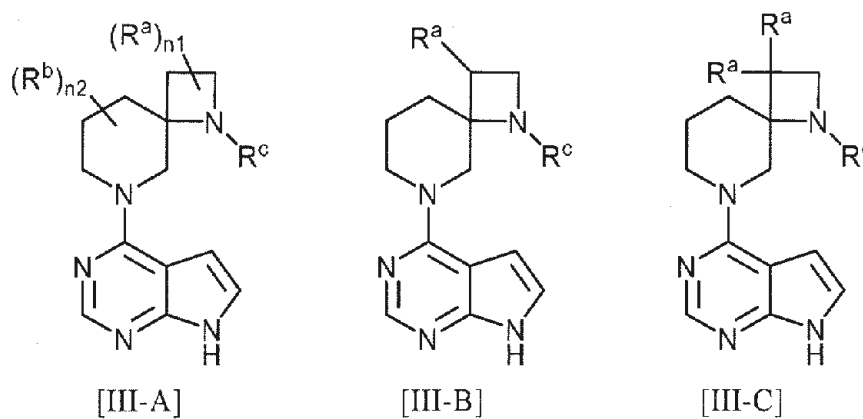
Un compuesto de fórmula general [II] incluye preferiblemente un compuesto de la fórmula general [II-A], [II-B] o [II-C].

[Fórmula Química 12]



Un compuesto de fórmula general [III] incluye preferiblemente un compuesto de la fórmula general [III-A], [III-B] o [III-C].

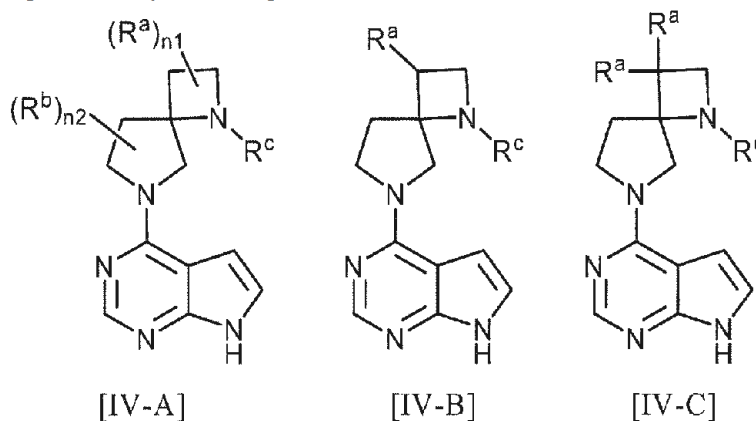
[Fórmula Química 13]



5

Un compuesto de fórmula general [IV] incluye preferiblemente un compuesto de la fórmula general [IV-A], [IV-B] o [IV-C].

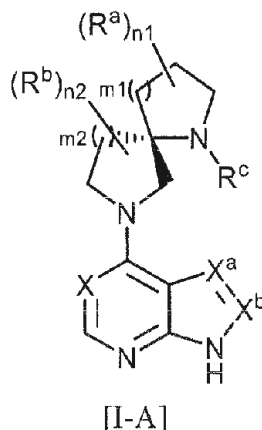
[Fórmula Química 14]



10

Otra realización preferible de un compuesto de la fórmula general [I] incluye compuestos de la siguiente fórmula:

[Fórmula Química 15]



Otra realización preferente de un compuesto de fórmula general [I] tiene efectos inhibidores de JAK1 y/o JAK2 y/o Tyk2, así como efecto inhibidor de JAK3. Más preferentemente, un compuesto de fórmula general [I] tiene todos los efectos inhibidores de JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2.

La "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto de la fórmula general [I], que también se denomina el compuesto de la presente invención en lo sucesivo en el presente documento, puede ser cualquiera de las sales no tóxicas del compuesto de la presente invención e incluye una sal con un ácido inorgánico, un ácido orgánico, una base inorgánica, una base orgánica, un aminoácido, etc.

La sal con un ácido inorgánico incluye una sal con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, etc.

La sal con un ácido orgánico incluye una sal con ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.

La sal con una base inorgánica incluye sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de amonio, etc.

La sal con una base orgánica incluye una sal con metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina, guanidina, piridina, picolina, colina, cinconina, meglumina, etc.

La sal con un aminoácido incluye una sal con lisina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

De acuerdo con métodos conocidos, cada sal puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [I] con una base inorgánica, una base orgánica, un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un aminoácido.

El "solvato" se refiere a un material en el que las moléculas de disolvente se coordinan con un compuesto de la fórmula general [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, e incluye hidrato. Un solvato preferible es un solvato farmacéuticamente aceptable, incluyendo 1 hidrato, 1/2 hidrato o 2 hidrato de un compuesto de la fórmula general [I], 1 hidrato de sal de sodio de un compuesto de la fórmula general [I], 1 metanolato, 1 etanolato o 1 acetonitrilato de un compuesto de la fórmula general [I], 2/3 etanolato de 2 clorhidrato de un compuesto de la fórmula general [I], etc. Un solvato más preferido es 1 hidrato de un compuesto de la fórmula general [I]. De acuerdo con métodos conocidos, puede obtenerse un solvato de los mismos.

Un compuesto de fórmula general [I] también existe en forma de diversos "isómeros". Por ejemplo, un isómero geométrico de los mismos incluye isómeros E y Z. En caso de que exista cualquier átomo de carbono asimétrico, en estereoisómero basado en tales átomos de carbono incluye enantiómeros y diastereómeros. En caso de que exista cualquier eje quiral, existe un estereoisómero basado en tales ejes. Un tautómero puede existir como puede ser el caso. Por lo tanto, el alcance de la presente invención abarca todos estos isómeros y una mezcla de los mismos.

Un compuesto de fórmula general [I] también puede marcarse mediante isótopos (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , etc.).

Un compuesto preferible de fórmula general [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo es un compuesto sustancialmente purificado de fórmula general [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo. Uno más preferible es un compuesto de la fórmula general [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo que se purifica con una pureza del 80 % o superior.

Se desvela que un profármaco de un compuesto de la fórmula general [I] también puede ser un fármaco útil, en el que el término "profármaco" se refiere a un derivado del compuesto de la presente invención, en el que los sitios de modificación para la formación del profármaco se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo y amino,

5 en el que el grupo modificado para hidroxilo se selecciona entre el grupo que consiste en acetilo, propionilo, isobutirilo, pivaloilo, palmitoilo, benzoilo, 4-metilbenzoilo, dimetilcarbamoilo, dimetilaminometilcarbonilo, sulfo, alanilo, fumarilo y 2-carboxietilcarbonilo o 3-carboxibenzoilo salificado con sodio,
 en el que el grupo modificado para carboxilo se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pivaloiloximetilo, carboximetilo, dimetilaminometilo, 1-(acetiloxi)etilo,
 10 1-(etoxicarboniloxi)etilo, 1-(isopropiloxicarboniloxi)etilo, 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, bencilo, fenilo, o-tolilo, morfolinoetilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo y ftalidilo y en el que el grupo modificado para amino se selecciona entre el grupo que consiste en *terc*-butilo, docosanoilo, pivaloilmetiloxi, alanilo, hexilcarbamoilo, pentilcarbamoilo, 3-metil-1-(acetilamino)propilcarbonilo,
 15 1-sulfo-1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)metilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxicarbonilo, tetrahidrofuranoilo y pirrolidilmetilo.

La "composición farmacéutica" incluye una preparación oral tal como un comprimido, cápsula, gránulo, polvo, pastilla para chupar, jarabe, emulsión, suspensión o una preparación parenteral, tal como una preparación externa, supositorio, inyección, gotas, fármaco nasal, fármaco pulmonar.

20 La composición farmacéutica de la presente invención también puede prepararse mezclando de forma apropiada un compuesto de fórmula general [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, con al menos uno o más tipos de vehículos farmacéuticamente aceptables en cantidades apropiadas, de acuerdo con métodos conocidos en el campo de la preparación de medicinas. El contenido de un compuesto de fórmula general [I]
 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la composición farmacéutica, depende de sus formas farmacéuticas, de las cantidades de dosificación, etc., y, por ejemplo, es del 0,1 al 100 % en peso de la composición.

30 El "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye diversos vehículos orgánicos o inorgánicos convencionales para materiales farmacéuticos, por ejemplo excipiente, disgregante, aglutinante, fluidizador, lubricante para preparaciones sólidas o medio disolvente, agente de solubilización, agente de suspensión, agente de tonicidad, tampón, lenitivos para preparaciones líquidas. Adicionalmente, si se necesita puede utilizarse un aditivo incluyendo un agente conservante, un agente antioxidante, un colorante, un agente edulcorante.

35 El "excipiente" incluye lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón de maíz, dextrina, celulosa microcristalina, celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa de calcio, carboximetil almidón de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, goma arábiga, etc.

40 El "disgregante" incluye carmelosa, carmelosa de calcio, carmelosa de sodio, carboximetil almidón de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, etc.

45 El "aglutinante" incluye hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa cristalina, sacarosa, dextrina, almidón, gelatina, carmelosa de sodio, goma arábiga, etc.

El "fluidizador" incluye celulosa microcristalina, estearato de magnesio, etc.

El "lubricante" incluye estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, etc.

50 El "medio disolvente" incluye agua purificada, etanol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, etc.

55 El "agente de solubilización" incluye propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, etc.

El "agente de suspensión" incluye cloruro de benzalconio, carmelosa, hidroxipropilcelulosa, propilenglicol, povidona, metilcelulosa, monoestearato de glicerilo, etc.

60 El "agente de tonicidad" incluye glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, D-manitol, etc.

El "tampón" incluye fosfato de sodio hidrógeno, acetato de sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio, etc.

El "lenitivo" incluye alcohol bencílico, etc.

65 El "agente conservante" incluye paraoxibenzoato de etilo, clorobutanol, alcohol bencílico, deshidroacetato de sodio, ácido sórbico, etc.

El "agente antioxidante" incluye sulfito de sodio, ácido ascórbico, etc.

El "colorante" incluye colorante alimentario (por ejemplo, Rojo Alimentario n.º 2 o 3, Amarillo Alimentario n.º 4 o 5, etc.), β-caroteno, etc.

5

El "agente edulcorante" incluye sacarina de sodio, glicirricinato dipotásico, aspartamo, etc.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral (por ejemplo, por vía local, vía rectal, vía intravenosa, etc.) a un mamífero que no sean seres humanos (por ejemplo, ratones, ratas, hámsteres, cobayas, conejos, gatos, perros, cerdos, vacas, caballos, ovejas, monos, etc.), así como a seres humanos. Una dosis de dicha composición farmacéutica depende de los sujetos de administración, las enfermedades, afecciones, formas farmacéuticas, vías de administración y la dosis en el caso de la administración por vía oral a pacientes adultos (peso corporal: aproximadamente 60 kg) que padecen rechazo del trasplante de órgano, reacción del injerto contra el hospedador tras el trasplante, enfermedad autoinmunitaria o enfermedad alérgica, etc., está habitualmente en el intervalo desde aproximadamente 1 mg hasta 1 g por día, comprendiendo el presente compuesto como principio activo. La dosis puede administrarse en una sola vez o en varias dosis divididas.

10

15

El compuesto de fórmula general [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, puede utilizarse como el principio activo de un agente terapéutico o preventivo para las siguientes enfermedades, debido a su actividad inhibidora de JAK3:

20

- (a) rechazo del trasplante de órganos o reacción del injerto contra el hospedador tras el trasplante;
- (b) enfermedades autoinmunitarias incluyendo artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, miastenia gravis, enfermedad de Castleman, artritis idiopática juvenil, ojo seco; y
- (c) enfermedades alérgicas incluyendo asma, dermatitis atópica, rinitis.

25

Preferentemente, puede utilizarse como el principio activo de un agente terapéutico o preventivo para la artritis reumatoide o la psoriasis, un compuesto de fórmula general [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

30

Además, puede utilizarse como el principio activo de un agente terapéutico o preventivo para enfermedades mieloproliferativas crónicas incluyendo policitemia vera, mielofibrosis primaria, trombocitemia esencial, etc., debido a su actividad inhibidora de JAK2, un compuesto de fórmula general [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

35

La frase "inhibidora de JAK" se refiere a las funciones inhibidoras de JAK hasta hacer desaparecer o reducir su actividad y a la inhibición de cualquier función de la familia JAK. Una "inhibidora de JAK" preferente es una "inhibidora de JAK humana".

40

Un "inhibidor de JAK" preferente es un "inhibidor JAK humana".

La frase "inhibidora de JAK3" se refiere a las funciones inhibidoras de JAK3 hasta hacer desaparecer o reducir su actividad. Por ejemplo, se refiere a las funciones de inhibición de JAK3 en las condiciones de los ejemplos de ensayo como se describe a continuación en el presente documento. Una "inhibidora de JAK3" preferente es una "inhibidora de JAK3 humana".

45

Un "inhibidor de JAK3" preferente es un "inhibidor de JAK3 humana".

50

La frase "inhibidora de JAK2" se refiere a las funciones inhibidoras de JAK2 hasta hacer desaparecer o reducir su actividad. Por ejemplo, se refiere a las funciones de inhibición de JAK2 en las condiciones de los ejemplos de ensayo como se describe a continuación en el presente documento. Una "inhibidora de JAK2" preferente es una "inhibidora de JAK2 humana".

55

Un "inhibidor de JAK2" preferente es un "inhibidor de JAK2 humana".

Como un ejemplo, un método para preparar compuestos para trabajar la presente invención se ilustra de la siguiente manera y el método para preparar el compuesto de la presente invención no está destinado a limitarse al mismo.

60

A menos que se especifique lo contrario, pueden realizarse métodos de preparación eficaces introduciendo cualquiera de los grupos protectores en cualquiera de los grupos funcionales, si se necesita y después desproteger tales grupos en una etapa posterior; tratar cualquiera de los grupos funcionales en las formas de sus precursores en cada etapa y convertir tales precursores en los grupos funcionales deseables correspondientes en una etapa adecuada; o intercambiar cada orden de proceso y etapa.

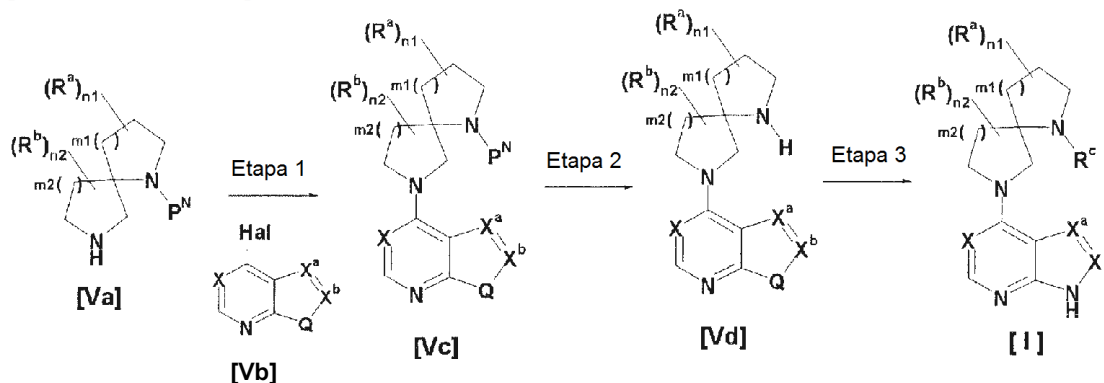
65

En cada etapa, cada postratamiento de reacción puede realizarse de manera convencional y un proceso de aislamiento y purificación puede seleccionarse opcionalmente entre el método convencional, incluyendo cristalización, recristalización, destilación, separación, cromatografía sobre gel de sílice, HPLC preparativa o una combinación de los mismos. La temperatura ambiente se refiere a de 1 °C a 40 °C.

5

[Método de Preparación General 1]: Método de Preparación General del Compuesto [I]

[Fórmula Química 16]



10

[En el esquema anterior, P^N es un grupo protector de amina, preferiblemente *tert*-butoxicarbonilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, benciloxicarbonilo; Q es N (átomo de nitrógeno) sustituido con un grupo protector o NH ; Hal es un átomo de halógeno; R^a , R^b , $n1$, $n2$, X^a , X^b , X , $m1$, $m2$ y R^c tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula [I] anterior.]

15

(Etapa 1)

El compuesto [Va] puede hacerse reaccionar con el compuesto [Vb] en un disolvente en presencia de una base para dar el compuesto [Vc].

20

El disolvente usado en la reacción incluye un disolvente de éster, tal como acetato de etilo; un disolvente de cetona, tal como acetona; un disolvente de amida, tal como *N,N*-dimetilformamida; un disolvente de alcohol, tal como etanol; un disolvente de éter, tal como dioxano; un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo; agua y puede usarse solo o en una combinación de 2 o más de ellos. Un disolvente preferible en la reacción es agua.

25

La base usada en la reacción incluye trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, *N*-metilmorfolina, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, preferiblemente carbonato potásico.

30

La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a 110 °C, preferiblemente de aproximadamente de 80 °C a 110 °C.

35

El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente 30 minutos a 3 días, preferiblemente de aproximadamente de 3 horas a 1 día.

(Etapa 2)

El compuesto [Vd] puede obtenerse retirando P^N del compuesto [Vc] de manera convencional de reacción de desprotección de amina. La reacción de desprotección puede realizarse por métodos conocidos dependiendo de los grupos protectores seleccionados.

40

Por ejemplo, el compuesto [Vc] en el que P^N es *tert*-butoxicarbonilo puede tratarse en un solo disolvente o un disolvente mixto de cloroformo, dioxano, acetato de etilo, etanol, metanol, agua, etc. con un ácido, incluyendo ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético.

45

Por ejemplo, el compuesto [Vc] en el que P^N es bencilo o benciloxicarbonilo puede hidrogenarse en un solo disolvente o en un disolvente mixto de cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, acetato de etilo, etanol, metanol, etc. en presencia de un catalizador que incluye paladio carbónico, hidróxido de paladio.

50

(Etapa 3)

El compuesto [Vd] puede ser R^c introducido en un disolvente para dar el compuesto [I].

5 Por ejemplo, el compuesto [Vd] puede hacerse reaccionar con 1-cianoacetil-3,5-dimetilpirazol en un disolvente, en presencia de una base, para dar el compuesto [I] en el que R^c es cianoacetilo. El disolvente usado en la reacción incluye un disolvente de éster, tal como acetato de etilo; un disolvente de cetona, tal como acetona; un disolvente de amida, tal como N,N-dimetilformamida; un disolvente de alcohol, tal como etanol; un disolvente de éter, tal como dioxano; un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo y puede usarse solo o en una combinación de 2 o más de ellos. Un disolvente preferible en la reacción es dioxano. La base usada en la reacción incluye trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, N,N-diisopropiletilamina, preferiblemente N,N-diisopropiletilamina. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a 110 °C, preferiblemente de aproximadamente 80 °C a 110 °C. El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferiblemente de aproximadamente de 2 a 4 horas.

15 Por ejemplo, el compuesto [Vd] puede hacerse reaccionar con un compuesto de ácido carboxílico en una reacción de amidación convencional en un disolvente en presencia de un agente de condensación y una base para dar el compuesto [I] en el que R^c es acilo. El disolvente usado en la reacción incluye un disolvente de amida, tal como N,N-dimetilformamida; un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo y puede usarse solo o en una combinación de 2 o más de ellos. Un disolvente preferible en la reacción es un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano o dioxano. El agente de condensación usado en la reacción incluye carbodiimida soluble en agua (por ejemplo, clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida), N,N'-d ciclohexilcarbodiimida, difenilfosforilazida, carbonildiimidazol. A la mezcla de reacción puede añadirse 1-hidroxi-1H-benzotriazol, 4-dimetilaminopiridina, si se necesita. Un agente de condensación preferible en la reacción es carbonildiimidazol.

25 En la reacción de amidación anterior, el compuesto de ácido carboxílico también puede preconvertirse en un cloruro de ácido correspondiente o un anhídrido de ácido mixto y después hacerse reaccionar con el compuesto [Vd] para dar el compuesto [I].

30 Por ejemplo, el compuesto [Vd] puede hacerse reaccionar con acrilonitrilo en presencia de una base, incluyendo trietilamina, piridina, N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente de amida incluyendo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o acetonitrilo para dar el compuesto [I] en el que R^c es propilnitrilo.

35 Por ejemplo, el compuesto [Vd] puede hacerse reaccionar con alquilo cloroformiato, etc. mediante una síntesis convencional de carbamato para dar el compuesto [I] en el que R^c es alcoxicarbonilo.

40 Por ejemplo, el compuesto [Vd] puede hacerse reaccionar con alquilo isocianato, etc. mediante una síntesis convencional de urea para dar el compuesto [I] en el que R^c es alquilaminocarbonilo.

En la síntesis de urea anterior, el compuesto de alquilamina también puede hacerse reaccionar con cloroformiato de 4-nitrofenilo para dar 4-nitrofenil éster del ácido alquilcarbámico que puede hacerse reaccionar secuencialmente con el compuesto [Vd] para dar el compuesto [I].

45 Una desprotección de amina convencional en el compuesto [Vd] en el que N de Q está sustituido con un grupo protector puede realizarse opcionalmente después o antes de introducir R^c. La desprotección puede realizarse por métodos conocidos dependiendo de los grupos protectores seleccionados.

50 Por ejemplo, la desprotección en la que un grupo protector es p-toluenosulfonilo puede realizarse mediante tratamiento con un álcali, incluyendo hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato de cesio, en un solo disolvente o en un disolvente mixto de un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano o dioxano; un disolvente de alcohol, tal como etanol o metanol; agua, etc.

55 Por ejemplo, la desprotección en la que a grupo protector es p-metoxibencilo puede realizarse mediante tratamiento con un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, en un solo disolvente o en un disolvente mixto de un disolvente de éter, tal como anisol; un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo; un disolvente de éster, tal como acetato de etilo; un disolvente de éter, tal como dioxano; un disolvente de alcohol, tal como etanol o metanol; agua, etc.

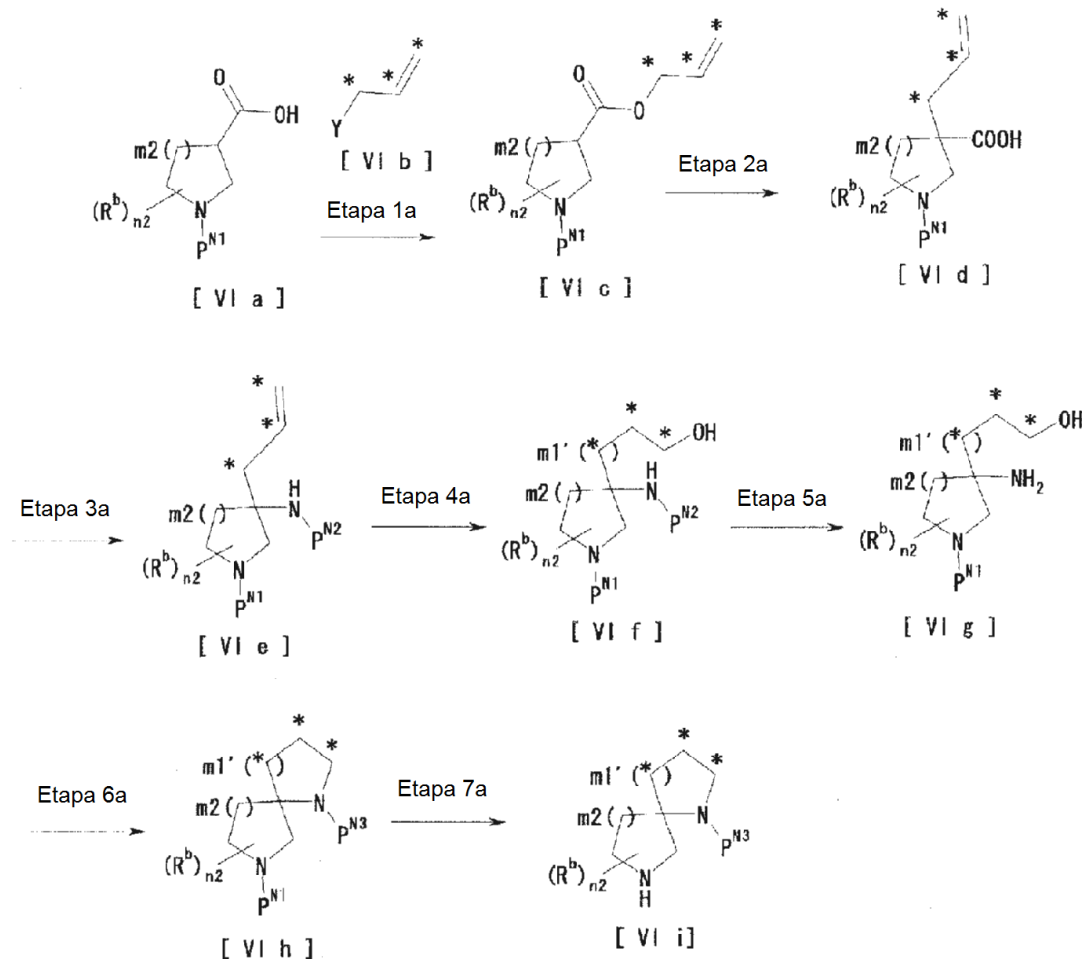
60 Como un ejemplo, algunos métodos sintéticos del compuesto [Va] en Método de Preparación General 1 se ilustran en los siguientes Métodos de Preparación Generales 2 a 4.

En los siguientes Métodos de Preparación Generales 2 a 4, los compuestos [Vli] y [Vllo] corresponden al compuesto [Va].

65

[Método de Preparación General 2]

[Fórmula Química 17]



5 [En el esquema anterior, P^{N1} , P^{N2} y P^{N3} son un grupo protector de amina, preferiblemente *tert*-butoxicarbonilo, bencilo, benciloxicarbonilo; Y es hidroxilo o un grupo saliente, incluyendo un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, mesiloxi, tosiloxi; $m1'$ es 0 o 1; los átomos de carbono con * pueden estar sustituidos con R^a de manera que sean químicamente aceptables; R^a , R^b , $n1$, $n2$ y $m2$ tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula [I] anterior.]

10 (Etapa 1a)

15 El compuesto [VIa] puede esterificarse convencionalmente con el compuesto [VIb] en un disolvente para dar el compuesto [VIc]. Por ejemplo, el compuesto [VIa] puede hacerse reaccionar con los compuestos [VIb] en los que Y es hidroxilo, en un disolvente en presencia de un agente de condensación y una base.

20 El disolvente usado en la reacción incluye un disolvente de amida, tal como N,N-dimetilformamida; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo y puede usarse solo o en una combinación de 2 o más de ellos. Un disolvente preferible en la reacción es un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo.

Un agente de condensación preferible usado en la reacción es carbodiimida soluble en agua (por ejemplo, clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetil-aminopropil)carbodiimida), etc.

25 Una base preferible usada en la reacción es una base orgánica, tal como 4-dimetilaminopiridina, etc.

Una temperatura de reacción preferible es temperatura ambiente.

30 El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente de 30 minutos a 1 día, preferiblemente de aproximadamente 2 a 6 horas.

Por ejemplo, el compuesto [VIa] también puede hacerse reaccionar con el compuesto [VIb] en el que Y es un grupo saliente, en un disolvente, en presencia de una base.

5 El grupo saliente incluye un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, mesiloxi y tosiloxi, preferiblemente un átomo de bromo.

10 El disolvente usado en la reacción incluye un disolvente de amida, tal como N,N-dimetilformamida; un disolvente de éter, tal como dioxano; un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno y puede usarse solo o en una combinación de 2 o más de ellos. Un disolvente preferible en la reacción es N,N-dimetilformamida.

15 La base usada en la reacción incluye una base inorgánica, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, fosfato sódico, fosfato potásico, bicarbonato sódico, preferiblemente carbonato potásico.

La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a 120 °C, preferiblemente de temperatura ambiente a 60 °C.

20 El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente de 30 minutos a 1 día, preferiblemente de aproximadamente 2 a 6 horas.

(Etapa 2a)

El compuesto [VIc] puede tratarse mediante un reordenamiento de Claisen convencional en un disolvente, en presencia de una base para dar el compuesto [VIId].

25 Un disolvente preferible usado en la reacción es tetrahidrofurano.

30 La base usada en la reacción incluye una base, tal como diisopropilamida de litio, hexametil disilazida de litio, hexametil disilazida de potasio, hexametil disilazida de sodio, hidruro sódico, *tert*-butóxido potásico, preferiblemente hexametil disilazida de litio.

Una temperatura de reacción preferible es de aproximadamente -80 °C a 0 °C.

35 El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente de 30 minutos a 1 día, preferiblemente de aproximadamente 2 a 4 horas.

(Etapa 3a)

40 El resto de ácido carboxílico del compuesto [VIId] puede convertirse en un carbamato en un disolvente para dar el compuesto [VIe]. La conversión incluye un reordenamiento de Curtius convencional.

Un reactivo preferible usado en la reacción es difenilfosforilazida.

45 El disolvente usado en la reacción incluye un disolvente de amida, tal como N,N-dimetilformamida; un disolvente de alcohol, tal como alcohol bencílico; un disolvente de éter, tal como dioxano; un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno y puede usarse solo o en una combinación de 2 o más de ellos. Un disolvente preferible en la reacción es una solución mixta de tolueno y alcohol bencílico.

Una base preferible usada en la reacción es trietilamina.

50 La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a 110 °C, preferiblemente de aproximadamente 80 °C a 110 °C.

55 El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente 30 minutos a 2 días, preferiblemente de aproximadamente 2 horas a 1 día.

Puede usarse un aditivo, incluyendo 4-dimetilaminopiridina, si se necesita.

(Etapa 4a)

60 El resto de olefina del compuesto [VIe] puede convertirse en hidroxilo para dar el compuesto [VIIf]. La conversión se ilustra en la siguiente Etapa 4a-1 o 2, como un ejemplo.

(Etapa 4a-1)

65 El compuesto [VIe] puede tratarse en un disolvente mediante una oxidación de ozono, seguido de una reducción para dar el compuesto [VIIf]. La oxidación de ozono puede realizarse de acuerdo con un método convencional.

ES 2 616 705 T3

Un disolvente preferible usado en la oxidación de ozono es una solución mixta de cloroformo y metanol.

La temperatura de reacción en la oxidación de ozono es normalmente de aproximadamente -100 °C a 0 °C, preferiblemente de aproximadamente -80 °C a -60 °C.

5 El tiempo de reacción en la oxidación de ozono es normalmente de aproximadamente 5 minutos a 6 horas, preferiblemente de aproximadamente 15 minutos a 3 horas.

Un reactivo preferible usado en la reducción es borohidruro sódico.

10 La temperatura de reacción en la reducción es normalmente de aproximadamente -100 °C a temperatura ambiente, preferiblemente de aproximadamente -20 °C a 0 °C.

15 El tiempo de reacción en la reducción es normalmente de aproximadamente 30 minutos a 6 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a 3 horas.

(Etapa 4a-2)

20 El compuesto [VIe] puede tratarse en un disolvente mediante una hidrobioración, seguido de una oxidación para dar el compuesto [VI f].

25 El reactivo usado en la hidrobioración incluye un complejo borano-piridina, un complejo borano-sulfuro de dimetilo, 9-borabicyclo[3.3.1]nonano o una solución de un complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano, preferiblemente una solución de complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano.

Un disolvente preferible usado en la hidrobioración es tetrahidrofurano.

30 La temperatura de reacción en la hidrobioración es normalmente de aproximadamente -20 °C a temperatura ambiente, preferiblemente 0 °C.

Un tiempo de reacción preferible en la hidrobioración es de aproximadamente 1 a 4 horas.

35 El reactivo usado en la oxidación incluye peróxido de hidrógeno o peroxoborato sódico monohidrato, preferiblemente peroxoborato sódico monohidrato.

La temperatura de reacción en la oxidación es normalmente de aproximadamente 0 °C a temperatura ambiente, preferiblemente temperatura ambiente.

40 Un tiempo de reacción preferible en la oxidación es de aproximadamente 1 hora a 1 día.

(Etapa 5a)

45 P^{N2} entre P^{N1} y P^{N2} puede retirarse selectivamente del compuesto [VI f] mediante una desprotección de amina convencional de una manera similar a la anterior Etapa 2 del Método de Preparación General 1 para dar el compuesto [VI g]. La desprotección puede realizarse por métodos conocidos dependiendo de los grupos protectores seleccionados.

(Etapa 6a)

50 El compuesto [VI g] puede tratarse en un disolvente mediante una ciclación, seguido de una introducción de P^{N3} para dar el compuesto [VI h]. La ciclación puede realizarse introduciendo un grupo saliente en el hidroxilo del compuesto [VI g] en un disolvente en presencia de una base. Como un ejemplo, la Etapa 6a-1 o 2 se ilustra de la siguiente manera.

(Etapa 6a-1)

55 El compuesto [VI g] puede hacerse reaccionar con tetrabromuro de carbono y trifetilfosfina (o como alternativa cloruro de metanosulfonilo en lugar de los dos reactivos) en un disolvente en presencia de una base para conseguir una introducción de un grupo saliente y una ciclación en una etapa.

60 Un disolvente preferible usado en la reacción es diclorometano.

Una base preferible usada en la reacción es trietilamina.

Una temperatura de reacción preferible es de 0 °C a temperatura ambiente.

65

El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente 10 minutos a 24 horas, preferiblemente de aproximadamente 30 minutos a 12 horas.

(Etapa 6a-2)

- 5 La introducción de un grupo saliente y la ciclación pueden dividirse en dos etapas.
- Un reactivo preferible usado en la introducción de un grupo saliente es cloruro de metanosulfonilo.
- 10 Un disolvente preferible usado en la introducción de un grupo saliente es cloroformo.
- Una base preferible usada en la introducción de un grupo saliente es trietilamina.
- 15 La temperatura de reacción de la introducción de un grupo saliente es normalmente de aproximadamente 0 °C a temperatura ambiente, preferiblemente 0 °C.
- Un tiempo de reacción preferible de la introducción de un grupo saliente es aproximadamente de 30 minutos a 2 horas.
- 20 Un disolvente preferible usado en la ciclación es N,N-dimetilformamida.
- Una base preferible usada en la ciclación es hidruro sódico.
- 25 La temperatura de reacción de la ciclación es normalmente de aproximadamente 0 °C a temperatura ambiente, preferiblemente 0 °C.
- Un tiempo de reacción preferible de la ciclación es de aproximadamente 10 minutos a 2 horas.

El compuesto ciclado puede ser P^{N3} introducido mediante una protección de amina convencional para dar el compuesto [VIh]. La protección de amina puede realizarse por métodos conocidos dependiendo de los grupos protectores seleccionados.

Por ejemplo, un compuesto en el que P^{N3} es benciloxicarbonilo puede obtenerse mediante tratamiento con cloroformiato de bencilo en un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo, diclorometano en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina.

La Etapa 5a puede abreviarse y después, puedes realizarse Etapa 6a-2.

(Etapa 7a)

- 40 P^{N1} entre P^{N1} y P^{N3} puede retirarse selectivamente del compuesto [VIh] mediante una desprotección de amina convencional de una manera similar a la anterior Etapa 2 del Método de Preparación General 1 para dar el compuesto [VIi]. La desprotección puede realizarse por métodos conocidos dependiendo de los grupos protectores seleccionados.

- 45 Tanto el compuesto [Va], [Vc], [Vd] o [I] en el Método de Preparación General 1 o los compuestos [VIc] a [VIi] en el Método de Preparación General 2 pueden resolverse ópticamente para dar un compuesto ópticamente activo.

- 50 La resolución óptica incluye un método en el que el compuesto [VIc] racémico y un compuesto de amina ópticamente activo se mezclan en un disolvente, seguido de cristalización en forma de una sal diastereomérica individual. La sal diastereomérica resultante puede desalarse de manera convencional para dar el compuesto [VIc] ópticamente activo. El isómero (+) o (-) del compuesto [VIc] puede prepararse adoptando un compuesto de amina ópticamente activo adecuado.

- 55 El compuesto de amina ópticamente activo incluye (S)-(-)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol, (R)-(+)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol, (S)-(-)-1-(1-naftil)etilamina, (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina, (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol, (R)-(-)-2-amino-2-fenil-etanol.

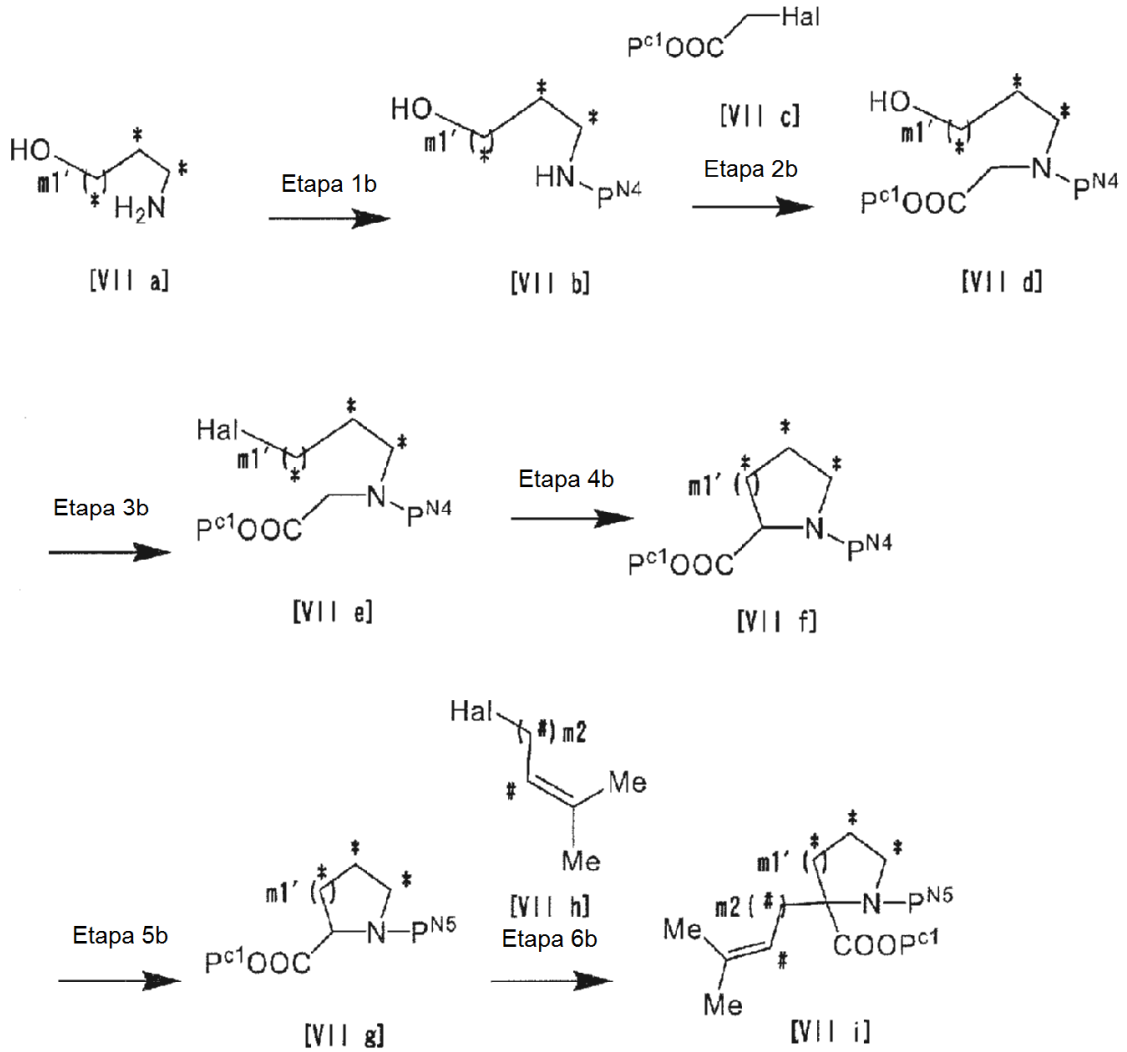
- 60 El disolvente incluye un disolvente de cetona, tal como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona; un disolvente de éster, tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo; un disolvente de éter, tal como isopropil éter, 1,2-dimetoxietano; un disolvente de alcohol, tal como metanol, etanol, isopropanol; agua y puede usarse solo o en una combinación de 2 o más de ellos. Un disolvente preferible incluye acetato de isopropilo, isopropanol o 1,2-dimetoxietano.

- 65 Además, puede realizarse opcionalmente un método convencional para potenciar la pureza óptica. Por ejemplo, puede repetirse una recristalización.

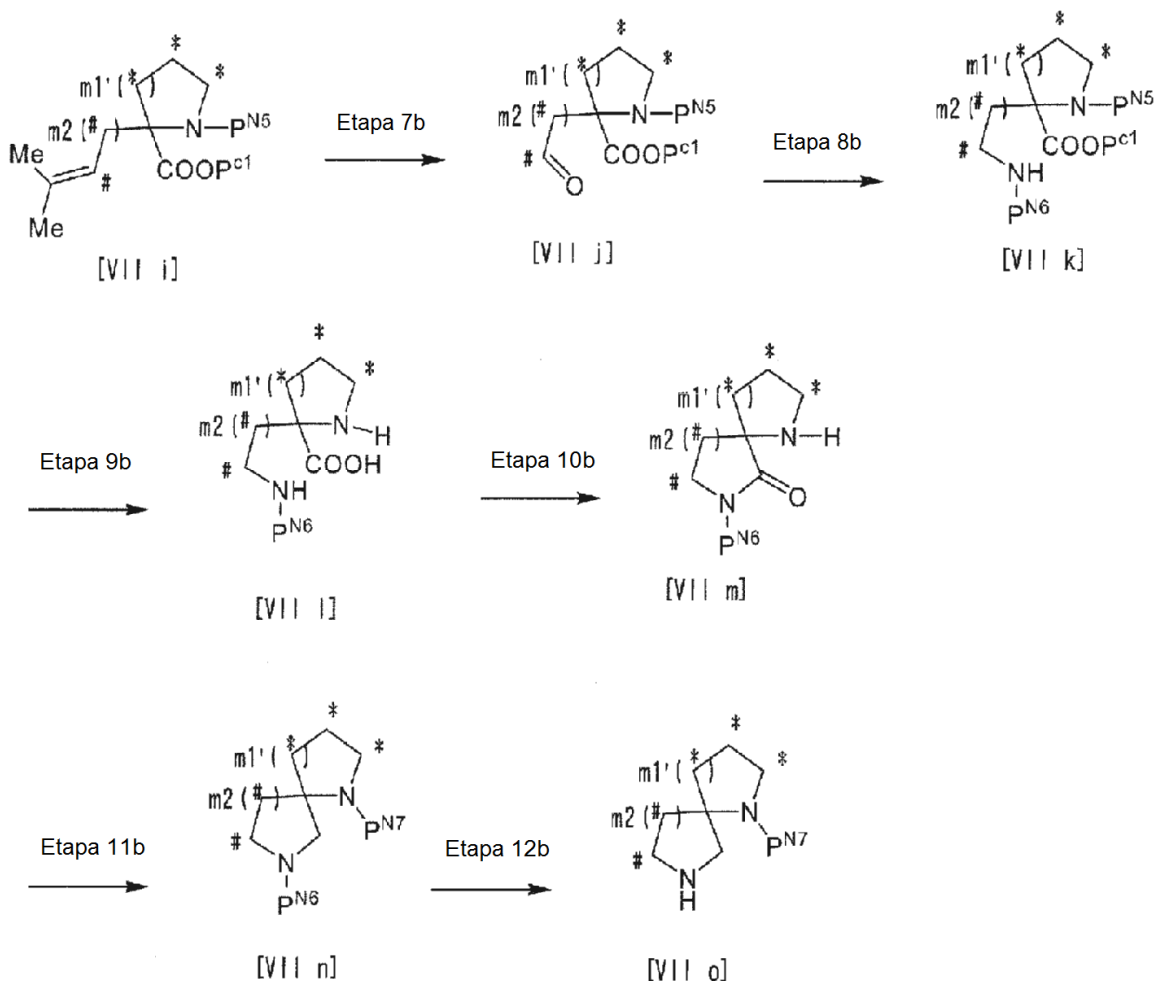
Un método alternativo para la resolución óptica incluye un método en el que el compuesto [I] racémico se trata mediante una columna de fase estacionaria quiral para separar el compuesto [I] ópticamente activo deseable de otro isómero del mismo.

5 [Método de Preparación General 3]

[Fórmula Química 18]



[Fórmula Química 19]



[En el esquema anterior, PN⁴, PN⁵, PN⁶ y PN⁷ son un grupo protector de amina, preferiblemente bencilo, *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo; PC¹ es un grupo protector de ácido carboxílico, preferiblemente éster *tert*-butilico, éster metílico o éster etílico; Hal es un átomo de halógeno; m1' es 0 o 1; los átomos de carbono con * pueden estar sustituidos con R^a de manera que sean químicamente aceptables; los átomos de carbono con # pueden estar sustituidos con R^b de manera que sean químicamente aceptables; R^a, R^b, n1, n2 y m2 tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula [I] anterior.]

10 (Etapa 1b)

El compuesto [VIIa] puede ser PN⁴ introducido mediante una protección de amina convencional para dar el compuesto [VIIb]. La protección de amina puede realizarse por métodos conocidos dependiendo de los grupos protectores seleccionados.

15

Por ejemplo, en caso de que PN⁴ sea bencilo, la protección puede realizarse mediante hidrogenación con benzaldehído en un disolvente de alcohol, tal como metanol, etanol en presencia de un catalizador de paladio, tal como paladio sobre carbono.

20 (Etapa 2b)

El compuesto [VIIb] puede hacerse reaccionar con el compuesto [VIIc] en un disolvente, en presencia de una base para dar el compuesto [VIId].

25 Un disolvente preferible usado en la reacción es N,N-dimetilformamida.

Una base preferible usada en la reacción es carbonato potásico.

La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a 120 °C, preferiblemente de temperatura ambiente a 60 °C.

5 El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente 30 minutos a 2 días, preferiblemente de aproximadamente 6 horas a 1 día.

(Etapa 3b)

10 El compuesto [VII d] puede halogenarse en un disolvente de manera convencional, seguido de un reordenamiento para dar el compuesto [VII e].

Un reactivo preferible usado en la halogenación es cloruro de tionilo.

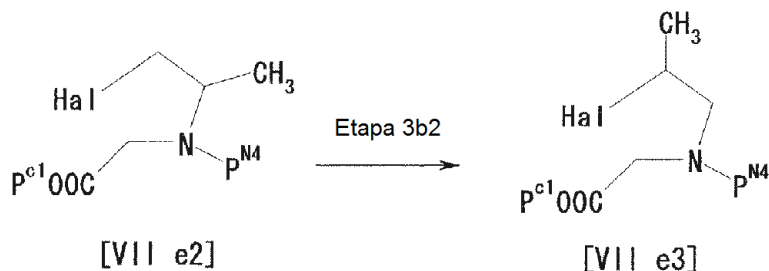
15 Un disolvente preferible usado en la halogenación es cloroformo.

Una temperatura de reacción preferible de la halogenación es de temperatura ambiente a 60 °C.

20 El tiempo de reacción de la halogenación es normalmente de aproximadamente de 30 minutos a 1 día, preferiblemente de aproximadamente 1 a 6 horas.

El reordenamiento se ilustra en la siguiente Etapa 3b2. Específicamente, el compuesto [VII e2] obtenido en la halogenación puede reordenarse en un disolvente para dar el compuesto [VII e3].

[Fórmula Química 20]



25 Un disolvente preferible usado en el reordenamiento es N,N-dimetilformamida.

Una temperatura de reacción preferible del reordenamiento es de aproximadamente 60 °C a 100 °C.

30 Un tiempo de reacción preferible del reordenamiento es de aproximadamente 30 minutos a 3 días.

(Etapa 4b)

35 El compuesto [VII e] puede ciclarse intramolecularmente en un disolvente, en presencia de una base para dar el compuesto [VII f].

Una base preferible usada en la reacción es hexametil disilazida de litio.

40 Un disolvente preferible usado en la reacción es una solución mixta de tetrahidrofurano y hexametil fosforamida.

La temperatura de reacción es normalmente de aproximadamente -100 °C a 0 °C, preferiblemente de aproximadamente -80 °C a 0 °C.

45 El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente 30 minutos a 6 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a 2 horas.

(Etapa 5b)

50 P^{N4} del compuesto [VII f] puede convertirse en P^{N5} para dar el compuesto [VII g].

La retirada de P^{N4} puede realizarse mediante una desprotección de amina convencional de una manera similar a la Etapa 2 del Método de Preparación General 1 anterior. La desprotección puede realizarse por métodos conocidos dependiendo de los grupos protectores seleccionados.

La introducción de P^{N5} puede realizarse mediante una protección de amina convencional de una manera similar a la Etapa 1b del Método de Preparación General 3 anterior. La protección de amina puede realizarse por métodos conocidos dependiendo de los grupos protectores seleccionados.

5 Por ejemplo, en caso de que P^{N4} del compuesto [VIIf] sea bencilo y P^{N5} del compuesto [VIlg] sea *tert*-butoxicarbonilo, P^{N4} puede convertirse en P^{N5} en una etapa mediante hidrogenación del compuesto [VIIf] con dicarbonato de di-*tert*-butilo en un disolvente mixto de tetrahidrofurano y metanol, en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio.

10 (Etapa 6b)

El compuesto [VIlg] puede hacerse reaccionar con el compuesto [VIIf] en un disolvente, en presencia de una base para dar el compuesto [VIIf].

15 Una base preferible usada en la reacción es hexametil disilazida de litio.

Un disolvente preferible usado en la reacción es tetrahidrofurano.

20 La temperatura de reacción es normalmente de aproximadamente -80 °C a temperatura ambiente, preferiblemente de aproximadamente -80 °C a 0 °C.

El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente 30 minutos a 3 horas, preferiblemente de aproximadamente 30 minutos a 1 hora.

25 (Etapa 7b)

El resto de olefina del compuesto [VIIf] puede escindir-se oxidativamente en un disolvente para dar el compuesto [VIIf].

30 La escisión oxidativa incluye una oxidación de ozono mediante un tratamiento reductor.

Un disolvente preferible usado en la reacción es una solución mixta de cloroformo y metanol.

35 La temperatura de reacción es normalmente de aproximadamente -100 °C a 0 °C, preferiblemente de aproximadamente -80 °C a 0 °C.

El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente 5 minutos a 6 horas, preferiblemente de aproximadamente 30 minutos a 2 horas.

40 El reactivo usado como agente reductor incluye sulfuro de dimetilo o trifenilfosfina, preferiblemente trifenilfosfina.

(Etapa 8b)

El compuesto [VIIf] puede aminarse reductoramente en un disolvente para dar el compuesto [VIIf].

45 Una amina preferible usada en la reacción es bencilamina.

Un disolvente preferible usado en la reacción es tetrahidrofurano.

Una temperatura de reacción preferible es temperatura ambiente.

50 Un tiempo de reacción preferible es de aproximadamente 12 horas a 1 día.

Un reactivo preferible usado como agente reductor es triacetoxiborohidruro sódico.

55 (Etapa 9b)

El compuesto [VIIf] puede tratarse mediante retirada simultánea de P^{C1} y P^{N5} en una desprotección de ácido carboxílico convencional y desprotección de amina para dar el compuesto [VIIf]. La desprotección puede realizarse por métodos conocidos dependiendo de los grupos protectores seleccionados.

60 Por ejemplo, el compuesto [VIIf] en el que P^{C1} es éster *tert*-butílico y P^{N5} es *tert*-butoxicarbonilo puede tratarse en un solo disolvente o un disolvente mixto de anisol, cloroformo, acetato de etilo, dioxano, agua, etc. mediante un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético.

65

(Etapa 10b)

El compuesto [VIII] puede ciclarse intramolecularmente en un disolvente para dar el compuesto [VIIm]. La ciclación incluye una amidación convencional en presencia de un agente de condensación y una base.

5 Un agente de condensación preferible usado en la reacción es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.

Una base preferible usada en la reacción es diisopropiletilamina.

10 Un disolvente preferible usado en la reacción es cloroformo.

Una temperatura de reacción preferible es temperatura ambiente.

15 El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente de 30 minutos a 1 día, preferiblemente de aproximadamente 1 a 6 horas.

20 Como una ciclación alternativa, el compuesto [VIIk] en el que P^{C1} es éster etílico o éster metílico puede ser P^{N5} retirado selectivamente mediante una desprotección de amina convencional, quedando P^{C1} , seguido de una ciclación con una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico en un disolvente de alcohol, tal como etanol a temperatura ambiente para dar el compuesto [VIIm].

(Etapa 11b)

25 El resto de amida del compuesto [VIIm] puede reducirse a una amina en un disolvente, seguido de una introducción de P^{N7} mediante una protección de amina convencional para dar el compuesto [VIIn].

30 Un agente de reducción preferible usado en la reducción es una mezcla de hidruro de litio y aluminio y ácido sulfúrico concentrado. Un uso preferible de ácido sulfúrico concentrado es de 0,5 moles con respecto a 1 mol de hidruro de litio y aluminio.

Un disolvente preferible usado en la reducción es tetrahidrofurano.

35 La temperatura de reacción de la reducción es normalmente de aproximadamente 0 °C a temperatura ambiente, preferiblemente 0 °C.

El tiempo de reacción de la reducción es normalmente de aproximadamente 30 minutos a 3 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a 2 horas.

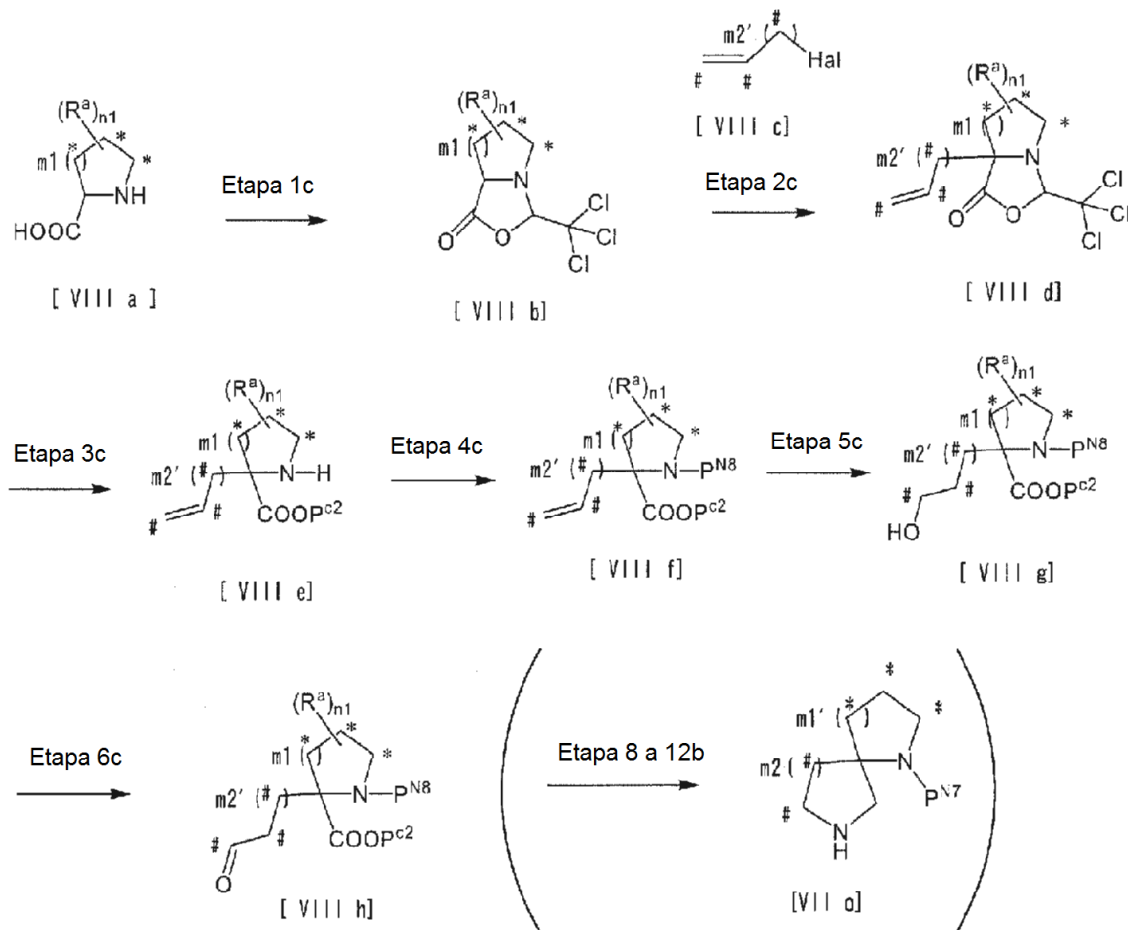
40 La protección de amina puede realizarse por métodos conocidos dependiendo de los grupos protectores seleccionados de una manera similar a la Etapa 1b del Método de Preparación General 3 anterior. Por ejemplo, en caso de que P^{N7} sea *tert*-butoxicarbonilo, el compuesto [VIIm] puede hacerse reaccionar con dicarbonato de di-*tert*-butilo en tetrahidrofurano.

45 (Etapa 12b)

50 P^{N6} entre P^{N6} y P^{N7} del compuesto [VIIn] puede retirarse selectivamente mediante una desprotección de amina convencional de una manera similar a la Etapa 2 del Método de Preparación General 1 anterior para dar el compuesto [VIIo]. La desprotección puede realizarse por métodos conocidos dependiendo de los grupos protectores seleccionados.

[Método de Preparación General 4]

[Fórmula Química 21]



5 [En el esquema anterior, P^{N8} es un grupo protector de amina, preferiblemente *tert*-butoxicarbonilo; P^{c2} es un grupo protector de ácido carboxílico, preferiblemente éster *tert*-butílico; Hal es un átomo de halógeno; $m2'$ es 1 o 2; los átomos de carbono de * pueden estar opcionalmente sustituidos con R^a de manera que sean químicamente aceptables; los átomos de carbono de # pueden estar opcionalmente sustituidos con R^b de manera que sean químicamente aceptables; R^a , R^b , $n1$, $n2$ y $m1$ tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula [I] anterior.]

(Etapa 1c)

El compuesto [VIIIa] puede hacerse reaccionar con tricloroetanal en un disolvente para dar el compuesto [VIIIb].

Un disolvente preferible usado en la reacción es acetonitrilo.

Una temperatura de reacción preferible es temperatura ambiente.

El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente 30 minutos a 3 días, preferiblemente de aproximadamente 6 horas a 1 día.

(Etapa 2c)

El compuesto [VIIIb] puede hacerse reaccionar con el compuesto [VII c] en un disolvente en presencia de una base para dar el compuesto [VIIId].

Un disolvente preferible usado en la reacción es tetrahidrofurano.

Una base preferible usada en la reacción es diisopropilamida de litio.

La temperatura de reacción es normalmente de aproximadamente -80 °C a temperatura ambiente, preferiblemente de aproximadamente -80 °C a 0 °C.

5 El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente de 30 minutos a 1 día, preferiblemente de aproximadamente 1 a 3 horas.

(Etapa 3c)

10 El compuesto [VII Id] puede tratarse mediante solvólisis en una condición ácida en un disolvente de alcohol para dar el compuesto [VIIIe].

Un disolvente preferible usado en la reacción es metanol.

15 Un ácido preferible usado en la reacción es ácido sulfúrico concentrado. Un uso preferible de ácido sulfúrico concentrado es de 0,1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto [VII Id].

Una temperatura de reacción preferible es de temperatura ambiente a 65 °C.

20 El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente 30 minutos a 3 días, preferiblemente de aproximadamente 6 horas a 1 día.

(Etapa 4c)

25 El compuesto [VIIIe] puede ser ^{P^{N8}} introducido mediante una protección de amina convencional de una manera similar a la Etapa 1b del Método de Preparación General 3 anterior para dar el compuesto [VIIIf]. La protección de amina puede realizarse por métodos conocidos dependiendo de los grupos protectores seleccionados. Por ejemplo, en caso de que ^{P^{N8}} sea *tert*-butoxicarbonilo, el compuesto [VIIIe] puede hacerse reaccionar con dicarbonato de di-*tert*-butilo en tetrahidrofurano.

30 (Etapa 5c)

El compuesto [VIIIf] puede tratarse en un disolvente mediante una hidrobioración, seguido de una oxidación para dar el compuesto [VIIIg] de una manera similar a la Etapa 4a-2 del Método de Preparación General 2.

35 (Etapa 6c)

El compuesto [VIIIg] puede oxidarse en un disolvente para dar el compuesto [VIIIh].

40 El reactivo usado en la reacción incluye complejo de trióxido de azufre-piridina o peryodinano de Dess-Martin, preferiblemente peryodinano de Dess-Martin.

Un disolvente preferible usado en la reacción es cloroformo.

45 Una temperatura de reacción preferible es de aproximadamente 0 °C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente de 30 minutos a 1 día, preferiblemente de aproximadamente 2 a 6 horas.

50 Pueden añadirse opcionalmente bases, incluyendo bicarbonato sódico, como aditivo.

El compuesto [VIIIh] resultante puede hacerse reaccionar de una manera similar a la Etapa 8b del Método de Preparación General 3 o posterior para dar un compuesto de amina correspondiente al compuesto [VIIo].

55 Ejemplos

A continuación, las preparaciones de los compuestos de la presente invención se ilustran específicamente mediante Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está destinada a limitarse a los mismos.

60 En los ejemplos, se abrevian las estereoquímicas en las estructuras químicas de los compuestos.

Los aparatos de medición y condiciones usadas e los Ejemplos son de la siguiente manera.

Condición de análisis de HPLC 1

Método de preparación para la solución A: Se disolvió dihidrogenofosfato sódico dihidrato (23,4 g) en agua (3000 ml) para ajustarse a pH 2,1 usando ácido fosfórico (10,2 ml).

65 Instrumento de medición: Sistema High Performance Liquid Chromatograph Prominence de HPLC SHIMADZU CORPORATION

Columna: DAICEL CHIRALPAK AD-3R, 4,6 mmφ X 150 mm

Temperatura de columna: 40 °C

Fase móvil: (solución A) tampón fosfato (sódico) 100 mM (pH 2,1), (solución B) metanol

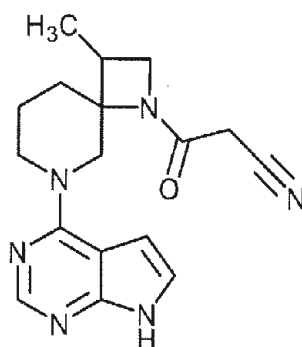
Solución A: Solución B = 30:70 (envío constante de 20 minutos).

5 Tasas de envío de soluciones: 0,5 ml/min

Detección: UV (220 nm)

[Preparación 1]: Síntesis del Compuesto 1

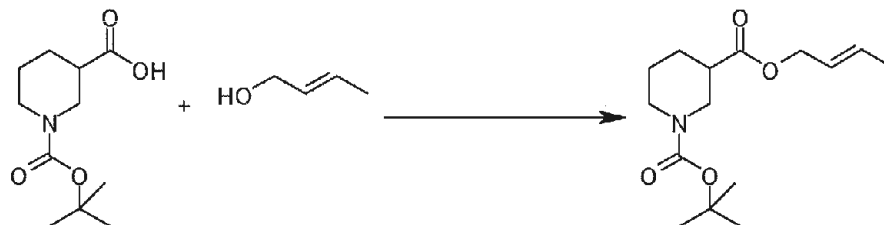
[Fórmula Química 22]



10

(1) 1-*tert*-Butil éster de 3-((E)-but-2-enil)éster del ácido piperidin-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 23]



15

A una solución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-piperidincarboxílico (50,0 g) y 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)-carbodiimida (45,8 g) en cloroformo (500 ml) se le añadió 4-dimetilaminopiridina (29,3 g) y la mezcla se agitó durante 50 minutos. A la mezcla se le añadió (E)-but-2-en-1-ol (22,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa al 10 % de bisulfato potásico (500 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica separada se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (400 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (350 ml). La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con cloroformo (300 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 7/1) para dar el compuesto del título (57,1 g).

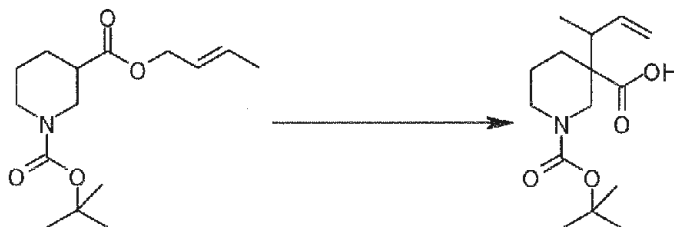
20

25

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,84-5,73 (1H, m), 5,62-5,52 (1H, m), 4,51 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,37-4,00 (1H, m), 3,95-3,88 (1H, m), 3,19-2,87 (1H, m), 2,84-2,76 (1H, m), 2,48-2,40 (1H, m), 2,08-2,01 (1H, m), 1,74-1,66 (5H, m), 1,63-1,55 (1H, m), 1,46 (9H, s).

(2) 1-*tert*-Butil éster del ácido 3-(1-metil-alil)-piperidin-1,3-dicarboxílico

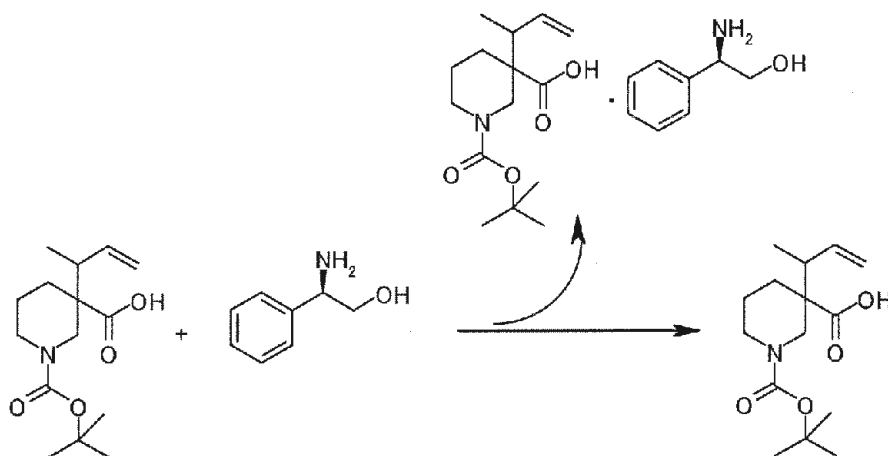
[Fórmula Química 24]



- 5 A una solución de 1-*tert*-butil éster de 3-((*E*)-but-2-enil)éster del ácido piperidin-1,3-dicarboxílico (105,7 g) en tetrahidrofurano (1000 ml) enfriada a -68 °C se le añadió hexametil disilazida de litio (solución 1,1 M en tetrahidrofurano, 411 ml). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 20 minutos, se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos más y después se enfrió de nuevo a -68 °C. A la mezcla se le añadió cloruro de trimetilsililo (56,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas más. Después de refrigeración con hielo, a la mezcla se le añadieron secuencialmente
- 10 agua (1000 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (136 ml) y la mezcla se lavó con *n*-hexano (1000 ml). La capa acuosa separada se acidificó con una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico y después se extrajo con acetato de etilo (800 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (700 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (400 ml) y la capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo (600 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó de la suspensión con una solución de *n*-hexano/acetato de etilo (6/1, 700 ml) para dar el compuesto del título (59,8 g). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó de nuevo de la suspensión con una solución de *n*-hexano/acetato de etilo (4/1, 200 ml) para dar un sólido (14,4 g). El sólido se lavó de nuevo de la suspensión con una solución de *n*-hexano/acetato de etilo (5/1, 100 ml) para dar el compuesto del título (11,9 g). El material resultante se combinó para dar el compuesto del título (71,7 g).
- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,80-5,71 (1H, m), 5,09-5,07 (1H, m), 5,06-5,03 (1H, m), 4,32-4,20 (1H, m), 3,90-3,83 (1H, m), 2,87-2,74 (2H, m), 2,39-2,31 (1H, m), 2,19-2,11 (1H, m), 1,64-1,55 (2H, m), 1,51-1,44 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,07 (3H, d, J = 7,1 Hz).
- 20

- 25 (3) Compuesto ópticamente activo de 1-*tert*-butil éster del ácido 3-(1-metilalil)piperidin-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 25]



(3)-(1) Cristal de siembra de una sal de un compuesto ópticamente activo de 1-*tert*-butil éster del ácido 3-(1-metilalil)-piperidin-1,3-dicarboxílico con (R)-(-)-2-amino-2-fenil-etanol

[Fórmula Química 26]



5 Se mezclaron para su disolución 1-*tert*-butil éster del ácido 3-(1-metilalil)piperidin-1,3-dicarboxílico (2,0 g), acetato de isopropilo (10 ml) e isopropanol (10 ml). A la mezcla se le añadió (R)-(-)-2-amino-2-fenil-etanol (484 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de suspensión se filtró y el sólido resultante se lavó con acetato de isopropilo (6 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (735 mg).

10 (3)-(2) Sal de un compuesto ópticamente activo de 1-*tert*-butil éster del ácido 3-(1-metilalil)piperidin-1,3-dicarboxílico con (R)-(-)-2-amino-2-fenil-etanol

15 Se mezclaron para su disolución 1-*tert*-butil éster del ácido 3-(1-metilalil)piperidin-1,3-dicarboxílico (106,6 g), (R)-(-)-2-amino-2-fenil-etanol (31,0 g), acetato de isopropilo (480 ml) e isopropanol (480 ml) a temperatura ambiente. A la solución de mezcla se le añadió el cristal de siembra obtenido en (3)-(1) y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla de suspensión se filtró para dar el compuesto del título (47,0 g). Un análisis del sólido resultante mediante la Condición de análisis de HPLC 1 mostró que un isómero con tiempos de retención más cortos era un producto principal.

20 Un isómero con tiempos de retención más cortos (tiempo de retención 6,48 minutos)

Un isómero con tiempos de retención más largos (tiempo de retención 10,70 minutos)

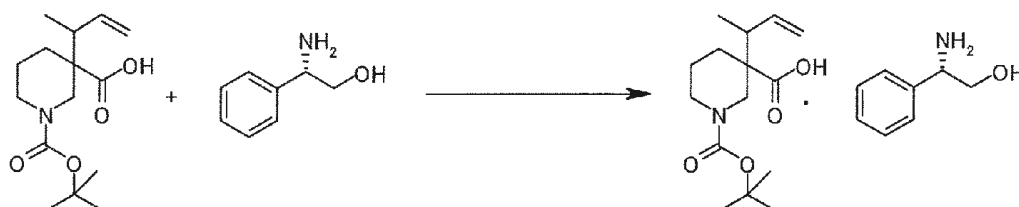
25 (3)-(3) Compuesto ópticamente activo de 1-*tert*-butil éster del ácido 3-(1-metilalil)piperidin-1,3-dicarboxílico recuperado del filtrado de (3)-(2)

30 El filtrado de (3)-(2) se concentró a presión reducida y el residuo resultante se mezcló con acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). La mezcla se acidificó mediante la adición de bisulfato potásico. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió isopropanol y la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (75,0 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,80-5,71 (1H, m), 5,09-5,07 (1H, m), 5,06-5,03 (1H, m), 4,32-4,20 (1H, m), 3,90-3,83 (1H, m), 2,87-2,74 (2H, m), 2,39-2,31 (1H, m), 2,19-2,11 (1H, m), 1,64-1,55 (2H, m), 1,51-1,44 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,07 (3H, d, J = 7,1 Hz).

35 (4) Sal de un compuesto ópticamente activo de 1-*tert*-butil éster del ácido 3-(1-metilalil)piperidin-1,3-dicarboxílico con (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol

[Fórmula Química 27]



40 El residuo resultante (75,0 g) obtenido en (3)-(3), (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol (31,0 g), acetato de isopropilo (335 ml) e isopropanol (306 ml) se mezclaron para su disolución a temperatura ambiente. A una solución mixta se le añadió el cristal de siembra obtenido en (3)-(1) y la mezcla se agitó durante 17,5 horas. La mezcla de suspensión se filtró y el sólido resultante se lavó con acetato de isopropilo (150 ml) para dar el compuesto del título (54,2 g). Un análisis del sólido mediante la Condición de análisis de HPLC 1 mostró que un isómero con tiempos de retención más largos era un producto principal.

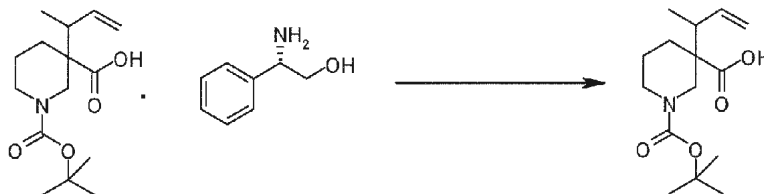
45

Un isómero con tiempos de retención más cortos (tiempo de retención 6,48 minutos)

Un isómero con tiempos de retención más largos (tiempo de retención 10,70 minutos)

5 (5) Compuesto ópticamente activo de 1-*tert*-butil éster del ácido 3-(1-metilalil)piperidin-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 28]



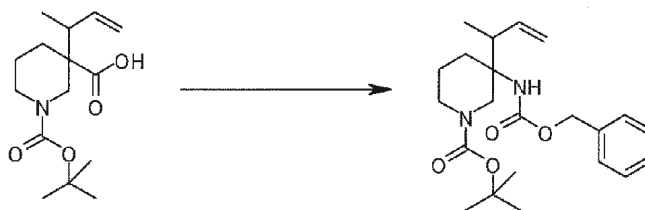
10 A un compuesto ópticamente activo de 1-*tert*-butil éster del ácido 3-(1-metilalil)piperidin-1,3-dicarboxílico y sal de (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol (52,7 g) se le añadieron para su mezcla acetato de etilo (264 ml) y agua (264 ml) y la mezcla se acidificó mediante la adición de bisulfato potásico. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (36,0 g). El producto en bruto se usó parcialmente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,80-5,71 (1H, m), 5,09-5,07 (1H, m), 5,06-5,03 (1H, m), 4,32-4,20 (1H, m), 3,90-3,83 (1H, m), 2,87-2,74 (2H, m), 2,39-2,31 (1H, m), 2,19-2,11 (1H, m), 1,64-1,55 (2H, m), 1,51-1,44 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,07 (3H, d, J = 7,1 Hz).

(6) Compuesto ópticamente activo de éster *tert*-butílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-3-(1-metilalil)piperidin-1-carboxílico

20

[Fórmula Química 29]

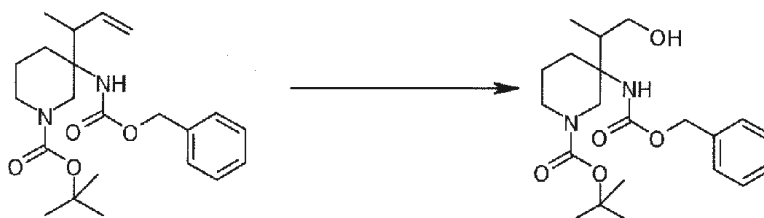


25 A una solución a reflujo de un compuesto ópticamente activo de 1- *tert*-butil éster del ácido 3-(1-metilalil)piperidin-1,3-dicarboxílico (9,0 g) y trietilamina (8,9 ml) en tolueno (90 ml) se le añadió gota a gota difenilfosforilazida (8,9 ml) en 25 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas a la misma temperatura y después se le añadieron alcohol bencilico (10 ml) y 4-dimetilaminopiridina (771 mg). La mezcla se agitó durante 33 horas con reflujo, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente y se acidificó mediante la adición de una solución acuosa al 10 % de bisulfato potásico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetona = 20/1). Las fracciones que no pudieron aislarse o purificarse se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetona = 20/1). Las fracciones purificadas se combinaron para concentrarse a presión reducida para dar el compuesto del título (11,0 g).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,37-7,29 (5H, m), 5,80-5,70 (1H, m), 5,36-5,17 (0,5H, m), 5,12-4,99 (4H, m), 4,96-4,74 (0,5H, m), 4,08-3,92 (2H, m), 2,98-2,33 (4H, m), 1,64-1,38 (4H, m), 1,44 (9H, s), 1,03 (3H, d, J = 7,0 Hz).

(7) Compuesto ópticamente activo de éster *tert*-butílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-3-(2-hidroxi-1-metiletil)-piperidin-1-carboxílico

[Fórmula Química 30]

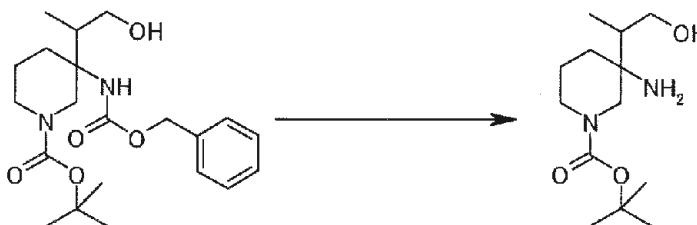


5 Una solución de un compuesto ópticamente activo de 1-*tert*-butil éster del ácido 3-benciloxicarbonilamino-3-(1-metilalil)piperidin-1-carboxílico (25,5 g) en cloroformo/metanol (250 ml/250 ml) enfriado a -78 °C se le fluyó aire de ozono durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió borohidruro sódico (7,5 g) en pequeños lotes y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico (250 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo (125 ml). La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con cloroformo (125 ml). La capa orgánica combinada se lavó secuencialmente con una solución acuosa mixta de bicarbonato sódico/tiosulfato sódico (12,5 g/25,0 g, 275 ml), agua (125 ml) y una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico (125 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 2/3) para dar el compuesto del título (21,9 g).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,37-7,29 (5H, m), 5,54-5,15 (1H, m), 5,06 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,02 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,03-3,93 (1H, m), 3,84-3,64 (3H, m), 3,27-2,84 (2H, m), 2,16-1,86 (2H, m), 1,66-1,59 (2H, m), 1,52-1,45 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,04 (3H, d, J = 7,1 Hz).

20 (8) Compuesto ópticamente activo de éster *tert*-butílico del ácido 3-amino-3-(2-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-carboxílico

[Fórmula Química 31]

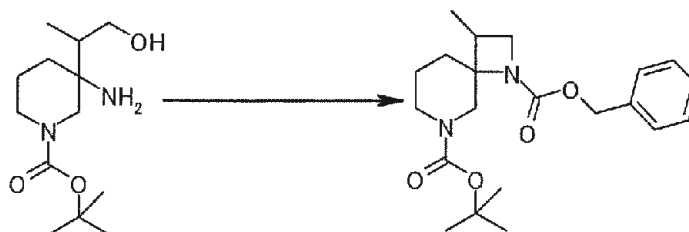


25 A una solución de un compuesto ópticamente activo de éster *tert*-butílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-3-(2-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-carboxílico (21,0 g) en metanol (400 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (2,1 g) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a una presión corriente durante 90 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (13,8 g).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,96-3,87 (1H, m), 3,86-3,77 (1H, m), 3,74-3,65 (1H, m), 3,63-3,58 (1H, m), 3,09-2,91 (1H, m), 2,87-2,77 (1H, m), 1,70-1,43 (5H, m), 1,46 (9H, s), 0,96 (3H, d, J = 6,9 Hz).

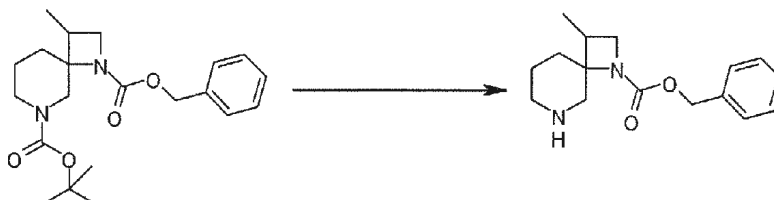
(9) Compuesto ópticamente activo de 6-*tert*-butil éster de 1-bencil éster del ácido 3-metil-1,6-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-dicarboxílico

[Fórmula Química 32]



5 A una solución de un compuesto ópticamente activo de éster *tert*-butílico del ácido 3-amino-3-(2-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-carboxílico (12,9 g), trifenilfosfina (20,3 g) y trietilamina (21,6 ml) en diclorometano (400 ml) enfriada a 0 °C se le añadió tetrabromuro de carbono (25,9 g) en pequeños lotes. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la mezcla se enfrió a 4 °C. Después, se le añadieron trietilamina (10,8 ml) y cloroformato de bencilo (10,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la mezcla se le añadió una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico (125 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo (125 ml). La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con cloroformo (125 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (125 ml), una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico (125 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 7/3) para dar el compuesto del título (12,4 g).
 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,39-7,29 (5H, m), 5,17-5,00 (2H, m), 4,32-3,81 (3H, m), 3,48-3,02 (2H, m), 2,80-2,41 (2H, m), 2,24-2,14 (1H, m), 2,11-2,04 (0,5H, m), 1,97-1,88 (0,5H, m), 1,70-1,39 (2H, m), 1,57 (9H, s), 1,18 (3H, d, J = 7,1 Hz).
 15 (10) Compuesto ópticamente activo de 1-bencil éster del ácido 3-metil-1,6-diazaespiro[3,5]nonano-1-carboxílico

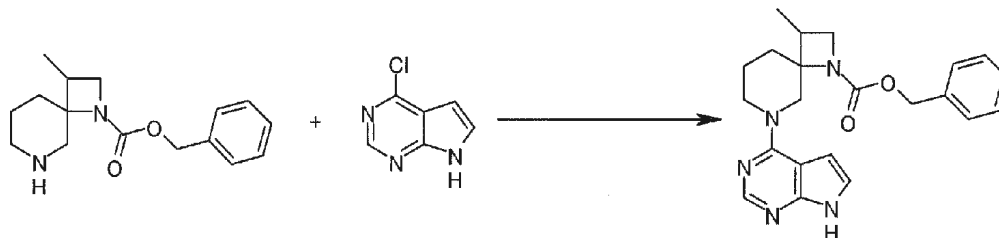
[Fórmula Química 33]



20 A una solución de un compuesto ópticamente activo de 6-*tert*-butil éster de 1-bencil éster del ácido 3-metil-1,6-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-dicarboxílico (5,54 g) en cloroformo (83 ml) enfriada a 4 °C se le añadió una solución de ácido trifluoroacético/cloroformo (28 ml/55 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a 4 °C y se le añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (90 ml). La mezcla se basificó para que fuera de pH 9 a 10 y se extrajo dos veces con cloroformo/metanol (4/1, 60 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico, una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol/amoniaco acuoso al 28 % = 90/10/1) para dar el compuesto del título (2,20 g).
 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,40-7,29 (5H, m), 5,18-5,03 (2H, m), 4,02-3,94 (1H, m), 3,41-3,26 (1,5H, m), 3,15-3,08 (0,5H, m), 2,97-2,72 (2,5H, m), 2,51-2,34 (1,5H, m), 2,24-2,13 (0,5H, m), 2,06-1,58 (3,5H, m), 1,53-1,35 (1H, m), 1,30-1,15 (3H, m).
 30
 35

(11) Compuesto ópticamente activo de éster bencílico del ácido 3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaespiro[3,5]nonano-1-carboxílico

[Fórmula Química 34]

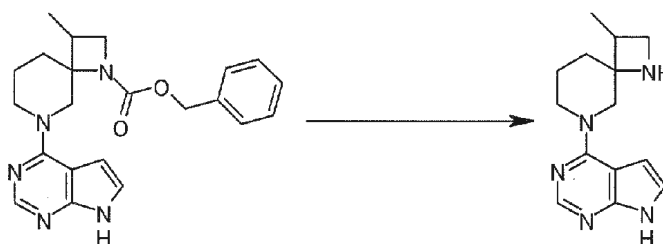


5 Un compuesto ópticamente activo de 1-bencil éster del ácido 3-metil-1,6-diazaespiro[3,5]nonano-1-carboxílico (2,20 g) se mezcló con 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,17 g), carbonato potásico (3,17 g) y agua (12 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas con reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetato de etilo = 1/0 a 1/3, seguido de cloroformo/metanol = 95/5) para dar el compuesto del título (2,84 g).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,40-10,30 (1H, m), 8,32 (1H, s), 7,40-7,30 (5H, m), 7,11-7,08 (1H, m), 6,57-6,51 (1H, m), 5,17-5,07 (2H, m), 5,04-4,89 (1H, m), 4,72-4,61 (1H, m), 4,14-4,07 (1H, m), 3,74-3,68 (0,5H, m), 3,57-3,51 (0,5H, m), 3,39-3,32 (1H, m), 3,15-2,96 (1H, m), 2,57-2,47 (1H, m), 2,44-2,32 (0,5H, m), 2,23-2,08 (1,5H, m), 1,92-1,80 (1H, m), 1,72-1,59 (1H, m), 1,14-1,06 (3H, m).

(12) Compuesto ópticamente activo de 4-(3-metil-1,6-diazaespiro[3,5]non-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

[Fórmula Química 35]



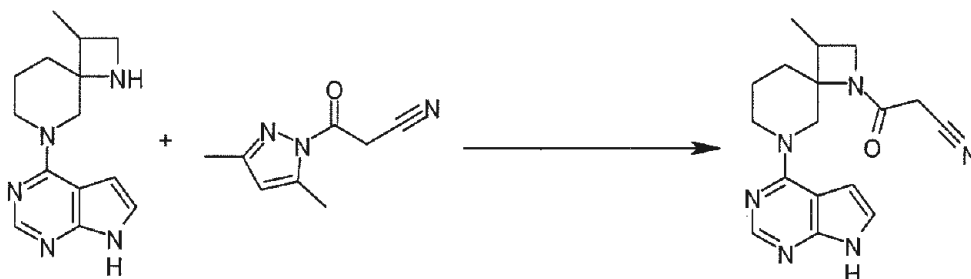
20 A una solución de un compuesto ópticamente activo de éster bencílico del ácido 3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaespiro[3,5]nonano-1-carboxílico (2,84 g) en metanol/tetrahidrofurano (14 ml/14 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (568 mg) y la mezcla se hidrogenó a una presión de 4 atmósferas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó de la suspensión con tolueno/tetrahidrofurano (95/5, 9 ml) para dar el compuesto del título (1,74 g).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,63 (1H, s a), 8,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,54 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,0 Hz), 4,21-4,14 (1H, m), 3,85-3,79 (1H, m), 3,57 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,55-3,47 (1H, m), 3,08-3,01 (1H, m), 2,48-2,38 (1H, m), 2,03 (1H, s a), 1,98-1,88 (1H, m), 1,84-1,68 (3H, m), 1,19(3H, d, J = 7,3 Hz).

30

(13) Compuesto ópticamente activo de 3-[3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaespiro[3,5]non-1-il]-3-oxopropionitrilo

[Fórmula Química 36]



5

Un compuesto ópticamente activo de 4-(3-metil-1,6-diazaespiro[3,5]non-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,8 g) se mezcló con 1-cianoacetil-3,5-dimetilpirazol (2,3 g), N,N-diisopropiletilamina (2,4 ml) y 1,4-dioxano (18 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Después, se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo con cloroformo y la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetato de etilo = 1/1, seguido de cloroformo/metanol = 20/1 a 10/1). El residuo resultante se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetona = 10/1 a 1/1). El residuo resultante se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (1,8 g).

10

15

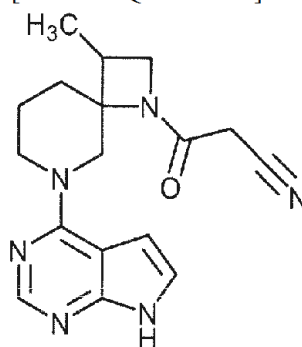
RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 11,71 (1H, s a), 8,12 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 3,5, 2,4 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 3,6, 1,9 Hz), 4,93-4,88 (1H, m), 4,64-4,58 (1H, m), 4,24-4,18 (1H, m), 3,67 (2H, s), 3,61 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,46-3,41 (1H, m), 3,03-2,95 (1H, m), 2,42-2,35 (1H, m), 2,34-2,25 (1H, m), 2,15-2,08 (1H, m), 1,83-1,77 (1H, m), 1,57-1,43 (1H, m), 1,01 (3H, d, J = 7,1 Hz).

[α]_D = +168,10° (25 °C, c = 1,05, metanol)

20

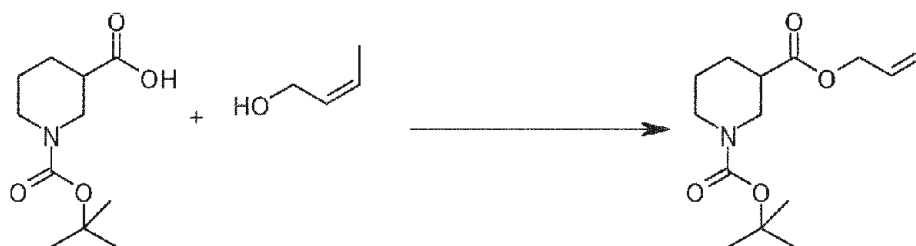
[Preparación 2]: Síntesis del Compuesto 2

[Fórmula Química 37]



(1) 1-*tert*-butil éster de 3-((Z)-but-2-enil)éster del ácido piperidin-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 38]



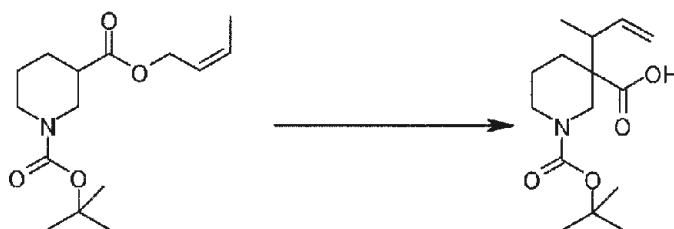
25

A una solución de ácido 1-(*t*-butoxicarbonil)-3-piperidinacarboxílico (60,0 g) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (55,2 g) en cloroformo (600 ml) se le añadió 4-dimetilaminopiridina (35,2 g) y la mezcla se agitó durante 70 minutos. A la mezcla se le añadió (*Z*)-but-2-en-1-ol (26,8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua (300 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica separada se concentró a presión reducida y al residuo resultante se le añadieron acetato de etilo y *n*-hexano. La mezcla se lavó secuencialmente tres veces con una solución acuosa al 3,5 % de bisulfato potásico y dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. A la capa orgánica separada se le añadió gel de sílice (200 ml) y la mezcla se agitó y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el compuesto del título (68,3 g).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 5,74-5,65 (1H, m), 5,55-5,47 (1H, m), 4,61 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,05-3,75 (1H, m), 3,70-3,53 (1H, m), 2,96-2,86 (2H, m), 2,46-2,39 (1H, m), 1,92-1,84 (1H, m), 1,69-1,51 (6H, m), 1,39 (9H, s).

15 (2) 1-*terc*-Butil éster del ácido 3-(1-metil-alil)-piperidin-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 39]

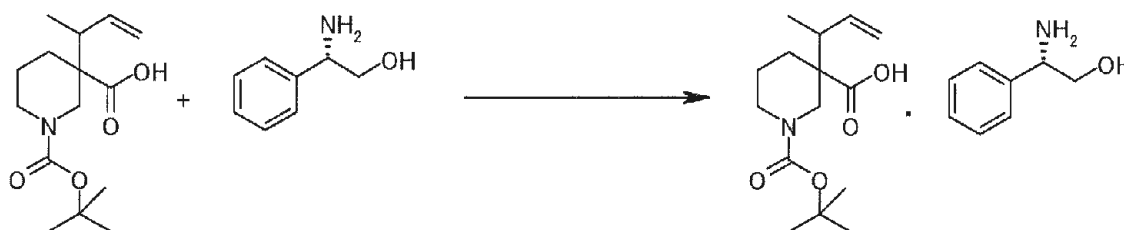


A una solución de 1-*terc*-butil éster de 3-((*Z*)-but-2-enil)éster del ácido piperidin-1,3-dicarboxílico (68,3 g) en tetrahidrofurano (700 ml) enfriada a -74 °C se le añadió hexametildisilazida de litio (solución 1,6 M en tetrahidrofurano, 166 ml). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C en 35 minutos, se agitó a la misma temperatura durante 25 minutos más y se enfrió de nuevo a -74 °C. A la mezcla se le añadió cloruro de trimetilsililo (39,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 70 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 4 horas más. A la mezcla se le añadieron secuencialmente agua (600 ml), una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (70 ml) y la mezcla se lavó con *n*-hexano (600 ml). La capa acuosa separada se acidificó con una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico, seguido de extracción tres veces con acetato de etilo (300 ml, 200 ml, 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó de la suspensión con una solución de *n*-hexano/acetato de etilo (10/1) para dar el compuesto del título (42,5 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,83-5,72 (1H, m), 5,09-5,06 (1H, m), 5,05-5,02 (1H, m), 4,33-3,90 (1H, m), 3,73-3,63 (1H, m), 3,31-2,73 (2H, m), 2,43-2,34 (1H, m), 2,07-1,97 (1H, m), 1,64-1,56 (2H, m), 1,54-1,42 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz).

(3) Sal de un compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-(1-metil-alil)-piperidin-1,3-dicarboxílico y (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol

[Fórmula Química 40]



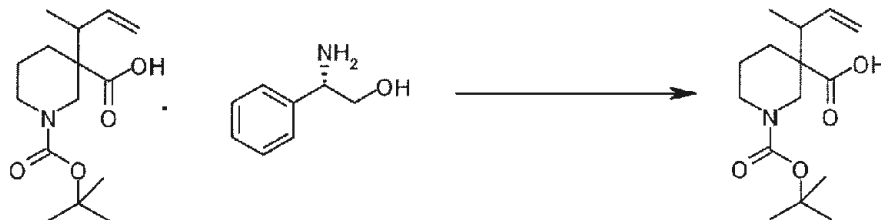
A una solución de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-(1-metilalil)piperidin-1,3-dicarboxílico (3,00 g) en 1,2-dimetoxietano (30 ml) se le añadió (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol (800 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de suspensión se filtró para dar un sólido (1,8 g). Al sólido se le añadió 1,2-dimetoxietano (45 ml) y la mezcla se disolvió a 80 °C. La mezcla se lavó de la suspensión a temperatura ambiente durante 4 horas para dar el compuesto del título (1,46 g). Un análisis mediante la Condición de análisis de HPLC 1 mostró que un isómero con tiempos de retención más largos era un producto principal.

Un isómero con tiempos de retención más cortos (tiempo de retención 6,73 minutos)

Un isómero con tiempos de retención más largos (tiempo de retención 13,70 minutos)

(4) Compuesto ópticamente activo de 1-*tert*-butil éster del ácido 3-(1-metilalil)piperidin-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 41]



5

A una sal de un compuesto ópticamente activo de 1-*tert*-butil éster del ácido 3-(1-metilalil)-piperidin-1,3-dicarboxílico y (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol (1,5 g) se le añadieron acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml) y la mezcla se acidificó mediante la adición de bisulfato potásico (567 mg). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo dos veces y la capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa al 10 % de bisulfato potásico dos veces y una vez con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,02 g).

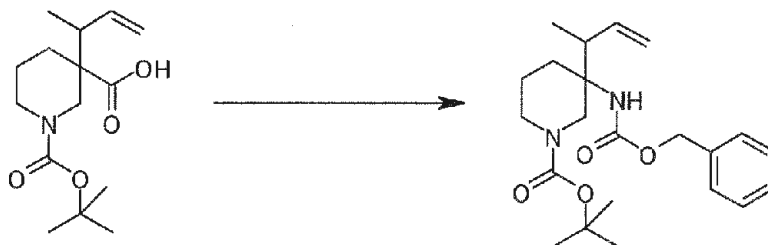
10

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,83-5,72 (1H, m), 5,09-5,06 (1H, m), 5,05-5,02 (1H, m), 4,33-3,90 (1H, m), 3,73-3,63 (1H, m), 3,31-2,73 (2H, m), 2,43-2,34 (1H, m), 2,07-1,97 (1H, m), 1,64-1,56 (2H, m), 1,54-1,42 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz).

15

(5) Compuesto ópticamente activo de éster *tert*-butílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-3-(1-metilalil)piperidin-1-carboxílico

[Fórmula Química 42]



20

A una solución de un compuesto ópticamente activo de 1-*tert*-butil éster del ácido 3-(1-metilalil)piperidin-1,3-dicarboxílico (1,02 g) y trietilamina (967 µl) en tolueno (10 ml) calentada a 90 °C se le añadió gota a gota difenilfosforilazida (1,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y después se le añadieron alcohol bencilico (718 µl) y 4-dimetilaminopiridina (127 mg). La mezcla se agitó con reflujo durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se le añadieron agua y acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo dos veces y la capa orgánica combinada se lavó dos veces con agua y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetona = 50/1). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 20/1 a 4/1) para dar el compuesto del título (845 mg).

25

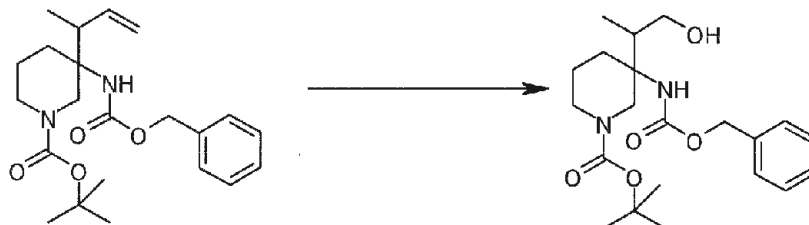
30

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 7,39-7,28 (5H, m), 6,91-6,72 (1H, m), 5,88-5,76 (1H, m), 5,18-4,84 (4H, m), 4,41-4,26 (1H, m), 3,88-3,61 (1H, m), 3,07-2,54 (2H, m), 1,99-1,43 (3H, m), 1,35 (10H, s), 0,92-0,85 (3H, m).

35

(6) Compuesto ópticamente activo de éster *tert*-butilico del ácido 3-benciloxycarbonilamino-3-(2-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-carboxílico

[Fórmula Química 43]

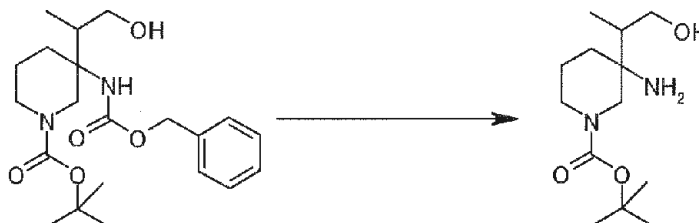


5 Una solución de un compuesto ópticamente activo de 1-*tert*-butil éster del ácido 3-benciloxycarbonilamino-3-(1-metilalil)piperidin-1-carboxílico (815 mg) en cloroformo/metanol (6,6 ml/6,6 ml) enfriada a -78 °C se le fluyó aire de ozono durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió borohidruro sódico (318 mg) en pequeños lotes y después la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/2 a 0/1) para dar el compuesto del título (406 mg).

10 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 7,39-7,27 (5H, m), 6,74-6,55 (1H, m), 5,17-4,83 (2H, m), 4,53-4,41 (1H, m), 4,32-3,93 (2H, m), 3,76-3,47 (2H, m), 3,26-3,00 (2H, m), 2,95-2,68 (1H, m), 2,30-2,00 (1H, m), 1,83-1,66 (1H, m), 1,64-1,44 (2H, m), 1,36 (9H, s), 0,92-0,77 (3H, m).

(7) Compuesto ópticamente activo de éster *tert*-butilico del ácido 3-amino-3-(2-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-carboxílico

[Fórmula Química 44]

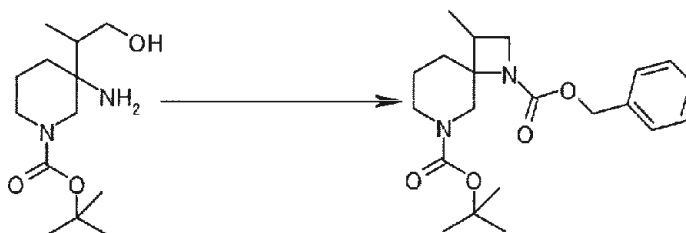


A una solución de un compuesto ópticamente activo de éster *tert*-butilico del ácido 3-benciloxycarbonilamino-3-(2-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-carboxílico (374 mg) en metanol (6 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (38 mg) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a una presión corriente durante 14 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (269 mg).

25 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 4,83 (1H, s a), 3,51-2,74 (4H, m), 1,79-1,25 (7H, m), 1,38 (9H, s), 0,92 (3H, d, J = 6,9 Hz).

(8) Compuesto ópticamente activo de 6-*tert*-butil éster de 1-bencil éster del ácido 3-metil-1,6-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-dicarboxílico

[Fórmula Química 45]



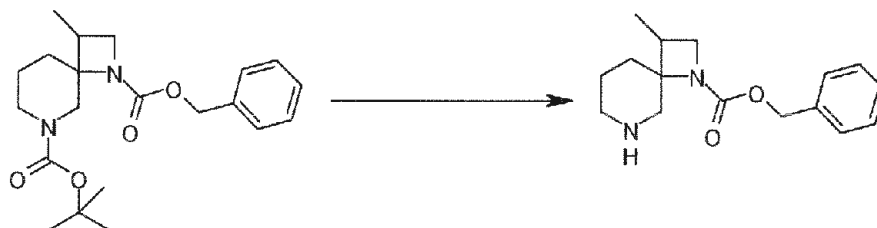
35 A una solución de un compuesto ópticamente activo de éster *tert*-butilico del ácido 3-amino-3-(2-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-carboxílico (258 mg), trifenilfosfina (472 mg) y trietilamina (502 µl) en

diclorometano (7,7 ml) enfiada a 0 °C se le añadió tetrabromuro de carbono (596 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y se enfrió a 4 °C. Después, se le añadieron trietilamina (279 µl) y cloroformato de bencilo (267 µl) y la mezcla se agitó durante 40 minutos. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

(eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 20/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (85 mg).
 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 7,40-7,29 (5H, m), 5,07-4,98 (2H, m), 4,20-4,11 (1H, m), 3,99-3,83 (2H, m), 3,39-3,20 (1H, m), 3,13-2,83 (1H, m), 2,58-2,45 (1H, m), 2,44-2,32 (1H, m), 2,16-2,07 (0,5H, m), 2,01-1,82 (1,5H, m), 1,68-1,58 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,37-1,28 (1H, m), 1,14-1,03 (3H, m).

(9) Compuesto ópticamente activo de 1-bencilo éster del ácido 3-metil-1,6-diazaespiro[3,5]nonano-1-carboxílico

[Fórmula Química 46]

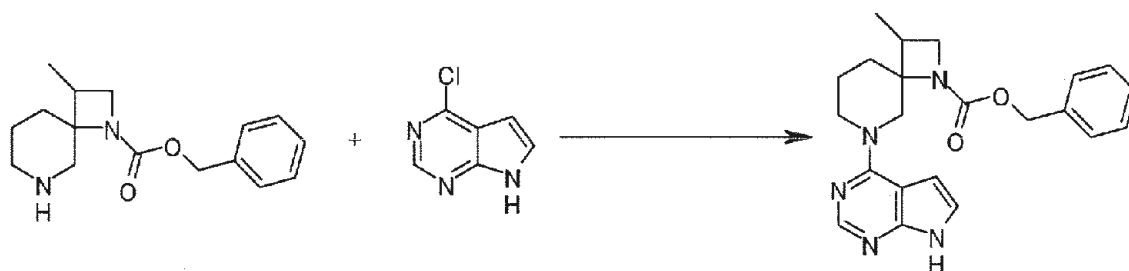


A una solución de un compuesto ópticamente activo de 6-*tert*-butil éster de 1-bencil éster del ácido 3-metil-1,6-diazaespiro[3,5]nonano-1,6-dicarboxílico (78 mg) en cloroformo (2 ml) enfiada a 4 °C se le añadió ácido trifluoroacético (0,4 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se basificó mediante la adición de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (108 mg).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 7,42-7,31 (5,0H, m), 5,20-4,99 (2,0H, m), 4,05-3,88 (1,0H, m), 3,64-3,55 (1,0H, m), 3,43-3,37 (0,5H, m), 3,35-3,26 (0,5H, m), 3,22-2,89 (3,0H, m), 2,39-2,29 (1,0H, m), 2,22-2,13 (0,5H, m), 2,07-1,49 (4,0H, m), 1,29-1,22 (0,5H, m), 1,15 (1,5H, d, J = 6,9 Hz), 1,01-0,91 (0,5H, m).

(10) Compuesto ópticamente activo de éster bencilico del ácido 3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaespiro[3,5]nonano-1-carboxílico

[Fórmula Química 47]

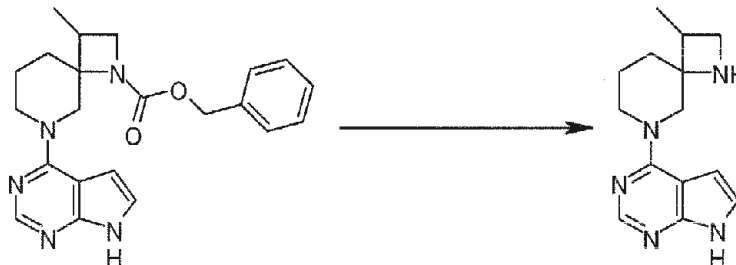


Un compuesto ópticamente activo de 1-bencil éster del ácido 3-metil-1,6-diazaespiro[3,5]nonano-1-carboxílico (108 mg) se mezcló con 4-cloro-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina (32 mg), carbonato potásico (86 mg) y agua (2,1 ml) y se agitó durante una noche con reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 a 0/1, seguido de cloroformo/metanol = 9/1) para dar el compuesto del título (48 mg).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 11,69 (1,0H, s a), 8,15 (1,0H, s), 7,41-7,27 (5,0H, m), 7,18 (1,0H, dd, J = 3,4, 2,6 Hz), 6,64-6,59 (1,0H, m), 5,09-4,92 (3,5H, m), 4,63-4,55 (1,0H, m), 4,01-3,85 (1,0H, m), 3,45-3,39 (0,5H, m), 3,35-3,27 (0,5H, m), 3,25-3,20 (0,5H, m), 2,99-2,84 (1,0H, m), 2,46-2,38 (1,0H, m), 2,35-2,25 (0,5H, m), 2,20-2,10 (0,5H, m), 2,03-1,95 (1,0H, m), 1,88-1,79 (1,0H, m), 1,66-1,52 (1,0H, m), 0,93 (3,0H, d, J = 6,9 Hz).

(11) Compuesto ópticamente activo de 4-(3-metil-1,6-diazaespiro[3,5]non-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

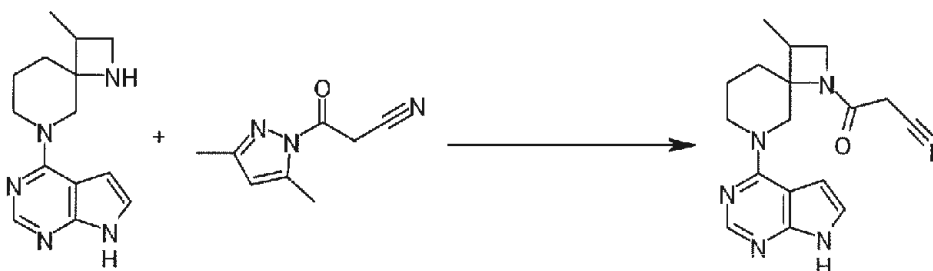
[Fórmula Química 48]



- 5 A una solución de un compuesto ópticamente activo de éster bencílico del ácido 3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaespiro[3,5]nonano-1-carboxílico (46 mg) en metanol/tetrahidrofurano (1,8 ml/1,8 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (15 mg) y la mezcla se hidrogenó a una presión de 4 atmósferas durante 14 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (27 mg).
- 10 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 11,73 (1H, s a), 8,17 (1H, s), 7,21 (1H, dd, J = 3,3, 2,0 Hz), 6,64-6,61 (1H, m), 4,35 (0,5H, s a), 4,09 (0,5H, s a), 4,03 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,97 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,83-3,70 (2H, m), 3,47-3,40 (1H, m), 3,23-3,18 (1H, m), 2,48-2,43 (1H, m), 1,97-1,83 (2H, m), 1,77-1,57 (2H, m), 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz).

15 (12) Compuesto ópticamente activo de 3-[3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaespiro[3,5]non-1-il]-3-oxopropionitrilo

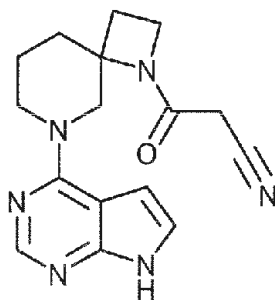
[Fórmula Química 49]



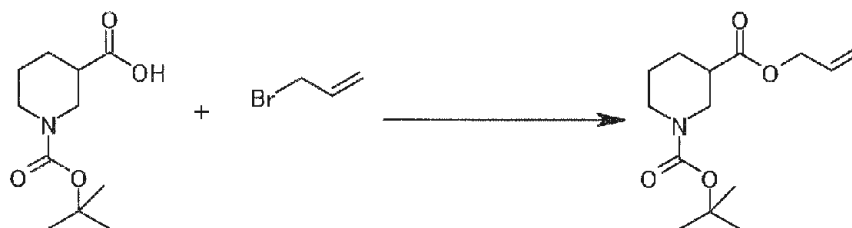
- 20 Un compuesto ópticamente activo de 4-(3-metil-1,6-diazaespiro[3,5]non-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (25 mg) se mezcló con 1-cianoacetil-3,5-dimetilpirazol (32 mg) y 1,4-dioxano (750 µl) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. A la misma se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo cinco veces con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1). El residuo resultante se purificó de nuevo mediante cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 93/7). El sólido resultante (8,0 mg) se lavó de la suspensión con una solución de n-hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (6,7 mg).
- 25 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 11,70 (1H, s a), 8,14 (1H, s), 7,19 (1H, dd, J = 3,5, 2,4 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 3,6, 1,9 Hz), 5,03-4,96 (1H, m), 4,66-4,59 (1H, m), 4,11-4,06 (1H, m), 3,70 (1H, d, J = 18,7 Hz), 3,65 (1H, d, J = 18,7 Hz), 3,60-3,55 (1H, m), 3,45 (1H, d, J = 13,0 Hz), 2,97-2,89 (1H, m), 2,46-2,41 (1H, m), 2,40-2,34 (1H, m), 2,00-1,94 (1H, m), 1,88-1,80 (1H, m), 1,64-1,51 (1H, m), 0,91 (3H, d, J = 7,1 Hz).
- 30 [α]_D = +202,79° (25 °C, c = 1,04, metanol)

[Preparación 3]: Síntesis del Compuesto 3

[Fórmula Química 50]

5 (1) 1-*tert*-butil éster de 3-alil éster del ácido piperidin-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 51]



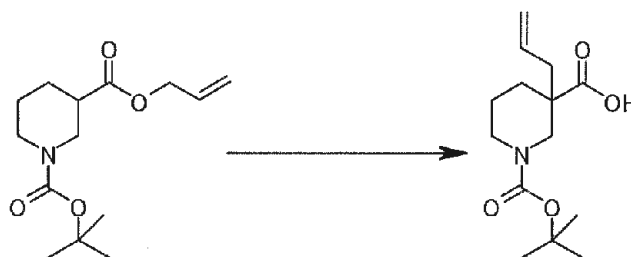
10 A una solución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-piperidinacarboxílico (50,0 g) en N,N-dimetilformamida (500 ml) se le añadieron carbonato potásico (60,3 g) y bromuro de alilo (28,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (600 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (600 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (600 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (400 ml). La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. A una solución del residuo

15 resultante en n-hexano/acetato de etilo (4/1, 400 ml) se le añadió gel de sílice (70 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (62,5 g).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,97-5,85 (1H, m), 5,36-5,20 (2H, m), 4,63-4,55 (2H, m), 4,34-4,01 (1H, m), 3,97-3,86 (1H, m), 3,16-2,88 (1H, m), 2,86-2,77 (1H, m), 2,53-2,43 (1H, m), 2,11-2,02 (1H, m), 1,75-1,57 (2H, m), 1,52-1,39 (1H, m), 1,46 (9H, s).

20

(2) 1-*tert*-Butil éster del ácido 3-alilpiperidin-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 52]



25 A una solución de 1-*tert*-butil éster de 3-alil éster del ácido piperidin-1,3-dicarboxílico (62,5 g) en tetrahidrofurano (625 ml) enfriada a -72 °C se le añadió hexametil disilazida de litio (solución 1,6 M en tetrahidrofurano, 160 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después la mezcla de reacción se calentó a 0 °C en 12 minutos y se enfrió de nuevo a -67 °C. A la mezcla se le añadió cloruro de trimetilsililo (35,2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 2,5 °C durante 1 hora y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas más. A la mezcla se le añadieron

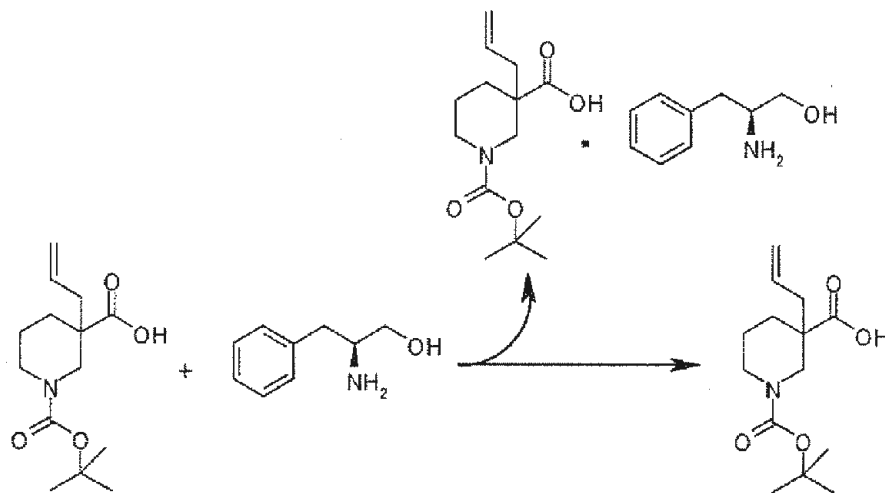
30 secuencialmente metanol (250 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (250 ml) y la mezcla se lavó con n-hexano (940 ml). La capa acuosa separada se lavó de nuevo con n-hexano (250 ml). La capa acuosa separada se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 M y después se extrajo con acetato de etilo (800 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (800 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (400 ml) y la capa acuosa

separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó de la suspensión con n-hexano/acetato de etilo (10/1, 660 ml) para dar el compuesto del título (53,4 g).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,81-5,69 (1H, m), 5,14-5,06 (2H, m), 3,93-3,78 (1H, m), 3,54-3,45 (1H, m), 3,29-3,14 (2H, m), 2,43-2,34 (1H, m), 2,29-2,21 (1H, m), 2,07-1,98 (1H, m), 1,65-1,49 (3H, m), 1,45 (9H, s).

(3) Compuesto ópticamente activo de 1-*tert*-butil éster del ácido 3-alilpiperidin-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 53]

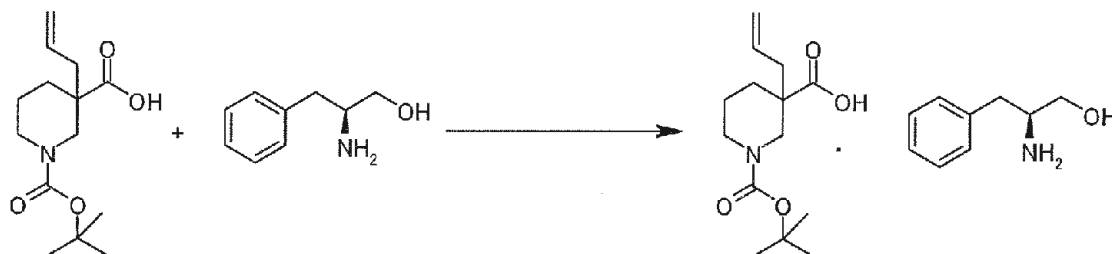


10 (3)-(1) Cristal de siembra de una sal de un compuesto ópticamente activo de 1-*tert*-butil éster del ácido 3-alilpiperidin-1,3-dicarboxílico con (S)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol

15 Se mezcló 1-*tert*-butil éster del ácido 3-alilpiperidin-1,3-dicarboxílico (3,0 g) con acetato de isopropilo (30 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C para su disolución. A la mezcla se le añadió (S)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol (1,01 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla de suspensión se filtró y el sólido resultante se lavó con acetato de isopropilo (8 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,5 g). El filtrado se concentró a presión reducida y se usó en (4)-(1).

20 (3)-(2) Sal de un compuesto ópticamente activo de 1-*tert*-butil éster del ácido 3-alilpiperidin-1,3-dicarboxílico con (S)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol

[Fórmula Química 54]



25 A una solución de 1-*tert*-butil éster del ácido 3-alilpiperidin-1,3-dicarboxílico (73,3 g) en acetato de isopropilo (733 ml) calentada a 80 °C se le añadió (S)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol (24,7 g). La solución mixta se enfrió a temperatura ambiente. Después, se le añadió el cristal de siembra obtenido en (3)-(1) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de suspensión se filtró y el sólido resultante se lavó con acetato de isopropilo (210 ml) para dar el compuesto del título (37,4 g). Un análisis mediante la Condición de análisis de HPLC 1 mostró que un isómero con tiempos de retención más cortos era un producto principal.

30

Un isómero con tiempos de retención más cortos (tiempo de retención 6,01 minutos)

Un isómero con tiempos de retención más largos (tiempo de retención 8,94 minutos)

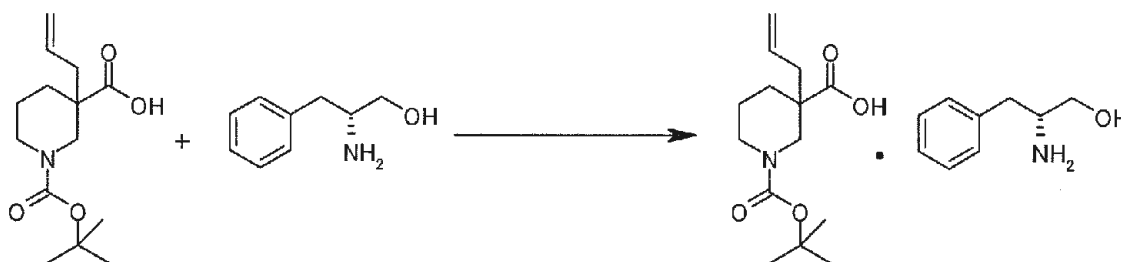
(3)-(3) Compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-alilpiperidin-1,3-dicarboxílico del filtrado de (3)-(2)

El filtrado de (3)-(2) se combinó con la solución de lavado. A la misma se le añadió una solución acuosa de bisulfato potásico (22,2 g/365 ml) y la mezcla se agitó. La capa orgánica separada se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 10 % de bisulfato potásico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (49 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,81-5,69 (1H, m), 5,14-5,06 (2H, m), 3,93-3,78 (1H, m), 3,54-3,45 (1H, m), 3,29-3,14 (2H, m), 2,43-2,34 (1H, m), 2,29-2,21 (1H, m), 2,07-1,98 (1H, m), 1,65-1,49 (3H, m), 1,45 (9H, s).

(4) Sal de un compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-alilpiperidin-1,3-dicarboxílico con (R)-(+)-2-amino-3-fenil-1-propanol

[Fórmula Química 55]



(4)-(1) Cristal de siembra de una sal de un compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-alilpiperidin-1,3-dicarboxílico con (R)-(+)-2-amino-3-fenil-1-propanol

Al residuo (2,74 g) obtenido del filtrado de (3)-(1) se le añadieron acetato de etilo (14 ml) y agua (14 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Después, se le añadió bisulfato potásico (494 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 10 % de bisulfato potásico, agua (dos veces) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante (1,94 g) se mezcló con acetato de isopropilo (20 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C para su disolución. A la mezcla se le añadió (R)-(+)-2-amino-3-fenil-1-propanol (925 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19,5 horas. La mezcla de suspensión se filtró y el sólido resultante se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,85 g).

(4)-(2) Sal de un compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-alilpiperidin-1,3-dicarboxílico con (R)-(+)-2-amino-3-fenil-1-propanol

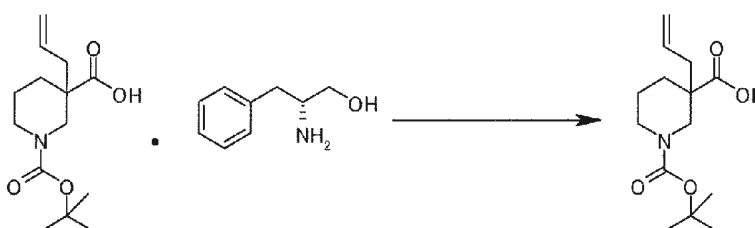
El residuo (49 g) obtenido en (3)-(3) y acetato de isopropilo (490 ml) se combinaron y la mezcla se calentó a 80 °C para su disolución. A la mezcla se le añadió (R)-(+)-2-amino-3-fenil-1-propanol (23,7 g) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Después, se le añadió el cristal de siembra obtenido en (4)-(1) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de suspensión se filtró y se lavó con acetato de isopropilo (150 ml) para dar el compuesto del título (52 g). Un análisis mediante la Condición de análisis de HPLC 1 mostró que un isómero con tiempos de retención más largos era un producto principal.

Un isómero con tiempos de retención más cortos (tiempo de retención 6,01 minutos)

Un isómero con tiempos de retención más largos (tiempo de retención 8,94 minutos)

(5) Compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-alilpiperidin-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 56]

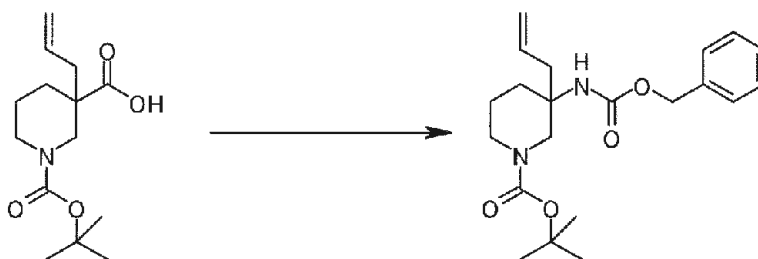


A una sal de un compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-*alil*piperidin-1,3-dicarboxílico con (R)-(+)-2-amino-3-fenil-1-propanol (52 g) obtenido en (4)-(2) se le añadieron acetato de etilo (260 ml) y una solución acuosa de bisulfato potásico (20,2 g/260 ml) y la mezcla se agitó. La capa orgánica separada se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 10 % de bisulfato potásico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo (130 ml) y se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (32,2 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,81-5,69 (1H, m), 5,14-5,06 (2H, m), 3,93-3,78 (1H, m), 3,54-3,45 (1H, m), 3,29-3,14 (2H, m), 2,43-2,34 (1H, m), 2,29-2,21 (1H, m), 2,07-1,98 (1H, m), 1,65-1,49 (3H, m), 1,45 (9H, s).

(6) Compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 3-*alil*-3-benciloxicarbonilaminopiperidin-1-carboxílico

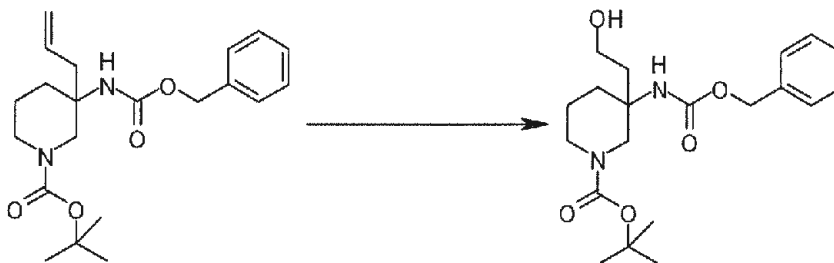
[Fórmula Química 57]



A una solución de un compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-*alil*piperidin-1,3-dicarboxílico (32,2 g) y trietilamina (33,2 ml) en tolueno (320 ml) calentada a 80 °C se le añadió gota a gota difenilfosforilazida (33,4 ml) en 50 minutos. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron alcohol bencilico (24,6 ml) y 4-dimetilaminopiridina (2,9 g). La mezcla se agitó a 100 °C durante 21 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después, se le añadieron etanol (200 ml) y agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con *n*-hexano (200 ml). La capa orgánica separada se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (150 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 6/1) para dar el compuesto del título (39,4 g). RMN ¹H (DMSO-*D*₆) δ: 7,39-7,27 (5H, m), 6,90-6,68 (1H, m), 5,75-5,63 (1H, m), 5,13-4,85 (4H, m), 4,07-3,94 (0,5H, m), 3,63-3,47 (1H, m), 3,39-3,12 (1H, m), 3,11-2,88 (1,5H, m), 2,79-2,54 (1H, m), 2,28-2,01 (1H, m), 1,79-1,66 (1H, m), 1,63-1,45 (3H, m), 1,36 (9H, s).

(7) Compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-3-(2-hidroxietyl)piperidin-1-carboxílico

[Fórmula Química 58]



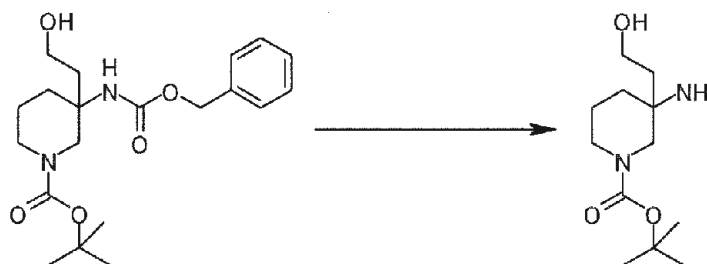
Una solución de un compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 3-*alil*-3-benciloxicarbonilaminopiperidin-1-carboxílico (39,4 g) en cloroformo/metanol (493 ml/493 ml) enfriada a -78 °C se le fluyó aire de ozono durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió borohidruro sódico (19,9 g) en pequeños lotes y la mezcla se calentó a 4 °C en 50 minutos. A la mezcla se le añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y agua (400 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo (200 ml). La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con cloroformo (300 ml) y la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó de la suspensión con una solución de *n*-hexano/acetato de etilo (1/1,394 ml) para dar un sólido (23,5 g). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó de nuevo de la suspensión con una solución de *n*-hexano/acetato de etilo (1/1) para dar un sólido (2,4 g). Después, el filtrado se concentró a presión

reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 a 0/1) para dar un sólido (1,5 g). Los sólidos se combinaron para dar el compuesto del título (27,4 g).

5 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 7,39-7,26 (5H, m), 6,90-6,62 (1H, m), 5,12-4,87 (2H, m), 4,36 (1H, t, J = 4,9 Hz), 4,00-2,96 (6H, m), 2,15-1,72 (2H, m), 1,72-1,46 (2H, m), 1,46-1,17 (2H, m), 1,36 (9H, s).

(8) Compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-3-(2-hidroxietyl)piperidin-1-carboxílico

[Fórmula Química 59]



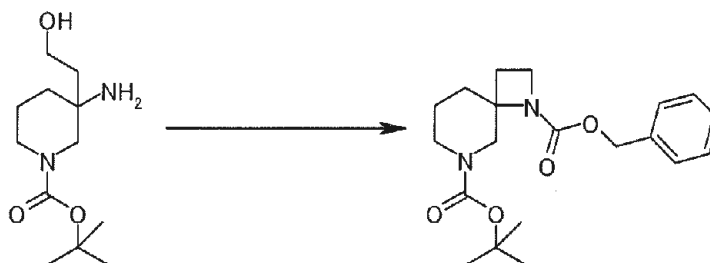
10

A una solución de un compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 3-benciloxycarbonilamino-3-(2-hidroxietyl)piperidin-1-carboxílico (27,2 g) en metanol (544 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (2,7 g) y la mezcla se hidrogenó a una presión corriente durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (17,2 g).

15 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,58-3,53 (2H, m), 3,43-2,85 (5H, m), 1,63-1,24 (6H, m), 1,39 (9H, s).

(9) Compuesto ópticamente activo de 6-*terc*-butil éster de 1-bencil éster del ácido 1,6-diazaespiro[3,5]-nonano-1,6-dicarboxílico

[Fórmula Química 60]



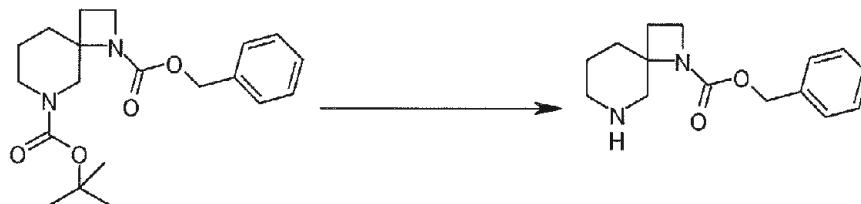
20

A una solución de un compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-3-(2-hidroxietyl)piperidin-1-carboxílico (6,46 g), trifenilfosfina (12,5 g) y trietilamina (13,3 ml) en diclorometano (226 ml) enfriada a 0 °C se le añadió tetrabromuro de carbono (15,8 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y se enfrió de nuevo a 0 °C. Después, se le añadieron trietilamina (5,5 ml) y clorofornato de bencilo (4,9 ml) y la mezcla se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (5,35 g).

30 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 7,40-7,29 (5H, m), 5,07-4,98 (2H, m), 4,10-3,96 (1H, m), 3,91-3,69 (3H, m), 2,64-2,53 (1H, m), 2,13-1,83 (4H, m), 1,66-1,54 (1H, m), 1,43-1,27 (2H, m), 1,39 (9H, s).

(10) Compuesto ópticamente activo de éster bencílico del ácido 1,6-diazaespiro[3,5]nonano-1-carboxílico

[Fórmula Química 61]

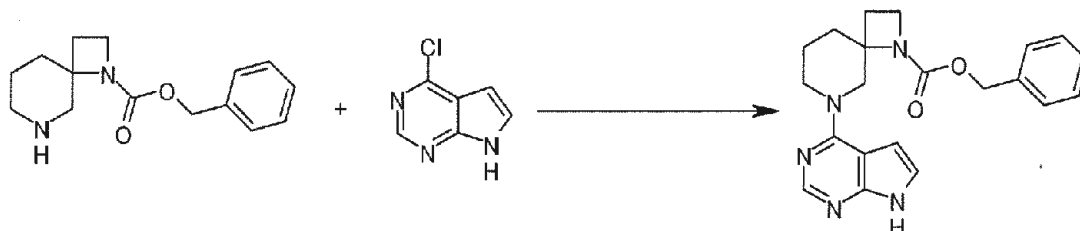


5 A una solución de un compuesto ópticamente activo de 6-*terc*-butil éster de 1-bencil éster del ácido 1,6-diazaespiro[3,5]-nonano-1,6-dicarboxílico (5,35 g) en cloroformo (134 ml) enfriada a 0 °C se le añadió ácido trifluoroacético (27 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (91 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con cloroformo (100 ml, 50 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 20/1 a 4/1) para dar el compuesto del título (2,37 g).

10 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 7,41-7,28 (5H, m), 5,09-4,96 (2H, m), 3,83-3,76 (1H, m), 3,73-3,66 (1H, m), 2,94-2,69 (3H, m), 2,38-2,15 (2H, m), 2,12-1,77 (4H, m), 1,58-1,45 (1H, m), 1,38-1,26 (1H, m).

15 (11) Compuesto ópticamente activo de éster bencílico del ácido 6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaespiro[3,5]-nonano-1-carboxílico

[Fórmula Química 62]

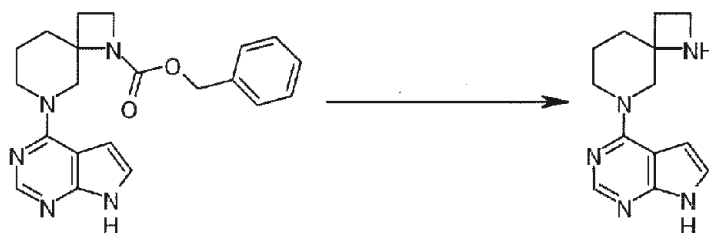


20 Un compuesto ópticamente activo de éster bencílico del ácido 1,6-diazaespiro[3,5]nonano-1-carboxílico (2,37 g) se mezcló con 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,4 g), carbonato potásico (3,8 g) y agua (71 ml) y se calentó a 100 °C para su agitación durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó de la suspensión con una solución de n-hexano/acetato de etilo (1/1) para dar el compuesto del título (2,55 g).

25 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 11,72 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,41-7,28 (5H, m), 7,19 (1H, dd, J = 3,5, 2,6 Hz), 6,64-6,60 (1H, m), 5,13-5,02 (2H, m), 4,96-4,89 (1H, m), 4,64-4,56 (1H, m), 3,98-3,70 (2H, m), 3,46-3,28 (1H, m), 3,01-2,82 (1H, m), 2,31-2,22 (0,5H, m), 2,16-2,06 (0,5H, m), 2,03-1,90 (3H, m), 1,83-1,75 (1H, m), 1,61-1,47 (1H, m).

30 (12) Compuesto ópticamente activo de 4-(1,6-diazaespiro[3,5]non-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

[Fórmula Química 63]

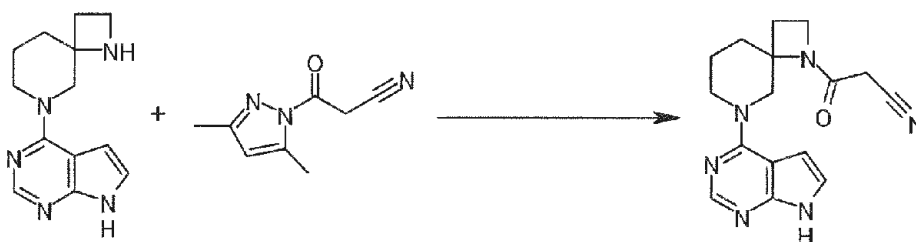


A una solución de un compuesto ópticamente activo de éster bencílico del ácido 6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaespiro[3,5]nonano-1-carboxílico (2,55 g) en metanol/tetrahidrofurano (51 ml/51 ml) se le añadió paladio al 20 % sobre carbono (510 mg) y la mezcla se hidrogenó a una presión de 4 atmósferas durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó de la suspensión con éter diisopropílico (30 ml) para dar el compuesto del título (1,55 g).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 11,68 (1H, s a), 8,12 (1H, s), 7,18 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,61 (1H, d, J = 3,2 Hz), 4,18 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,00-3,93 (1H, m), 3,59 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,54-3,47 (1H, m), 3,42-3,16 (3H, m), 2,03-1,82 (3H, m), 1,72-1,62 (2H, m), 1,57-1,46 (1H, m).

- 10 (13) Compuesto ópticamente activo de 3-oxo-3-[6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaespiro[3,5]non-1-il]-propionitrilo

[Fórmula Química 64]



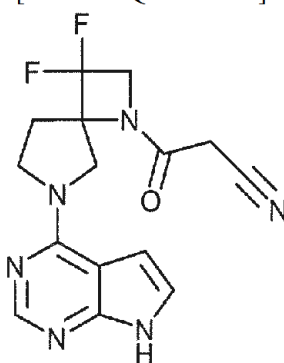
- 15 Un compuesto ópticamente activo de 4-(1,6-diazaespiro[3,5]non-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,55 g) se mezcló con 1-cianoacetil-3,5-dimetilpirazol (1,56 g), N,N-diisopropiletilamina (1,66 ml) y 1,4-dioxano (31 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C para su agitación durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Después, se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 20/1 a 9/1) para dar el compuesto del título (1,50 g).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 11,73 (1H, s a), 8,13 (1H, s), 7,22-7,18 (1H, m), 6,67-6,63 (1H, m), 4,96 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,68-4,60 (1H, m), 4,11-4,03 (1H, m), 4,01-3,93 (1H, m), 3,71 (2H, s), 3,53 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,98-2,88 (1H, m), 2,40-2,30 (1H, m), 2,03-1,90 (3H, m), 1,83-1,75 (1H, m), 1,59-1,45 (1H, m).

- 25 [α]_D = +210,00° (25 °C, c = 1,01, metanol).

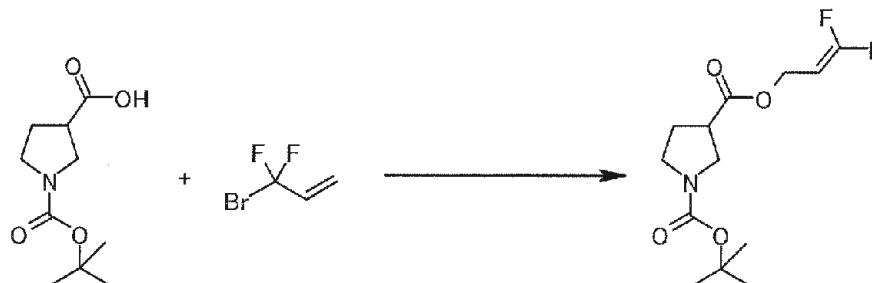
[Preparación 4]: Síntesis del Compuesto 4

[Fórmula Química 65]



(1) 3-(3,3-Difluoroalil)éster de 1-*tert*-butil éster del ácido pirrolidin-1,3-dicarboxílico

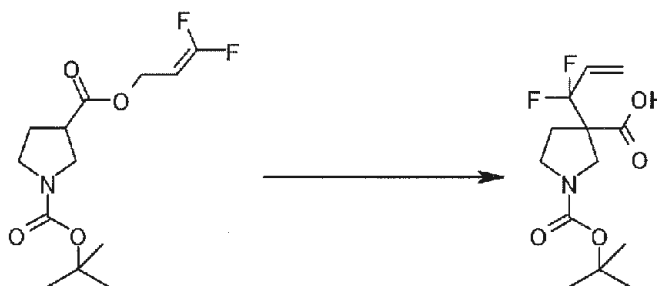
[Fórmula Química 66]



5 A una solución de 1-*tert*-butil éster del ácido pirrolidin-1,3-dicarboxílico (3,40 g) en N,N-dimetilformamida (34 ml) se le añadieron carbonato potásico (4,37 g) y 3-bromo-3,3-difluoropropeno (1,93 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (3,73 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,64-4,48 (3H, m), 3,67-3,42 (3H, m), 3,41-3,29 (1H, m), 3,10-2,98 (1H, m), 2,18-2,04 (2H, m), 1,46 (9H, s).

(2) 1-*tert*-Butil éster del ácido 3-(1,1-difluoroalil)pirrolidin-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 67]

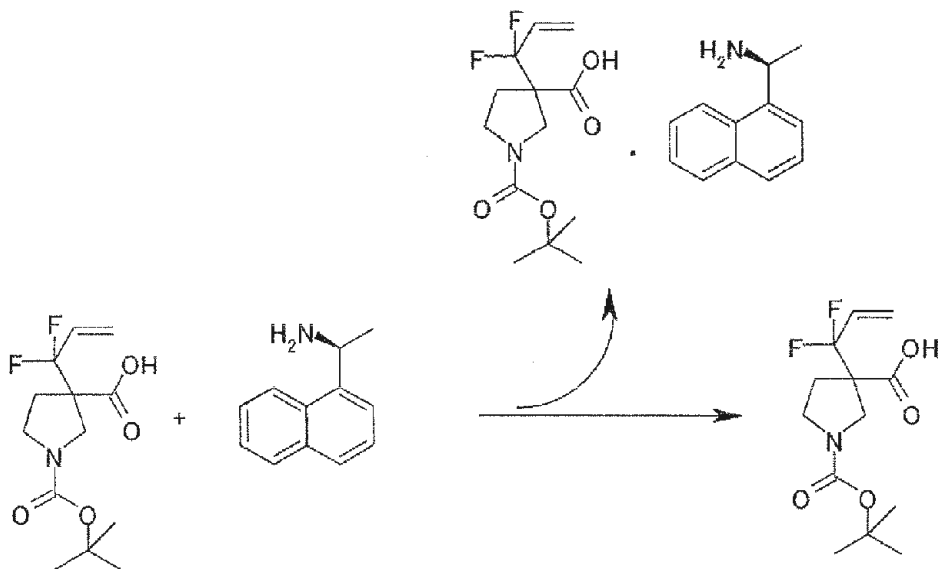


15 A una solución de 3-(3,3-difluoroalil)éster de 1-*tert*-butil éster del ácido pirrolidin-1,3-dicarboxílico (3,73 g) en tetrahidrofurano (37 ml) enfriada a -78 °C se le añadió hexametil disilazida de litio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 14 ml). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C en 4 minutos, se agitó a la misma temperatura durante 14 minutos más y después se enfrió de nuevo a -78 °C. A la mezcla se le añadió cloruro de trimetilsililo (2,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas más. La mezcla se basificó mediante la adición de agua, seguido de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico a pH 8 a 9 y se lavó con n-hexano/éter dietílico (4/3). A la capa orgánica separada se le añadió n-hexano y la mezcla se extrajo con una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico. La capa acuosa combinada se lavó 7 veces con n-hexano/éter dietílico (4/3), se acidificó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó de la suspensión con una solución de n-hexano/acetato de etilo (5/1) para dar el compuesto del título (2,00 g). RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 13,47 (1H, s a), 6,23-6,09 (1H, m), 5,71-5,64 (1H, m), 5,63-5,58 (1H, m), 3,79-3,72 (1H, m), 3,47-3,28 (2H, m), 3,26-3,15 (1H, m), 2,36-2,25 (1H, m), 2,21-2,06 (1H, m), 1,39 (9H, s).

30

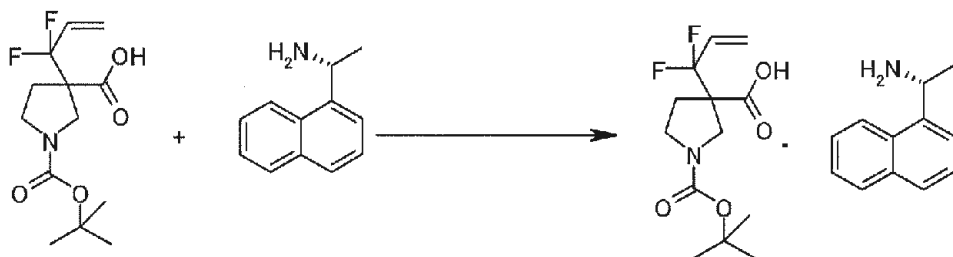
(3) Compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-(1,1-difluoroalil)pirrolidin-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 68]



- 5 Un compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-(1,1-difluoroalil)pirrolidin-1,3-dicarboxílico (1,5 g), (S)-(-)-1-(1-naftil)etilamina (826 μ l) y acetato de isopropilo (15 ml) se combinaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla de suspensión se filtró para retirar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se mezcló con acetato de etilo (20 ml) y una solución acuosa al 10 % de bisulfato potásico (20 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La capa orgánica separada se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (869 mg).
 10 RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 13,47 (1H, s a), 6,23-6,09 (1H, m), 5,71-5,64 (1H, m), 5,63-5,58 (1H, m), 3,79-3,72 (1H, m), 3,47-3,28 (2H, m), 3,26-3,15 (1H, m), 2,36-2,25 (1H, m), 2,21-2,06 (1H, m), 1,39 (9H, s).
- 15 (4) Sal de un compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-(1,1-difluoroalil)pirrolidin-1,3-dicarboxílico con (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina

[Fórmula Química 69]

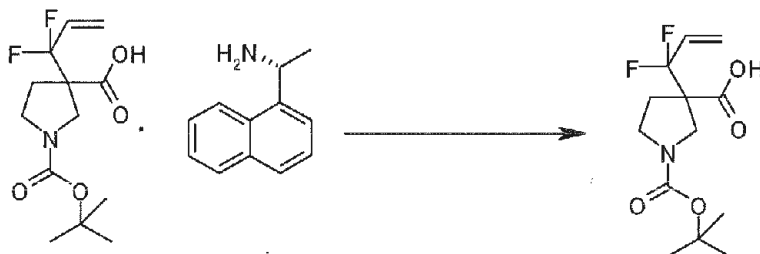


- 20 El residuo (869 mg) obtenido en (3) se mezcló con (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina (263 μ l) y acetato de isopropilo (13 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de suspensión se filtró y el sólido resultante se lavó con acetato de isopropilo (3 ml) para dar el compuesto del título (754 mg). El análisis del sólido mediante la Condición de análisis de HPLC 1 mostró que un isómero con tiempos de retención más largos era un producto principal.
- 25 Un isómero con tiempos de retención más cortos (tiempo de retención 5,32 minutos)
- Un isómero con tiempos de retención más largos (tiempo de retención 7,01 minutos)

30

(5) Compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-(1,1-difluoroalil)pirrolidin-1,3-dicarboxílico

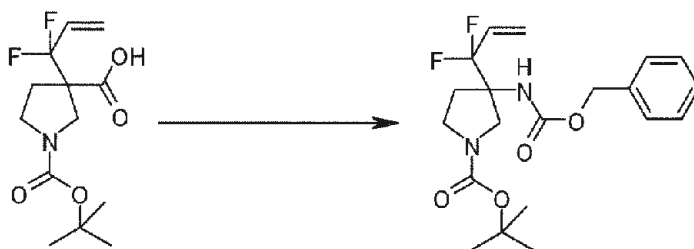
[Fórmula Química 70]



- 5 Una sal de un compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-(1,1-difluoroalil)pirrolidin-1,3-dicarboxílico con (R)-(+)-1-(1-naftiril)etilamina (741 mg) se mezcló con acetato de etilo (7,4 ml) y agua (3,7 ml) y la mezcla se acidificó mediante la adición de bisulfato potásico (261 mg). La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (457 mg).
 10 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 13,47 (1H, s a), 6,23-6,09 (1H, m), 5,71-5,64 (1H, m), 5,63-5,58 (1H, m), 3,79-3,72 (1H, m), 3,47-3,28 (2H, m), 3,26-3,15 (1H, m), 2,36-2,25 (1H, m), 2,21-2,06 (1H, m), 1,39 (9H, s).

(6) Compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-3-(1,1-difluoroalil)pirrolidin-1-carboxílico

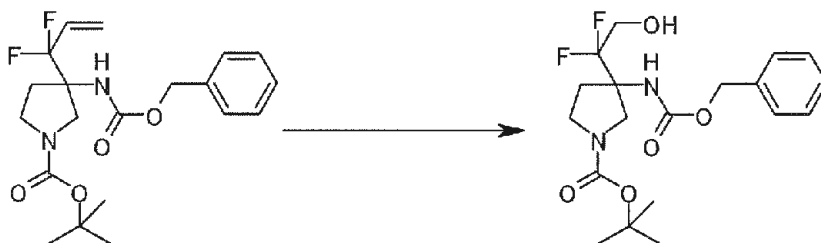
[Fórmula Química 71]



- 15 A una solución de un compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-(1,1-difluoroalil)pirrolidin-1,3-dicarboxílico (10,6 g) y trietilamina (10,2 ml) en tolueno (106 ml) calentada a 100 °C se le añadió gota a gota difenilfosforilazida (10,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 50 minutos y después se le añadieron alcohol bencilico (5,6 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,89 g). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16,5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Después, se le añadió una solución acuosa al 5 % de bisulfato potásico y la mezcla se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/cloroformo/acetato de etilo = 5/4/1 a 4/4/1) para dar el compuesto del título (15,5 g).
 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,40-7,30 (5,0H, m), 6,04-5,89 (1,0H, m), 5,76-5,68 (1,0H, m), 5,56-5,49 (1,0H, m), 5,07 (2,0H, s), 4,90-4,83 (1,0H, m), 3,85-3,79 (0,5H, m), 3,74-3,40 (3,5H, m), 2,90-2,76 (0,5H, m), 2,63-2,49 (0,5H, m), 2,27-2,18 (1,0H, m), 1,46 (9,0H, s).
 25

- 30 (7) Compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxílico

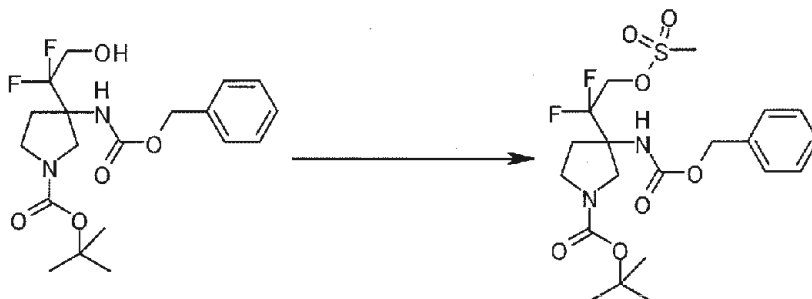
[Fórmula Química 72]



Una solución de un compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-3-(1,1-difluoroalil)pirrolidin-1-carboxílico (15,5 g) en cloroformo/metanol (154 ml/154 ml) enfriada a -78 °C se le fluyó aire de ozono durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió borohidruro sódico (4,14 g) en pequeños lotes y después la mezcla se calentó a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 4 horas más. A la mezcla se le añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1). Las fracciones que no pudieron separarse y aislarse se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/cloroformo/acetato de etilo = 5/4/1). Las fracciones purificadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (12,8 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,42-7,32 (5,0H, m), 5,15-5,07 (2,0H, m), 5,04-4,93 (1,0H, m), 4,02-3,49 (6,0H, m), 3,43-3,30 (1,0H, m), 2,67-2,57 (0,4H, m), 2,45-2,28 (1,6H, m), 1,46 (9,0H, s).

- 15 (8) Compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-3-(1,1-difluoro-2-metanosulfoniloxietil)pirrolidin-1-carboxílico

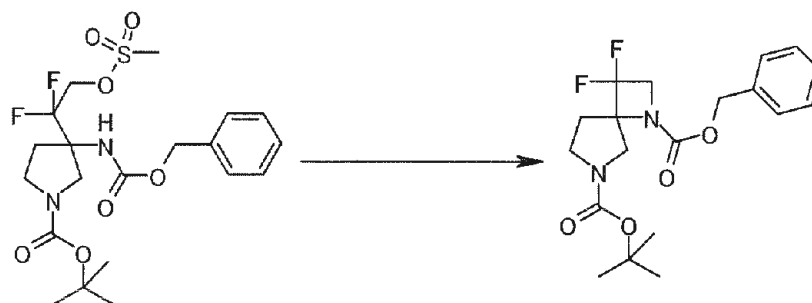
[Fórmula Química 73]



- 20 A una solución de un compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxílico (471 mg) y trietilamina (328 µl) en cloroformo (4,7 ml) enfriada a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (118 µl) y la mezcla se agitó durante 50 minutos. A la mezcla se le añadió una solución acuosa al 5 % de bisulfato potásico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (565 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,41-7,33 (5H, m), 5,10 (2H, s), 4,94-4,86 (1H, m), 4,57-4,48 (2H, m), 3,92-3,84 (0,5H, m), 3,80-3,52 (2,5H, m), 3,47-3,33 (1H, m), 3,09 (3H, s), 2,83-2,74 (0,5H, m), 2,61-2,52 (0,5H, m), 2,31-2,21 (1H, m), 1,47 (9H, s).

- 30 (9) Compuesto ópticamente activo de 6-*terc*-butil éster de 1-bencil éster del ácido 3,3-difluoro-1,6-diazaespiro[3,4]-octano-1,6-dicarboxílico

[Fórmula Química 74]



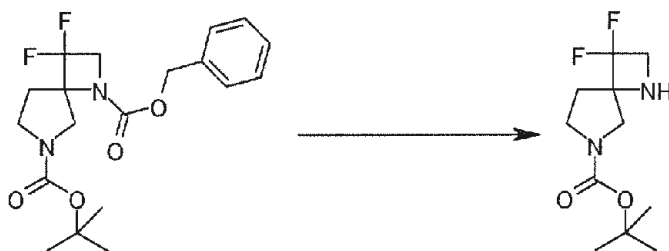
- 35 A una solución de un compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-3-(1,1-difluoro-2-metanosulfoniloxietil)pirrolidin-1-carboxílico (565 mg) en N,N-dimetilformamida (17 ml) enfriada a 0 °C se le añadió hidruro sódico (71 mg, con aceite mineral al 40 %) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (397 mg).

ES 2 616 705 T3

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,41-7,31 (5H, m), 5,25-5,06 (2H, m), 4,27-4,17 (2H, m), 3,96-3,82 (1H, m), 3,79-3,49 (2H, m), 3,41-3,27 (1H, m), 2,65-2,41 (0,5H, m), 2,38-2,17 (1,5H, m), 1,50-1,44 (9H, m).

5 (10) Compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butilico del ácido 3,3-difluoro-1,6-diazaespiro[3,4]octano-6-carboxílico

[Fórmula Química 75]

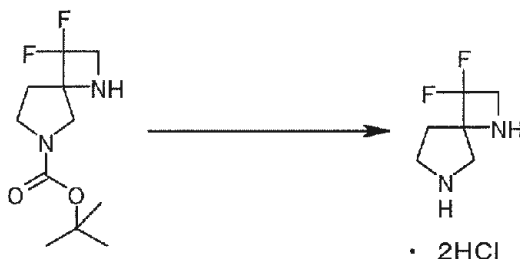


10 A una solución de un compuesto ópticamente activo de 6-*terc*-butil éster de 1-bencil éster del ácido 3,3-difluoro-1,6-diazaespiro[3,4]octano-1,6-dicarboxílico (397 mg) en metanol/tetrahidrofurano (3,2 ml/3,2 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (79 mg) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a una presión corriente durante 14 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetona = 4/1 a 2/1). Las fracciones que no pudieron separarse y aislarse se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó

15 de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetona = 2/1 a 1/1). Las fracciones purificadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (211 mg).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,96-3,74 (3H, m), 3,55-3,37 (2H, m), 3,35-3,25 (1H, m), 2,45-2,35 (1H, m), 2,00-1,88 (1H, m), 1,73-1,56 (1H, m), 1,46 (9H, s).

20 (11) 2 Clorhidrato de 3,3-difluoro-1,6-diazaespiro[3,4]octano

[Fórmula Química 76]

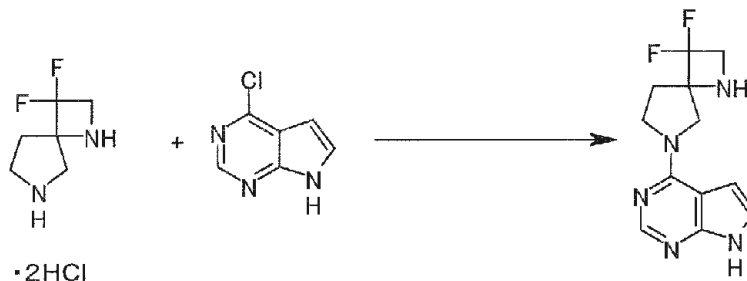


25 A un compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butilico del ácido 3,3-difluoro-1,6-diazaespiro[3,4]octano-6-carboxílico (211 mg) se le añadieron ácido clorhídrico 4 M-1,4-dioxano (2,1 ml) y ácido clorhídrico 2 M-metanol (2,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo y la mezcla se filtró para dar el compuesto del título (163 mg).
RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 9,80-9,42 (2H, m), 4,58-3,83 (7H, m), 3,47-3,33 (2H, m), 2,82-2,72 (1H, m).

30

(12) Compuesto ópticamente activo de 4-(3,3-difluoro-1,6-diazaespiro[3,4]oct-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

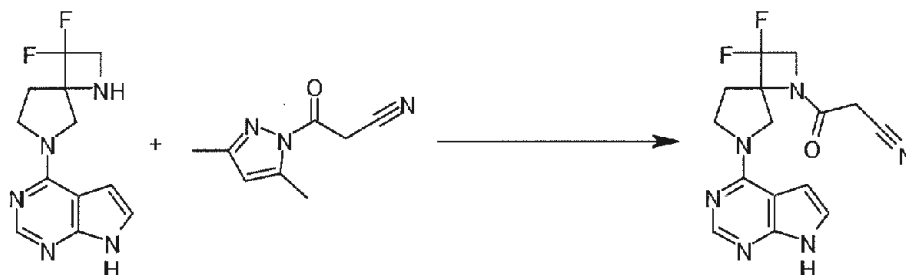
[Fórmula Química 77]



- 5 Un compuesto ópticamente activo de 2 clorhidrato de 3,3-difluoro-1,6-diazaespiro[3,4]octano (163 mg) se mezcló con 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (113 mg), carbonato potásico (509 mg) y agua (2,8 ml) y la mezcla se agitó durante 16,5 horas con reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadió agua y la mezcla se filtró para dar un sólido (126 mg). El filtrado se extrajo 4 veces con acetato de etilo/metanol y dos veces con cloroformo/metanol. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante
- 10 se combinó con el sólido y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 92/8 a 85/15) para dar el compuesto del título (170 mg).
RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 11,63 (1H, s a), 8,10 (1H, s), 7,14 (1H, dd, J = 3,6, 2,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 3,6, 2,0 Hz), 4,15 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,92-3,65 (5H, m), 3,35-3,22 (1H, m), 2,47-2,39 (1H, m), 2,17-2,07 (1H, m).

- 15 (13) Compuesto ópticamente activo de 3-[3,3-difluoro-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaespiro[3,4]oct-1-il]-3-oxo-propionitrilo

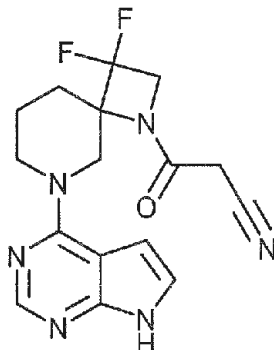
[Fórmula Química 78]



- 20 Un compuesto ópticamente activo de 4-(3,3-difluoro-1,6-diazaespiro[3,4]oct-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (170 mg) se mezcló con 1-cianoacetil-3,5-dimetilpirazol (209 mg), N,N-diisopropiletilamina (117 µl) y 1,4-dioxano (3,4 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 75 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó
- 25 por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetato de etilo = 2/1, seguido de cloroformo/metanol = 92/8 a 3/1). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó de la suspensión con un disolvente mixto de n-heptano/etanol (3/1) para dar el compuesto del título (177 mg).
RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 11,68 (1H, s a), 8,11 (1H, s), 7,17-7,14 (1H, m), 6,58 (1H, dd, J = 3,3, 1,8 Hz), 4,66-4,58 (2H, m), 4,24-4,13 (2H, m), 4,12-4,02 (1H, m), 3,89-3,78 (3H, m), 2,68-2,58 (1H, m), 2,56-2,45 (1H, m).
[α]_D = +46,67° (25 °C, c = 0,54, metanol).
- 30

[Preparación 5]: Síntesis del Compuesto 5

[Fórmula Química 79]

5 (1) 3-(3,3-Difluoro-alil)éster de 1-*tert*-butil éster del ácido piperidin-1,3-dicarboxílico

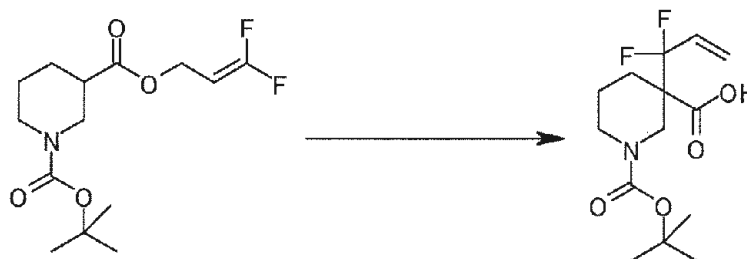
[Fórmula Química 80]



- 10 A una solución de 1-*tert*-butil éster del ácido piperidin-1,3-dicarboxílico (30,0 g) en N,N-dimetilformamida (300 ml) se le añadieron carbonato potásico (36,2 g) y 3-bromo-3,3-difluoropropeno (16 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con una solución de n-hexano/acetato de etilo (1/1). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto del título (33,5 g).
- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,62-4,46 (3H, m), 4,34-3,98 (1H, m), 3,95-3,80 (1H, m), 3,18-2,89 (1H, m), 2,87-2,77 (1H, m), 2,50-2,40 (1H, m), 2,08-1,98 (1H, m), 1,75-1,55 (2H, m), 1,52-1,41 (1H, m), 1,46 (9H, s).

(2) 1-*tert*-Butil éster del ácido 3-(1,1-difluoro-alil)-piperidin-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 81]



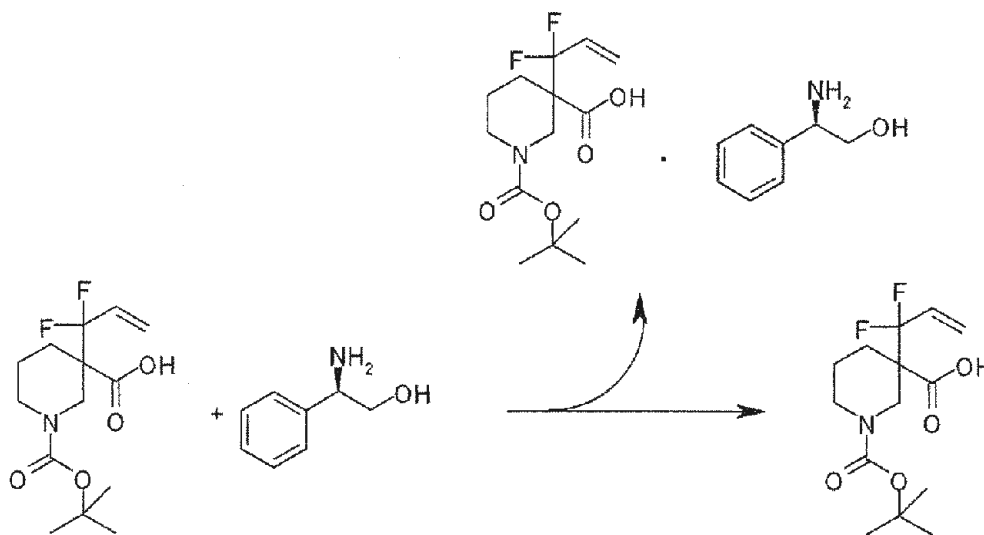
- 20
- 25 A una solución de 3-(3,3-difluoro-alil)éster de 1-*tert*-butil éster del ácido piperidin-1,3-dicarboxílico (28,5 g) en tetrahidrofurano (285 ml) enfriada a -78 °C se le añadió hexametil disilazida de litio (solución 1,1 M en tetrahidrofurano, 110 ml). La mezcla de reacción se calentó a -2 °C en 6 minutos, se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos más y después se enfrió de nuevo a -78 °C. A la mezcla se le añadió cloruro de trimetilsililo (19 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos más. La mezcla se basificó mediante la adición de agua (300 ml), seguido de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (60 ml) y se lavó con n-hexano (450 ml). La capa orgánica separada se extrajo 3 veces con una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico. La capa acuosa combinada se acidificó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó de la suspensión con
- 30

una solución de n-hexano/acetato de etilo (5/1) para dar el compuesto del título (23,9 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,05-5,89 (1H, m), 5,72-5,65 (1H, m), 5,56-5,52 (1H, m), 4,67 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,12-4,02 (1H, m), 3,46 (1H, s a), 2,92 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,70-2,61 (1H, m), 2,37-2,30 (1H, m), 1,71-1,54 (3H, m), 1,45 (9H, s).

- 5 (3) Compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-(1,1-difluoro-alil)-piperidin-1,3-dicarboxílico

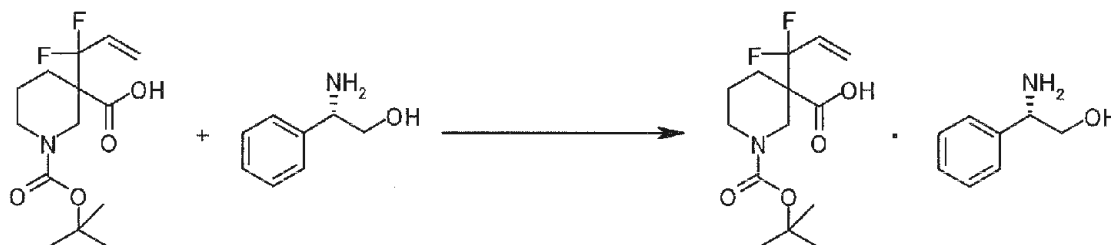
[Fórmula Química 82]



- 10 Un compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-(1,1-difluoro-alil)-piperidin-1,3-dicarboxílico (26,9 g), (R)-(-)-2-amino-2-fenil-etanol (6,6 g) e isopropanol (270 ml) se mezclaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de suspensión se filtró para retirar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se mezcló con acetato de etilo (97 ml) y una solución acuosa al 25 % de bisulfato potásico (97 ml) y la mezcla se agitó durante 25 minutos. La capa orgánica separada se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 5 % de bisulfato potásico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (16,2 g).
- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,05-5,89 (1H, m), 5,72-5,65 (1H, m), 5,56-5,52 (1H, m), 4,67 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,12-4,02 (1H, m), 3,46 (1H, s a), 2,92 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,70-2,61 (1H, m), 2,37-2,30 (1H, m), 1,71-1,54 (3H, m), 1,45 (9H, s).

- 20 (4) Sal de un compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-(1,1-difluoro-alil)-piperidin-1,3-dicarboxílico con (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol

[Fórmula Química 83]



- 25 El residuo (16,2 g) obtenido en (3) se mezcló con (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol (6,6 g) e isopropanol (162 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de suspensión se filtró y el sólido resultante se lavó con isopropanol (80 ml) para dar un sólido (17,8 g). El sólido se mezcló con isopropanol (305 ml) y se agitó a 105 °C durante 20 minutos y a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de suspensión se filtró y el sólido resultante se lavó con isopropanol (90 ml) para dar el compuesto del título (16,0 g). Un análisis mediante la Condición de análisis de HPLC 1 mostró que un isómero con tiempos de retención más largos era un producto principal.

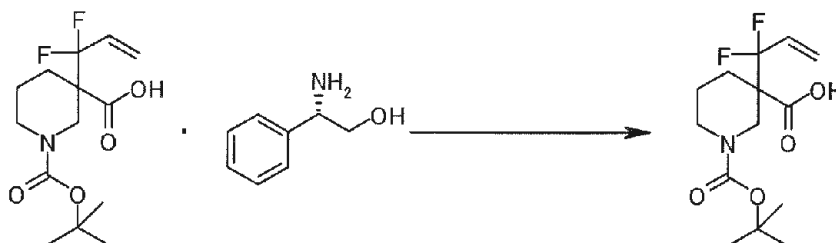
30

Un isómero con tiempos de retención más cortos (tiempo de retención 5,41 minutos)

Un isómero con tiempos de retención más largos (tiempo de retención 12,47 minutos)

(5) Compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-(1,1-difluoro-alil)-piperidin-1,3-dicarboxílico

[Fórmula Química 84]



5

A una sal de un compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-(1,1-difluoro-alil)-piperidin-1,3-dicarboxílico con (S)-(+)-2-amino-2-fenil-etanol (17,8 g) se le añadieron acetato de etilo (89 ml) y una solución acuosa al 25 % de bisulfato potásico (89 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica separada se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 5 % de bisulfato potásico (89 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (12,3 g).

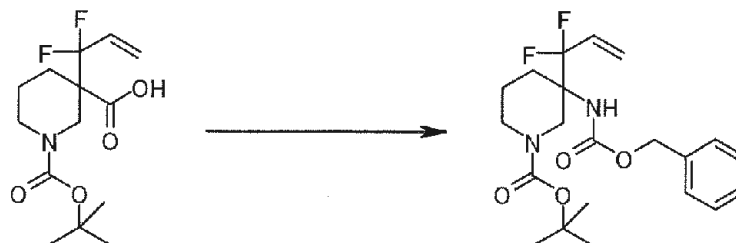
10

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,05-5,89 (1H, m), 5,72-5,65 (1H, m), 5,56-5,52 (1H, m), 4,67 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,12-4,02 (1H, m), 3,46 (1H, s a), 2,92 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,70-2,61 (1H, m), 2,37-2,30 (1H, m), 1,71-1,54 (3H, m), 1,45 (9H, s).

15

(6) Compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 3-benciloxycarbonilamino-3-(1,1-difluoro-alil)-piperidin-1-carboxílico

[Fórmula Química 85]



20

A una solución de un compuesto ópticamente activo de 1-*terc*-butil éster del ácido 3-(1,1-difluoro-alil)-piperidin-1,3-dicarboxílico (12,3 g) y trietilamina (11,2 ml) en tolueno (123 ml) calentada a 100 °C se le añadió gota a gota difenilfosforilazida (11,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 25 minutos y después se le añadieron alcohol bencilico (6,2 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,98 g). La mezcla se agitó a 100 °C durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1 a 85/15) para dar el compuesto del título (15,1 g).

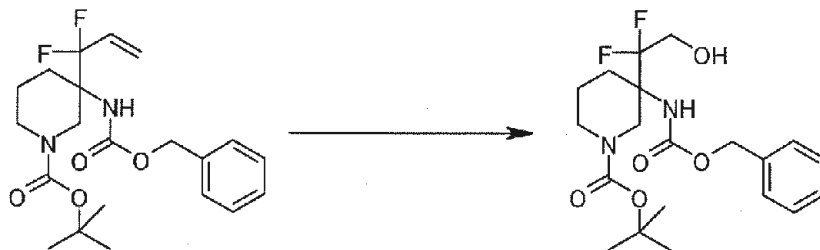
25

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,38-7,28 (5H, m), 6,07-5,92 (1H, m), 5,71-5,62 (1H, m), 5,53-5,48 (1H, m), 5,36 (0,5H, s a), 5,09-4,97 (2H, m), 4,89 (0,5H, s a), 4,28-3,98 (2H, m), 3,16-2,61 (3H, m), 1,64-1,52 (3H, m), 1,49-1,36 (9H, m).

30

(7) Compuesto ópticamente activo de éster *tert*-butílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)-piperidin-1-carboxílico

[Fórmula Química 86]



5

Una solución de un compuesto ópticamente activo de éster *tert*-butílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-3-(1,1-difluoro-2-*alil*)-piperidin-1-carboxílico (15,1 g) en cloroformo/metanol (150 ml/150 ml) enfriada a -78 °C se le fluyó aire de ozono durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió borohidruro sódico (4,2 g) en pequeños lotes y después la mezcla se calentó a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 50 minutos

10

más. A la mezcla se le añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (13,6 g).

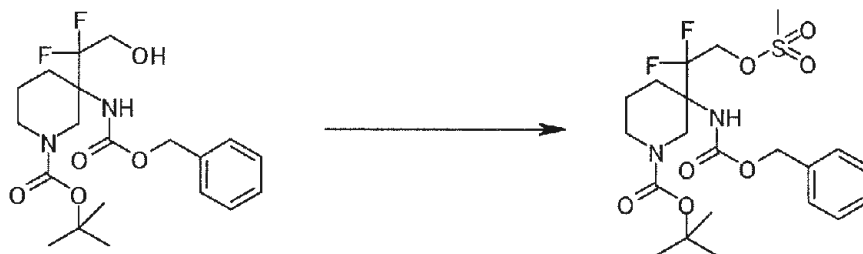
15

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,38-7,29 (5H, m), 5,78 (1H, s a), 5,15-4,99 (2H, m), 4,42-3,97 (2H, m), 3,95-3,75 (2H, m), 3,55-3,44 (1H, m), 3,15-2,60 (3H, m), 1,79-1,67 (1H, m), 1,55-1,50 (1H, m), 1,42 (9H, s).

(8) Compuesto ópticamente activo de éster *tert*-butílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-3-(1,1-difluoro-2-metanosulfonilo-*etil*)-piperidin-1-carboxílico

20

[Fórmula Química 87]



A una solución de un compuesto ópticamente activo de éster *tert*-butílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-*etil*)-piperidin-1-carboxílico (13,6 g) y trietilamina (11,4 ml) en cloroformo (136 ml) enfriada a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (7,8 ml) y la mezcla se agitó durante 50 minutos. A la mezcla se le añadió una solución acuosa al 5 % de bisulfato potásico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó secuencialmente dos veces con una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (17,1 g).

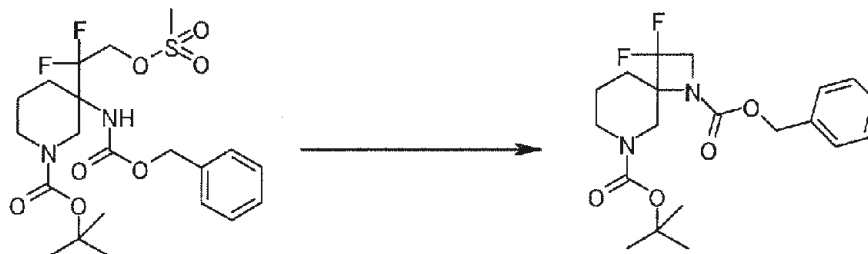
25

30

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,39-7,29 (5H, m), 5,65 (1H, s a), 5,15-4,97 (2H, m), 4,65-4,51 (2H, m), 4,39-3,98 (2H, m), 3,15-2,62 (3H, m), 3,07 (3H, s), 1,70-1,53 (3H, m), 1,43 (9H, s).

(9) Compuesto ópticamente activo de 6-*tert*-butil éster de 1-bencil éster del ácido 3,3-difluoro-1,6-diaza-espiro[3,5]nonano-1,6-dicarboxílico

[Fórmula Química 88]



5

A una suspensión de hidruro sódico (1,7 g, con aceite mineral al 40 %) en N,N-dimetilformamida (428 ml) enfriada a 0 °C se le añadió una solución de un compuesto ópticamente activo de éster *tert*-butílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-3-(1,1-difluoro-2-metanosulfoniloxi-etil)-piperidin-1-carboxílico (17,1 g) en N,N-dimetilformamida (86 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (12,6 g).

10

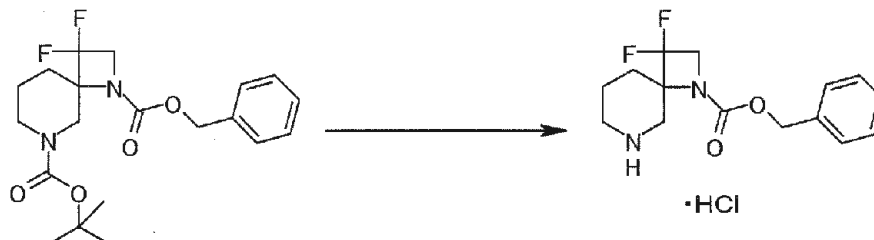
15

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,41-7,30 (5H, m), 5,21-5,02 (2H, m), 4,56-4,31 (1H, m), 4,25-4,14 (2H, m), 4,13-3,89 (1H, m), 3,41-2,98 (1H, m), 2,80-2,41 (1H, m), 2,33-2,12 (1H, m), 2,03-1,87 (1H, m), 1,80-1,67 (1H, m), 1,65-1,52 (2H, m), 1,45 (9H, s).

(10) Compuesto ópticamente activo de 1 clorhidrato de éster bencilico del ácido 3,3-difluoro-1,6-diazaespiro[3,5]nonano-1-carboxílico

20

[Fórmula Química 89]



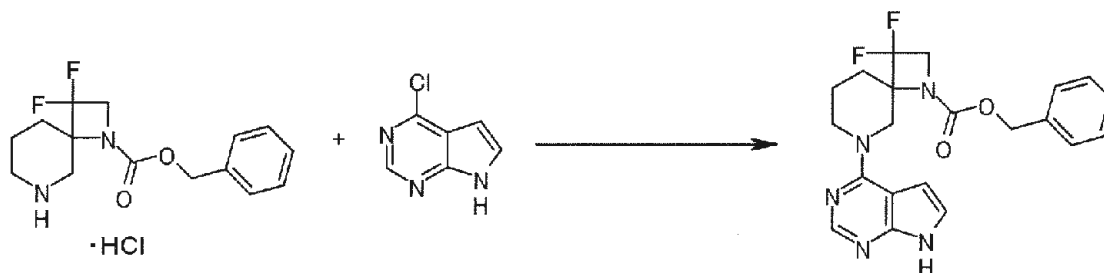
A un compuesto ópticamente activo de 6-*tert*-butil éster de 1-bencil éster del ácido 3,3-difluoro-1,6-diaza-espiro[3,5]nonano-1,6-dicarboxílico (12,6 g) se le añadió ácido clorhídrico 4 M-1,4-dioxano (126 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y se le añadió tolueno. La mezcla se concentró de nuevo a presión reducida para dar el compuesto del título (11,2 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 11,56 (1H, s a), 8,65 (1H, s a), 7,43-7,32 (5H, m), 5,13 (2H, s), 4,43-4,20 (2H, m), 3,82-3,72 (1H, m), 3,54-3,35 (2H, m), 3,28-3,14 (1H, m), 2,34-1,91 (4H, m).

25

30

(11) Compuesto ópticamente activo de éster bencílico del ácido 3,3-difluoro-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diaza-espiro[3,5]nonano-1-carboxílico

[Fórmula Química 90]



5

Un compuesto ópticamente activo de 1 clorhidrato del éster bencílico del ácido 3,3-difluoro-1,6-diaza-espiro[3,5]nonano-1-carboxílico (11,2 g) se mezcló con 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (4,2 g), carbonato potásico (18,7 g) y agua (104 ml) y la mezcla se agitó durante 16,5 horas con reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadieron acetato de etilo y agua. La mezcla se filtró y el filtrado se separó y la capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetona = 3/1). El residuo resultante se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetona = 2/1) para dar el compuesto del título (12,0 g).

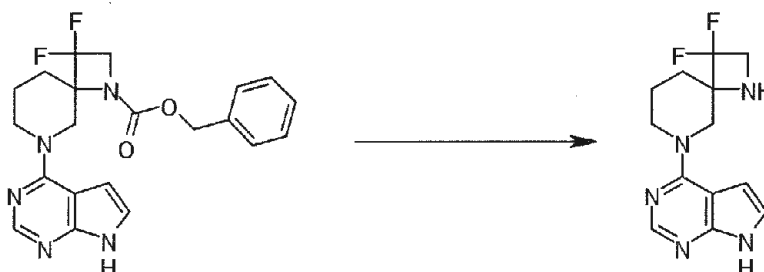
10

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,22 (1H, s a), 8,37 (1H, s), 7,42-7,31 (5H, m), 7,10 (1H, dd, J = 3,3, 2,2 Hz), 6,56-6,51 (1H, m), 5,25-5,06 (3H, m), 4,77-4,62 (1H, m), 4,34-4,18 (2H, m), 3,75-3,43 (1H, m), 3,14-2,94 (1H, m), 2,52-2,38 (0,5H, m), 2,36-2,27 (1H, m), 2,23-2,11 (0,5H, m), 2,04-1,91 (1H, m), 1,90-1,77 (1H, m).

15

(12) Compuesto ópticamente activo de 4-(3,3-difluoro-1,6-diaza-espiro[3,5]non-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

[Fórmula Química 91]



20

A una solución de un compuesto ópticamente activo de éster bencílico del ácido 3,3-difluoro-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaespiro[3,5]nonano-1-carboxílico (12,0 g) en metanol/tetrahidrofurano (120 ml/120 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (2,4 g) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a una presión de 4 atmósferas durante 21 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó de la suspensión mediante un disolvente mixto de n-hexano/acetato de etilo (2/1) para dar el compuesto del título (6,6 g).

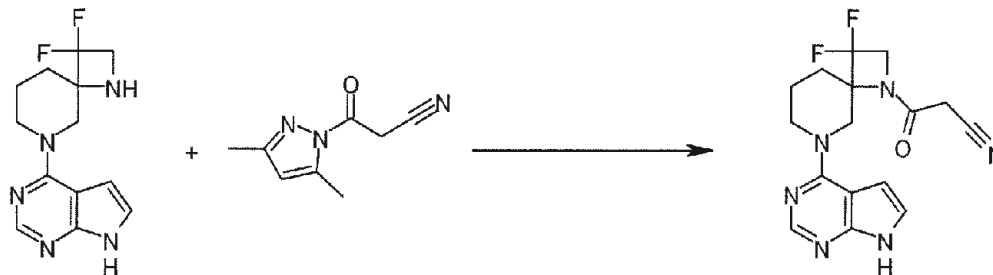
25

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,04 (1H, s a), 8,32 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,53 (1H, d, J = 3,7 Hz), 4,60 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,20-4,13 (1H, m), 4,08-3,97 (1H, m), 3,92-3,81 (1H, m), 3,76 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,64-3,55 (1H, m), 2,08-1,78 (5H, m).

30

(13) Compuesto ópticamente activo de 3-[3,3-difluoro-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diaza-espiro[3,5]non-1-il]-3-oxo-propionitrilo

[Fórmula Química 92]



5

Un compuesto ópticamente activo de 4-(3,3-difluoro-1,6-diaza-espiro[3,5]non-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (6,6 g) se mezcló con 1-cianoacetil-3,5-dimetilpirazol (7,7 g), N,N-diisopropiletilamina (4,3 ml) y 1,4-dioxano (132 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo adicionalmente 5 veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetona = 3/2 a 2/3). Al residuo resultante se le añadió n-heptano y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió éter dietílico y la mezcla se lavó de la suspensión y se filtró para dar un sólido (7,5 g). El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió éter dietílico y la mezcla se lavó de la suspensión para dar un sólido (0,2 g). El sólido combinado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 97/3 a 9/1). Al sólido resultante se le añadió etanol y la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (7,1 g).

10

15

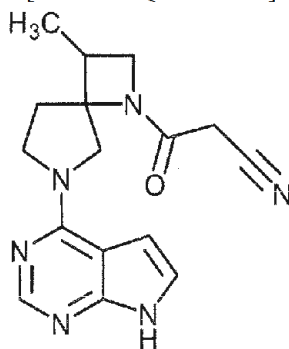
20

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 11,74 (1H, s a), 8,15 (1H, s), 7,22-7,19 (1H, m), 6,65-6,62 (1H, m), 5,13-5,07 (1H, m), 4,69-4,46 (3H, m), 3,83 (1H, d, J = 18,8 Hz), 3,77 (1H, d, J = 19,2 Hz), 3,61-3,55 (1H, m), 2,99-2,91 (1H, m), 2,39-2,29 (1H, m), 2,26-2,19 (1H, m), 1,99-1,91 (1H, m), 1,63-1,48 (1H, m).
[α]_D = +139,52° (25 °C, c = 1,04, metanol).

25

[Preparación 6]: Síntesis del Compuesto 6

[Fórmula Química 93]



(1) Compuesto ópticamente activo de 2-bencilaminopropan-1-ol

[Fórmula Química 94]



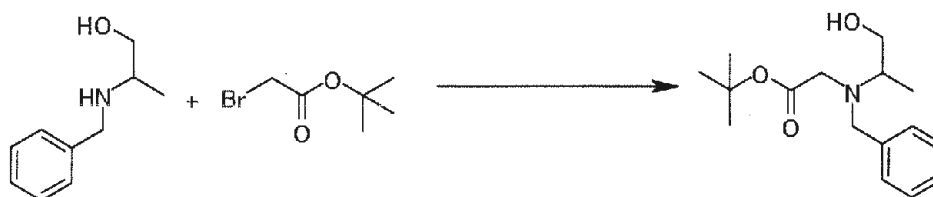
30

A una solución de (S)-(+)-2-aminopropan-1-ol (50,0 g) y benzaldehído (74 ml) en etanol (500 ml) se le añadió paladio al 5 % sobre carbono (5,0 g) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a una presión corriente durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (111,2 g).

- 5 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 7,34-7,27 (4H, m), 7,23-7,18 (1H, m), 4,53-4,47 (1H, m), 3,76 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,66 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,29-3,24 (2H, m), 2,65-2,55 (1H, m), 1,99 (1H, s a), 0,93 (3H, d, J = 6,4 Hz).

(2) Compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido [bencil-(2-hidroxi-1-metiletil)-amino]acético

[Fórmula Química 95]

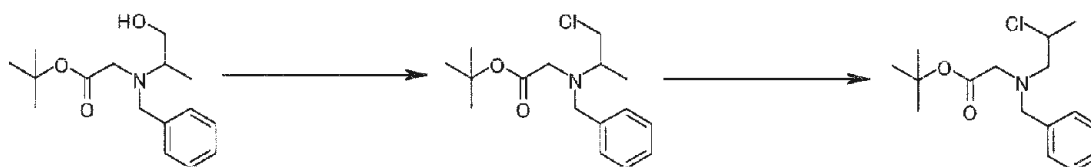


A una mezcla de un compuesto ópticamente activo de 2-bencilaminopropan-1-ol (111,2 g), carbonato potásico (111,6 g) y N,N-dimetilformamida (556 ml) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota éster *terc*-butílico del ácido bromoacético (109 ml) durante 20 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19,5 horas. La mezcla se acidificó mediante la adición de una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico y una solución acuosa 6 M de ácido clorhídrico a pH 2 y se lavó con tolueno (1000 ml). La capa orgánica separada se extrajo con una solución acuosa 0,1 M de ácido clorhídrico (300 ml). La capa acuosa combinada se ajustó a pH 10 mediante una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (700 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (900 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (500 ml). La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (160,0 g).

15 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 7,37-7,26 (4H, m), 7,24-7,19 (1H, m), 4,26 (1H, dd, J = 6,9, 3,9 Hz), 3,76 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,68 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,45-3,39 (1H, m), 3,29-3,20 (1H, m), 3,24 (1H, d, J = 17,2 Hz), 3,13 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,84-2,74 (1H, m), 1,37 (9H, s), 0,96 (3H, d, J = 6,8 Hz).

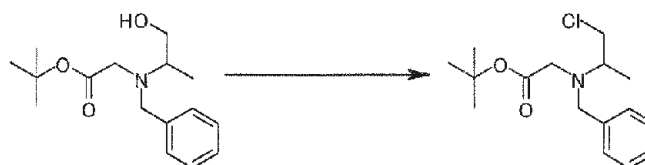
20 (3) Compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido [bencil-(2-cloropropil)-amino]acético

[Fórmula Química 96]



(3)-(1) Compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido [bencil-(2-cloro-1-metiletil)-amino]acético

[Fórmula Química 97]



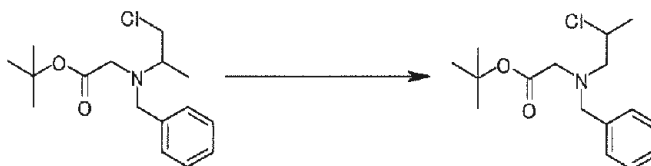
A una solución de un compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido [bencil-(2-hidroxi-1-metiletil)-amino]acético (160,0 g) en cloroformo (640 ml) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (50,0 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Después, se le añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1000 ml) y cloroformo (100 ml) y la mezcla se agitó. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (500 ml) y la capa acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo (450 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (172,9 g).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,40-7,22 (5H, m), 4,05-3,97 (0,4H, m), 3,93-3,81 (2H, m), 3,70-3,65 (0,6H, m), 3,44-3,38 (0,6H, m), 3,29 (0,8H, s), 3,27 (1,2H, d, J = 2,4 Hz), 3,24-3,15 (0,6H, m), 3,05-2,99 (0,4H, m), 2,94-2,88 (0,4H, m), 1,50 (1,2H, d,

J = 6,4 Hz), 1,48 (3,6H, s), 1,45 (5,4H, s), 1,23 (1,8H, d, J = 6,8 Hz).

(3)-(2) Compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido [bencil-(2-cloropropil)-amino]acético

[Fórmula Química 98]



5

Un compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido [bencil-(2-cloro-1-metiletil)-amino]acético (172,9 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (520 ml) y se agitó a 80 °C durante 140 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Después, se le añadió agua (1200 ml) y la mezcla se extrajo con n-hexano/acetato de etilo (2/1, 1000 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (700 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (400 ml) y la capa acuosa separada se extrajo de nuevo con n-hexano/acetato de etilo (2/1,600 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 50/1 a 40/1) para dar el compuesto del título (127,0 g).

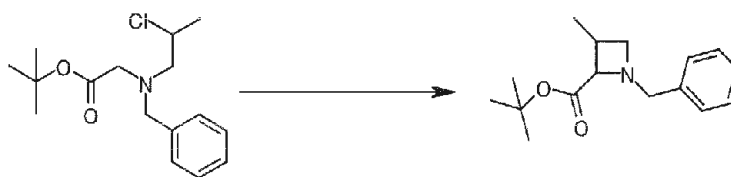
10

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,37-7,29 (4H, m), 7,28-7,23 (1H, m), 4,05-3,97 (1H, m), 3,91 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,86 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,29 (2H, s), 3,03 (1H, dd, J = 13,9, 6,6 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 13,9, 6,8 Hz), 1,50 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,48 (9H, s).

15

(4) Compuesto ópticamente activo de 1-bencil-3-metilazetidín-2-carboxílico éster *terc*-butílico del ácido

[Fórmula Química 99]



20

A una solución de un compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido [bencil-(2-cloropropil)-amino]acético (60,0 g) y hexametil fosforamida (36,0 ml) en tetrahidrofurano (360 ml) enfriada a -72 °C se le añadió gota a gota hexametil disilazida de litio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 242 ml) en 18 minutos y la mezcla se calentó a 0 °C en 80 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron secuencialmente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 ml) y agua (400 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (700 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (500 ml) y la capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 50/1 a 4/1) para dar el compuesto del título (50,9 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,34-7,21 (5H, m), 3,75 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,70-3,67 (1H, m), 3,58 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,05-3,01 (1H, m), 2,99-2,95 (1H, m), 2,70-2,59 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,24 (3H, d, J = 7,1 Hz).

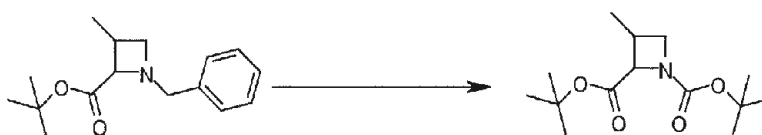
25

30

(5) Compuesto ópticamente activo de di-*terc*-butil éster del ácido 3-metilazetidín-1,2-dicarboxílico

35

[Fórmula Química 100]



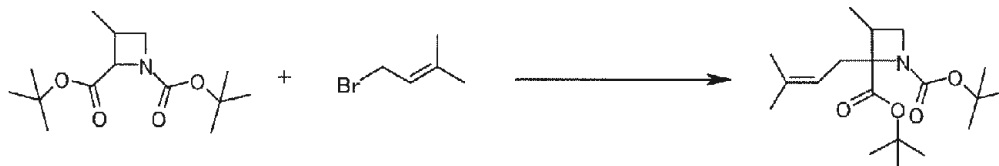
A una solución de un compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 1-bencil-3-metilazetidín-2-carboxílico (43,5 g) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (38,2 g) en tetrahidrofurano/metanol (130 ml/130 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (3,5 g) y la mezcla se hidrogenó a una presión de 4 atmósferas durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (48,0 g).

40

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 4,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,99-3,77 (1H, m), 3,45-3,37 (1H, m), 3,00-2,88 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,40-1,30 (9H, m), 1,02 (3H, d, J = 7,2 Hz).

5 (6) Compuesto ópticamente activo de di-*tert*-butil éster del ácido 3-metil-2-(3-metil-but-2-enil)-azetidín-1,2-dicarboxílico

[Fórmula Química 101]



10 A una solución de un compuesto ópticamente activo de di-*tert*-butil éster del ácido 3-metilazetidín-1,2-dicarboxílico (48,0 g) y 1-bromo-3-metil-2-buteno (25,4 ml) en tetrahidrofurano (380 ml) enfriada a $-69\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió hexametil disilazida de litio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 200 ml). La mezcla de reacción se calentó a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ en 40 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos más. A la mezcla de reacción se le añadieron secuencialmente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) y agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con n-hexano/acetato de etilo (1/1,500 ml). La capa orgánica separada se lavó secuencialmente con agua (200 ml) y una

15 solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 15/1 a 8/1) para dar el compuesto del título (44,5 g).

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 5,29-5,21 (1H, m), 3,77-3,72 (1H, m), 3,49-3,44 (1H, m), 2,73-2,52 (3H, m), 1,76-1,74 (3H, m), 1,66-1,65 (3H, m), 1,51 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz).

(7) Compuesto ópticamente activo de di-*tert*-butil éster del ácido 3-metil-2-(2-oxoetil)azetidín-1,2-dicarboxílico

[Fórmula Química 102]

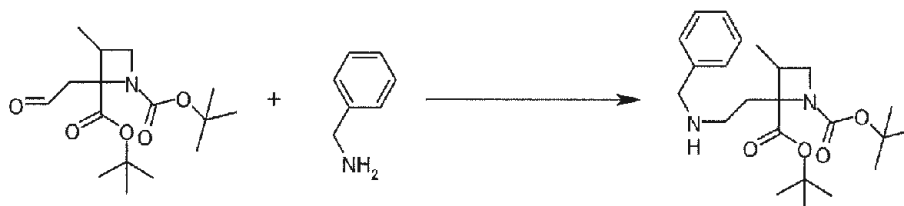


25 Una solución de un compuesto ópticamente activo de di-*tert*-butil éster del ácido 3-metil-2-(3-metil-but-2-enil)-azetidín-1,2-dicarboxílico (44,5 g) en cloroformo/metanol (310 ml/310 ml) enfriada a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ se le fluyó aire de ozono durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de trifetilfosfina (44,7 g) en cloroformo (45 ml) en pequeños lotes y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (200 ml) y agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo (500 ml). La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (95,0 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 9,65 (1H, t, J = 2,6 Hz), 3,79-3,74 (1H, m), 3,45-3,40 (1H, m), 2,99-2,80 (3H, m), 1,46 (9H, s), 1,34 (9H, s), 1,06 (3H, d, J = 7,2 Hz).

35 (8) Compuesto ópticamente activo de di-*tert*-butil éster del ácido 2-(2-bencilaminoetil)-3-metilazetidín-1,2-dicarboxílico

[Fórmula Química 103]

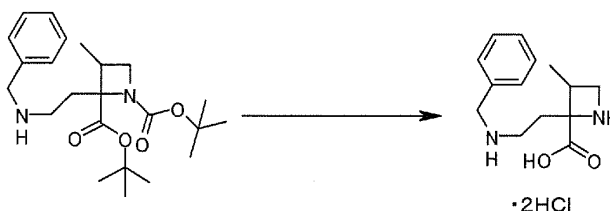


A una solución del residuo (95,0 g) obtenido en (7) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió bencilamina (34 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C. Después, se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (83,3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con n-hexano/acetato de etilo (1/3, 600 ml). La capa orgánica separada se lavó con agua (300 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml) y después se extrajo dos veces con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico (300 ml, 200 ml) y 3 veces con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (250 ml x 3). La capa acuosa combinada se basificó con una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico a pH 10 y se extrajo con cloroformo (300 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (46,9 g).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 7,34-7,26 (4H, m), 7,22-7,17 (1H, m), 3,74-3,65 (2H, m), 3,61 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,28 (1H, t, J = 7,5 Hz), 2,76-2,66 (2H, m), 2,57-2,45 (1H, m), 2,15 (1H, s a), 2,05-1,89 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,27 (9H, s), 0,96 (3H, d, J = 7,1 Hz).

15 (9) Compuesto ópticamente activo de 2 clorhidrato del ácido 2-(2-bencilaminoetil)-3-metilazetidín-2-dicarboxílico

[Fórmula química 104]

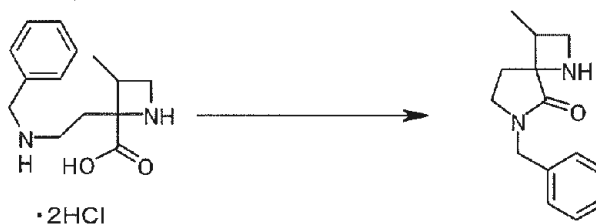


20 Un compuesto ópticamente activo de di-*tert*-butil éster del ácido 2-(2-bencilaminoetil)-3-metilazetidín-1,2-dicarboxílico (46,5 g) se mezcló con ácido clorhídrico 4 M-1,4-dioxano (230 ml) y agua (4,1 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se destiló azeotrópicamente con tolueno y después se lavó de la suspensión con n-hexano/acetato de etilo (1/1,440 ml) para dar el compuesto del título (30,1 g).

25 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 10,24 (1H, s a), 9,64 (2H, s a), 8,90 (1H, s a), 7,58-7,53 (2H, m), 7,47-7,41 (3H, m), 4,21-4,10 (2H, m), 4,02-3,94 (1H, m), 3,46-3,37 (1H, m), 3,20-3,10 (1H, m), 2,99-2,85 (2H, m), 2,69-2,54 (2H, m), 1,10 (3H, d, J = 7,2 Hz).

30 (10) Compuesto ópticamente activo de 6-bencil-3-metil-1,6-diazaespiro[3,4]octan-5-ona

[Fórmula Química 105]



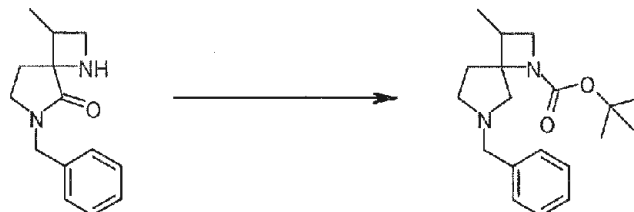
A una solución de un compuesto ópticamente activo de 2 clorhidrato del ácido 2-(2-bencilaminoetil)-3-metilazetidín-2-dicarboxílico (29,1 g) y N,N-diisopropiletilamina (65 ml) en cloroformo (290 ml) se le añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (41,3 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo (200 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (21,3 g).

35 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 7,38-7,31 (2H, m), 7,30-7,22 (3H, m), 4,52 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,29 (1H, d, J = 14,8 Hz), 3,35-3,27 (2H, m), 3,22-3,17 (1H, m), 3,05 (2H, dd, J = 9,5, 4,0 Hz), 2,77-2,66 (1H, m), 2,16-2,10 (1H, m), 1,96-1,87 (1H, m), 0,94 (3H, d, J = 7,1 Hz).

45

(11) Compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 6-bencil-3-metil-1,6-diazaespiro[3,4]octano-1-carboxílico

[Fórmula Química 106]



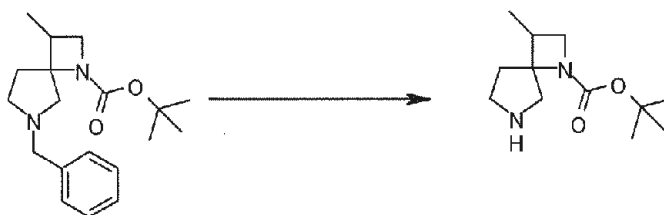
5

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (6,8 g) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió lentamente gota a gota ácido sulfúrico concentrado (4,8 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de un compuesto ópticamente activo de 6-bencil-3-metil-1,6-diazaespiro[3,4]octano-5-ona (21,3 g) en tetrahidrofurano (100 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos más. A la mezcla de reacción se le añadieron secuencialmente agua (7,0 ml), una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (7,0 ml) y agua (14,0 ml) y la mezcla se agitó directamente durante 30 minutos. A la mezcla se le añadieron sulfato de magnesio anhidro y acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se agitó y después se filtró a través de Celite. Al filtrado se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (23,4 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida hasta que se redujo a la mitad y se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml x 2). A la capa orgánica separada se le añadió *n*-hexano (200 ml) y la mezcla se extrajo 5 veces con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico. La capa acuosa separada se basificó con una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 40/1 a 20/1) para dar el compuesto del título (15,6 g).
 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 7,34-7,27 (4H, m), 7,26-7,21 (1H, m), 3,84-3,69 (1H, m), 3,62-3,47 (2H, m), 3,19-3,05 (1H, m), 3,02-2,92 (1H, m), 2,76-2,69 (1H, m), 2,47-2,24 (4H, m), 1,95-1,77 (1H, m), 1,36 (9H, s), 1,03 (3H, d, J = 7,0 Hz).

25

(12) Compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 3-metil-1,6-diazaespiro[3,4]octano-1-carboxílico

[Fórmula Química 107]



30

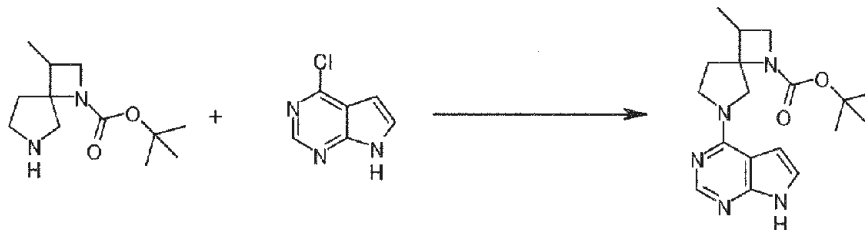
A una solución de un compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 6-bencil-3-metil-1,6-diazaespiro[3,4]octano-1-carboxílico (10,0 g) en tetrahidrofurano/metanol (50 ml/50 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (2,0 g) y la mezcla se hidrogenó a una presión de 4 atmósferas durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (7,3 g).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,88-3,71 (1H, m), 3,44-3,06 (2H, m), 3,02-2,64 (4H, m), 2,55-2,38 (1H, m), 2,31-2,15 (1H, m), 1,81-1,72 (1H, m), 1,37 (9H, s), 1,07 (3H, d, J = 7,0 Hz).

35

(13) Compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido del 3-metil-6-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaespiro[3,4]octano-1-carboxílico

[Fórmula Química 108]



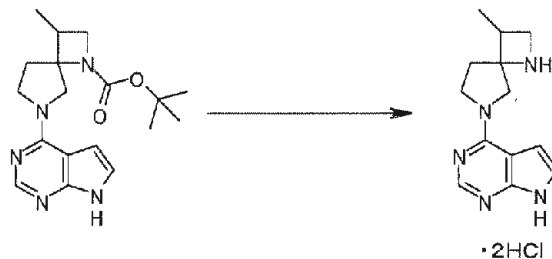
5 Un compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 3-metil-1,6-diazaespiro[3,4]octano-1-carboxílico (6,9 g) se mezcló con 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (4,3 g), carbonato potásico (7,7 g) y agua (65 ml) y se agitó durante 4 horas con reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua (60 ml). La mezcla se extrajo con cloroformo/metanol (10/1, 120 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. A la mezcla se le añadió gel de sílice (4 g) y la mezcla se agitó durante 10 minutos, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetato de etilo = 1/1, seguido de cloroformo/metanol = 50/1 a 20/1) para dar el compuesto del título (10,0 g).

10 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 11,59 (1H, s a), 8,09 (1H, s), 7,12-7,09 (1H, m), 6,64-6,59 (1H, m), 4,09-3,66 (5H, m), 3,39-3,21 (1H, m), 2,64-2,44 (2H, m), 2,27-2,06 (1 H, m), 1,36 (3H, s), 1,21 (6H, s), 1,11 (3H, d, J = 6,5 Hz).

(14) Compuesto ópticamente activo de 2 clorhidrato de 4-(3-metil-1,6-diazaespiro[3,4]oct-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

20

[Fórmula Química 109]

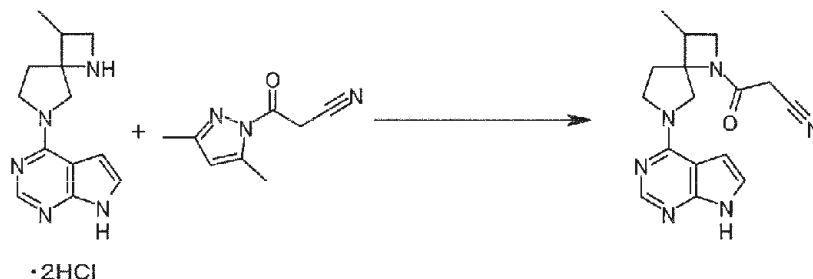


25 Un compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 3-metil-6-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaespiro[3,4]octano-1-carboxílico (9,5 g) se mezcló con ácido clorhídrico 4 M-1,4-dioxano (50 ml), cloroformo (50 ml) y metanol (100 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el compuesto del título (9,3 g).

30 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 12,91 (1H, s a), 9,97-9,64 (2H, m), 8,45-8,35 (1H, m), 7,58-7,47 (1H, m), 7,04-6,92 (1H, m), 4,99-4,65 (1H, m), 4,32-3,21 (7H, m), 3,04-2,90 (1H, m), 2,46-2,31 (1H, m), 1,27 (3H, d, J = 6,0 Hz).

(15) Compuesto ópticamente activo de 3-[3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaespiro[3,4]oct-1-il]-3-oxopropionitrilo

[Fórmula Química 110]



5

Un compuesto ópticamente activo de 2 clorhidrato de 4-(3-metil-1,6-diazaespiro[3,4]oct-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (8,8 g) se mezcló con 1-cianoacetil-3,5-dimetilpirazol (6,8 g), N,N-diisopropiletilamina (20 ml) y 1,4- dioxano (100 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con cloroformo/metanol (10/1). La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 30/1 a 9/1) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó de la suspensión con n-heptano/etanol (2/1,90 ml) para dar un sólido (7,3 g). El sólido se lavó de la suspensión de nuevo con n-heptano/etanol (5/1,90 ml) para dar el Cristal 1 del compuesto del título (6,1 g).

10

15

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 11,60 (1H, s a), 8,08 (1H, s), 7,11 (1H, dd, J = 3,5, 2,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 3,4, 1,9 Hz), 4,18-4,14 (1H, m), 4,09-3,93 (3H, m), 3,84-3,73 (1H, m), 3,71 (1H, d, J = 19,0 Hz), 3,66 (1H, d, J = 18,7 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 8,2, 6,0 Hz), 2,70-2,58 (2H, m), 2,24-2,12 (1H, m), 1,12 (3H, d, J = 7,1 Hz).
[α]_D = +47,09° (25 °C, c = 0,55, metanol)

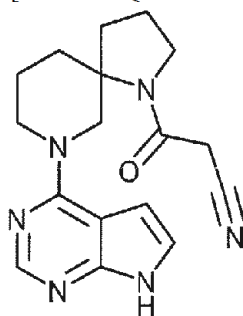
20

Al Cristal 1 resultante (2,6 g) se le añadió 1-butanol (39 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó. Después de la disolución completa de los sólidos, la solución se enfrió a temperatura ambiente a 10 °C por 30 minutos y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales generados se filtraron, se lavaron con 1-butanol (6,2 ml) y se secaron a presión reducida para dar el Cristal 2 del compuesto del título (2,1 g).

25

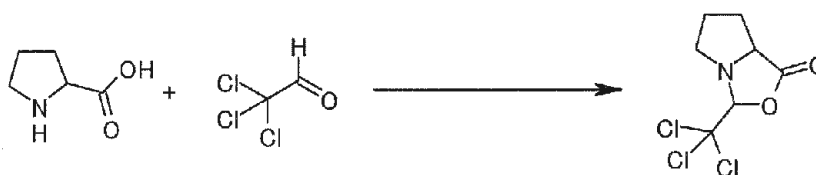
[Preparación 7]: Síntesis del Compuesto 7

[Fórmula Química 111]



(1) Compuesto ópticamente activo de 3-triclorometiltetrahidropirrolo[1,2-c]oxazol-1-ona

[Fórmula Química 112]



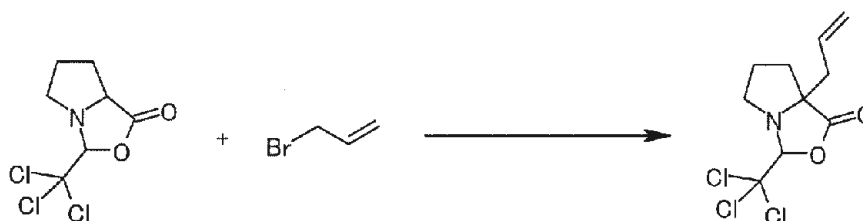
A una solución de D-prolina (100,0 g) en acetonitrilo (400 ml) se le añadió gota a gota cloral (169 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó de la suspensión con

5 n-hexano/acetato de etilo (20/1,900 ml) para dar el compuesto del título (159,7 g).
 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 5,83 (1H, s), 4,10 (1H, dd, J = 9,0, 4,2 Hz), 3,34-3,27 (1H, m), 3,20-3,13 (1H, m), 2,19-2,07 (1H, m), 1,98-1,90 (1H, m), 1,83-1,73 (1H, m), 1,67-1,55 (1H, m).

(2) Compuesto ópticamente activo de 7a-alil-3-triclorometiltetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-1-ona

10

[Fórmula Química 113]



A una solución de diisopropilamina (60 ml) en tetrahidrofurano (160 ml) se le añadió gota a gota n-butillitio (solución 2,64 M en hexano, 161 ml) durante 20 minutos en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó directamente durante 40 minutos. A la mezcla enfriada a -68 °C se le añadió gota a gota una solución de

15 3-triclorometiltetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-1-ona (80,0 g) en tetrahidrofurano (640 ml) durante 30 minutos y la mezcla se agitó directamente durante 20 minutos. A la mezcla se le añadió bromuro de alilo (57 ml) y la mezcla se agitó directamente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1000 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (800 ml). La capa orgánica separada se lavó con agua (800 ml) y

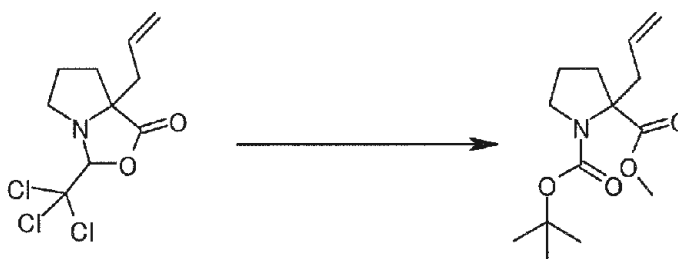
20 una solución acuosa saturada de cloruro sódico (500 ml). La capa acuosa separada se extrajo dos veces con acetato de etilo (400 ml, 500 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (86,1 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,96-5,84 (1H, m), 5,22-5,21 (1H, m), 5,20-5,16 (1H, m), 5,00-4,98 (1H, m), 3,26-3,15 (2H, m), 2,67-2,53 (2H, m), 2,19-2,11 (1H, m), 2,08-1,98 (1H, m), 1,95-1,85 (1H, m), 1,72-1,61 (1H, m).

25

(3) Compuesto ópticamente activo de 2-metil éster de 1-*terc*-butil éster del ácido 2-alilpirrolidin-1,2-dicarboxílico

[Fórmula Química 114]



30 A una solución de 7a-alil-3-triclorometiltetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-1-ona (86,1 g) en metanol (430 ml) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (43 ml) y después la mezcla se agitó durante 13,5 horas con reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Después, al residuo resultante se le añadió acetato de etilo (500 ml) y la mezcla se extrajo con agua (500 ml). La capa orgánica separada se extrajo de nuevo con agua (300 ml). La capa acuosa combinada se neutralizó con una solución acuosa 4 M de hidróxido

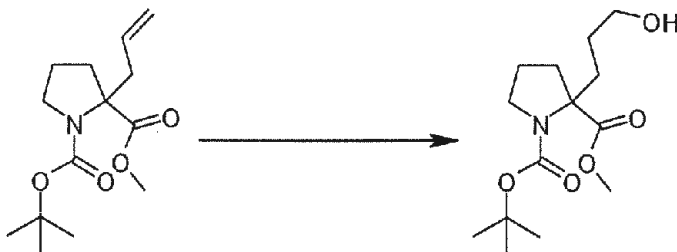
35 sódico a pH 7,5. A la mezcla se le añadió bicarbonato sódico (55 g), seguido de una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (85,7 g) en tetrahidrofurano (430 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. A la mezcla se le añadió acetato de etilo (800 ml) y la mezcla se extrajo. La capa orgánica separada se lavó secuencialmente con agua (1000 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (500 ml). La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico

40 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 30/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (61,2 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,82-5,70 (1,0H, m), 5,16-5,14 (1,0H, m), 5,13-5,09 (1,0H, m), 3,73-3,66 (0,7H, m), 3,72 (3,0H, s), 3,63-3,56 (0,3H, m), 3,42-3,31 (1,0H, m), 3,14-3,07 (0,3H, m), 2,96-2,89 (0,7H, m), 2,65-2,57 (1,0H, m), 2,17-1,98 (2,0H, m), 1,94-1,75 (2,0H, m), 1,46 (3,0H, s), 1,43 (6,0H, s).

(4) Compuesto ópticamente activo de 2-metil éster de 1-*tert*-butil éster del ácido 2-(3-hidroxiopropil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico

[Fórmula Química 115]



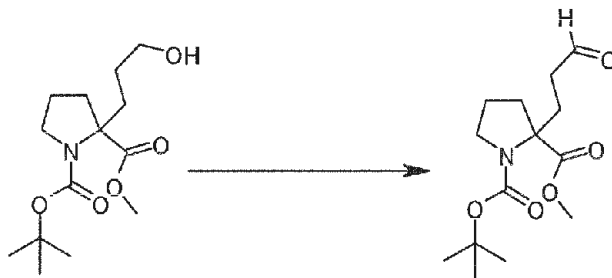
5

A una solución de 2-metil éster de 1-*tert*-butil éster del ácido 2-alilpirrolidin-1,2-dicarboxílico (25,0 g) en tetrahidrofurano (125 ml) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota una complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 105 ml) durante 30 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota más cantidad de complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 11 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 50 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota agua (180 ml) durante 30 minutos y se le añadió en pequeños lotes 1 hidrato de peroxoborato sódico (12,0 g). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche y después se le añadió agua (500 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (600 ml). La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa al 20 % de tiosulfato sódico (600 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa acuosa separada se extrajo dos veces con acetato de etilo (300 ml, 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 2/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (17,4 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,77-3,59 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,47-3,36 (1H, m), 2,37-1,76 (7H, m), 1,68-1,50 (3H, m), 1,45 (4H, s), 1,41 (5H, s).

20

(5) Compuesto ópticamente activo de 2-metil éster de 1-*tert*-butil éster del ácido 2-(3-oxopropil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico

[Fórmula Química 116]

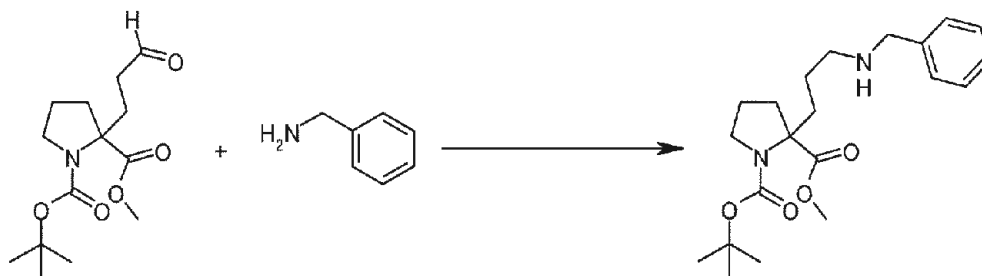


25 A una suspensión de 2-metil éster de 1-*tert*-butil éster del ácido 2-(3-hidroxiopropil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico (17,4 g) y bicarbonato sódico (12,7 g) en cloroformo (175 ml) enfriada a 0 °C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (28,3 g). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió más cantidad de peryodinano de Dess-Martin (1,0 g) y la mezcla se agitó durante 50 minutos. A la mezcla de reacción enfriada a 0 °C se le añadió más cantidad de peryodinano de Dess-Martin (15 g) y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla se le añadieron tiosulfato sódico al 20 % (250 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (250 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se extrajo dos veces con cloroformo (200 ml x 2) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 4/1 a 3/2) para dar el compuesto del título (5,68 g).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,78-9,76 (0,5H, m), 9,70-9,68 (0,5H, m), 3,76-3,69 (3,5H, m), 3,61-3,52 (0,5H, m), 3,44-3,32 (1,0H, m), 2,68-2,40 (3,0H, m), 2,29-2,06 (2,0H, m), 2,03-1,76 (3,0H, m), 1,44 (4,0H, s), 1,41 (5,0H, s).

(6) Compuesto ópticamente activo de 2-metil éster de 1-*terc*-butil éster del ácido 2-(3-bencilaminopropil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico

[Fórmula Química 117]



5

A una solución de 2-metil éster de 1-*terc*-butil éster del ácido 2-(3-oxopropil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico (5,68 g) en tetrahidrofurano (57 ml) se le añadió bencilamina (6,53 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0 °C y se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (5,07 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua (12 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) y la mezcla se extrajo 4 veces con n-hexano/acetato de etilo (1/2, 210 ml x 2, 120 ml x 2). A la capa orgánica combinada se le añadió n-hexano (150 ml) y la mezcla se extrajo 3 veces con una solución acuosa al 10 % de bisulfato potásico (180 ml x 3). La capa acuosa combinada se neutralizó con una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico a pH 7 a 8 y se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa acuosa separada se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 ml x 2) y la capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (7,69 g).

10

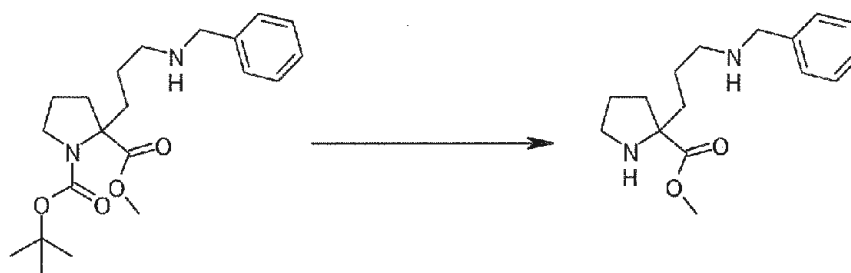
15

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,27-7,35 (5H, m), 3,80 (2H, s), 3,65-3,75 (0,7H, m), 3,69 (3H, s), 3,55-3,65 (0,5H, m), 3,31-3,45 (1H, m), 2,60-2,71 (2H, m), 2,25-2,35 (0,2H, m), 2,10-2,21 (0,5H, m), 2,04 (1,0H, s), 1,97-2,11 (2,4H, m), 1,74-1,93 (3,0H, m), 1,45-1,65 (1,7H, m), 1,44 (3,5H, s), 1,38 (5,5H, s)

20

(7) Compuesto ópticamente activo de éster metílico del ácido 2-(3-bencilaminopropil)pirrolidin-2-carboxílico

[Fórmula Química 118]



25

A una solución de 2-metil éster de 1-*terc*-butil éster del ácido 2-(3-bencilaminopropil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico (7,69 g) en cloroformo (38 ml) enfriada a 0 °C se le añadió ácido clorhídrico 4 M-acetato de etilo (18 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla se le añadió más cantidad de ácido clorhídrico 4 M-acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (150 ml). La mezcla se extrajo 4 veces con cloroformo (100 ml x 2, 75 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (7,49 g).

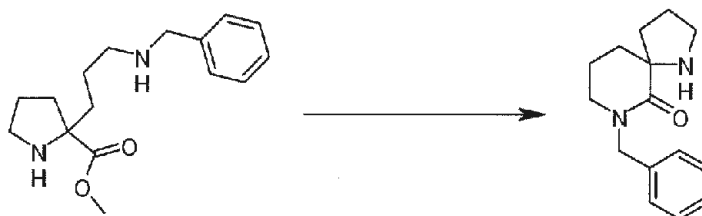
30

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,35-7,22 (5H, m), 3,77 (2H, s), 3,71 (3H, s), 3,02-2,92 (2H, m), 2,65-2,58 (2H, m), 2,21-2,13 (1H, m), 1,92-1,50 (8H, m), 1,43-1,31 (1H, m).

35

(8) Compuesto ópticamente activo de 7-bencil-1,7-diazaespiro[4,5]decan-6-ona

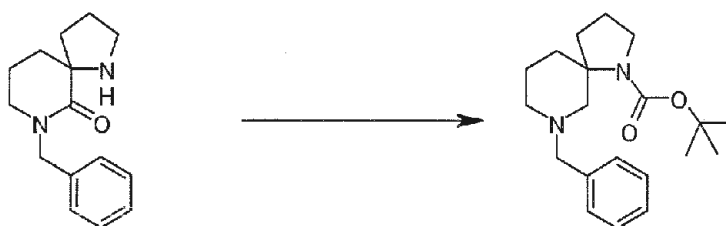
[Fórmula Química 119]



5 Una solución de éster metílico del ácido 2-(3-bencilaminopropil)pirrolidin-2-carboxílico (133 mg) en xileno (1,5 ml) se agitó a 130 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (90 mg).
 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,35-7,21 (5H, m), 4,68 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,48 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,31-3,18 (3H, m), 2,90-2,83 (1H, m), 2,12-2,04 (1H, m), 1,99-1,80 (7H, m), 1,78-1,70 (1H, m).

(9) Compuesto ópticamente activo de éster *tert*-butílico del ácido 7-bencil-6-oxo-1,7-diazaespiro[4,5]decano-1-carboxílico

[Fórmula Química 120]

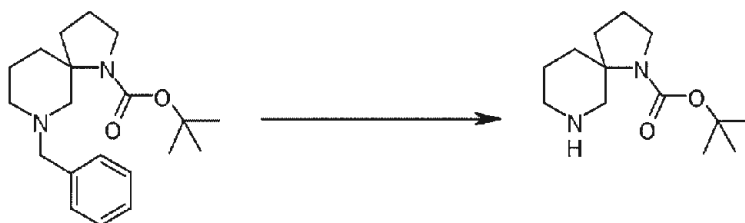


15 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (45 mg) en tetrahidrofurano (1,5 ml) enfriada a 0 °C se le añadió ácido sulfúrico concentrado (31 µl) y la mezcla se agitó durante 50 minutos. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de 7-bencil-1,7-diazaespiro[4,5]decan-6-ona (90 mg) en tetrahidrofurano (0,5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron secuencialmente agua (45 µl), una
 20 solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (45 µl) y agua (45 µl) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se le añadieron acetato de etilo y sulfato de magnesio anhidro y la mezcla se filtró a través de Celite. Al filtrado se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (112 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 100 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (76 mg).
 25 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 7,36-7,28 (4H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 3,72-3,67 (2H, m), 3,62 (2H, s), 3,58 (1H, s), 3,56-3,45 (1H, m), 3,31-3,22 (1H, m), 2,55-2,47 (1H, m), 2,17-1,90 (3H, m), 1,83-1,72 (3H, m), 1,54-1,41 (1H, m), 1,37 (3H, s), 1,33-1,23 (1H, m), 1,29 (6H, s).

(10) Compuesto ópticamente activo de éster *tert*-butílico del ácido 1,7-diazaespiro[4,5]decano-1-carboxílico

30

[Fórmula Química 121]



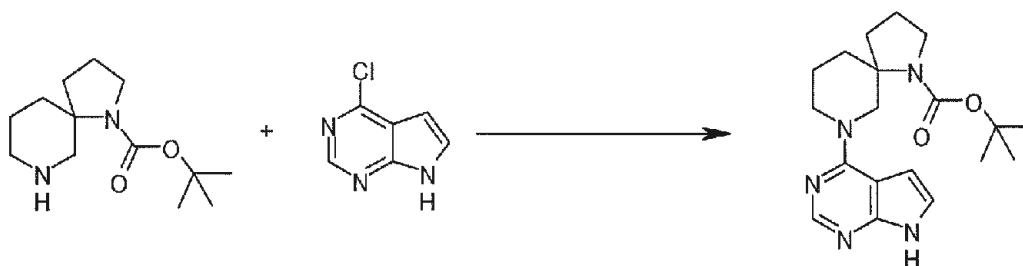
35 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 7-bencil-6-oxo-1,7-diazaespiro[4,5]decano-1-carboxílico (76 mg) en tetrahidrofurano/metanol (1 ml/1 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (15 mg) y la mezcla se hidrogenó a una presión de 4 atmósferas. La mezcla se filtró a través de Celite en una atmósfera de nitrógeno y el

filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (51 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,57-3,31 (3H, m), 3,00-2,87 (1H, m), 2,78-2,39 (3H, m), 2,17-2,07 (1H, m), 1,93-1,78 (1H, m), 1,76-1,62 (3H, m), 1,53-1,42 (12H, m).

- 5 (11) Compuesto ópticamente activo de éster *terc*-butílico del ácido 7-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,7-diazaespiro[4,5]decano-1-carboxílico

[Fórmula Química 122]



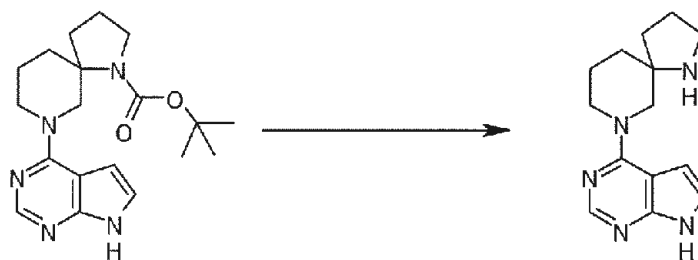
- 10 Se mezcló éster *terc*-butílico del ácido 1,7-diazaespiro[4,5]decano-1-carboxílico (51 mg) con 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (36 mg), carbonato potásico (59 mg) y agua (1 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas con reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua. La mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1, seguido de cloroformo/metanol = 20/1) para dar el compuesto del título (60 mg).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,58-10,90 (1H, m), 8,30 (1H, s a), 7,07 (1H, s a), 6,48-6,56 (1H, m), 4,66-4,87 (1H, m), 4,52-4,62 (1H, m), 3,82-3,95 (0,6H, m), 3,50-3,75 (1,4H, m), 3,31-3,50 (1H, m), 3,04-3,20 (0,6H, m), 2,85-3,04 (1H, m), 2,58-2,74 (0,4H, m), 1,98-2,14 (1H, m), 1,40-1,90 (6H, m), 1,54 (3,6H, s), 1,48 (5,4H, s)

20

- (12) Compuesto ópticamente activo de 4-(1,7-diazaespiro[4,5]dec-7-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

[Fórmula Química 123]

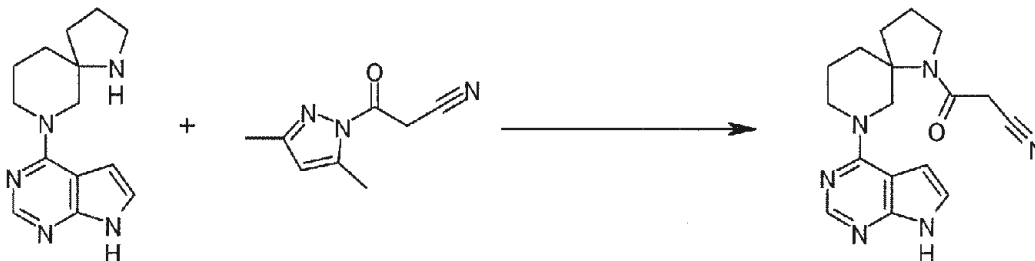


- 25 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 7-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,7-diazaespiro[4,5]decano-1-carboxílico (60 mg) en cloroformo (1,0 ml) se le añadieron ácido clorhídrico 4 M-acetato de etilo (1,5 ml) y ácido clorhídrico 2 M-metanol (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico y se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La mezcla se extrajo con cloroformo. El disolvente orgánico separado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (30 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,26 (1H, s a), 8,28 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,52 (1H, d, J = 3,7 Hz), 3,92-3,86 (2H, m), 3,81 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,72 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,10-3,00 (2H, m), 1,94-1,80 (3H, m), 1,78-1,70 (5H, m), 1,55-1,47 (1H, m).

35

(13) Compuesto ópticamente activo de 3-oxo-3-[7-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,7-diazaespiro[4,5]dec-1-il]propionitrilo

[Fórmula Química 124]



5

Se mezcló 4-(1,7-diazaespiro[4,5]dec-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (30 mg) con 1-cianoacetil-3,5-dimetilpirazol (38 mg), N,N-diisopropiletilamina (42 μ l) y 1,4-dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 75 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetato de etilo = 1/2, seguido de cloroformo/metanol = 25/1 a 20/1) para dar el compuesto del título (32 mg).

10

RMN 1 H (DMSO- D_6) δ : 11,69 (1H, s a), 8,09 (1H, s), 7,19-7,15 (1H, m), 6,59-6,55 (1H, m), 4,74-4,66 (1H, m), 4,55-4,47 (1H, m), 3,95 (2H, s), 3,86-3,78 (1H, m), 3,57-3,48 (1H, m), 3,45-3,37 (1H, m), 2,99-2,82 (2H, m), 1,89-1,68 (4H, m), 1,66-1,56 (2H, m), 1,55-1,47 (1H, m).

15

$[\alpha]_D = +185,58^\circ$ (25 °C, c = 1,04, metanol).

[Preparación 8]

20

Un compuesto ópticamente activo de 3-[3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaespiro[3,4]oct-1-il]-3-oxopropionitrilo (Compuesto 6) se trató de acuerdo con un método convencional para dar 1 hidrato del mismo.

RMN 1 H (DMSO- D_6) δ : 11,60 (1H, s a), 8,08 (1H, s), 7,11 (1H, s), 6,58 (1H, s), 4,16 (1H, dd, J = 8,2, 8,2 Hz), 4,11-3,61 (6H, m), 3,57 (1H, dd, J = 7,65, 6,26 Hz), 2,70-2,57 (2H, m), 2,24-2,10 (1H, m), 1,11 (3H, d, J = 6,9 Hz).

25

Las siguientes Tablas 1 a 3 muestran fórmulas estructurales y datos espectrales de RMN 1 H data de los Compuesto 1 a 95 preparados de acuerdo con las preparaciones anteriores. Los espectros de RMN 1 H se midieron en $CDCl_3$ o DMSO- d_6 usando tetrametilsilano como patrón interno y todos los valores de δ se muestran en ppm. A menos que se especifique lo contrario, se usó una espectroscopia de RMN de 400 MHz para la medición.

30

Los símbolos en la Tabla tienen los siguientes significados.

s: singlete

d: doblete

35

t: triplete

q: cuadruplete

dd: doblete doble

ddd: doblete doblete doble

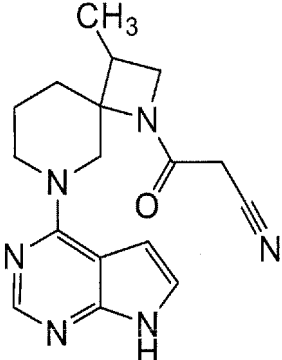
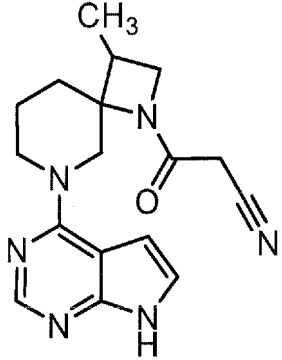
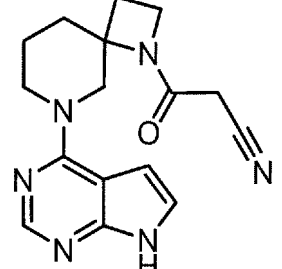
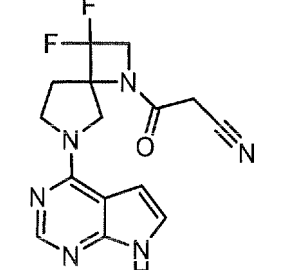
s a: singlete ancho

40

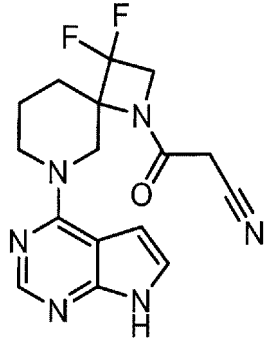
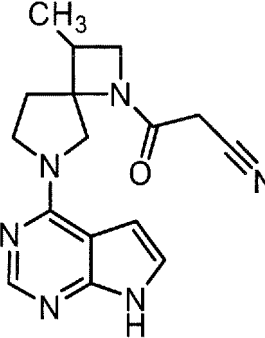
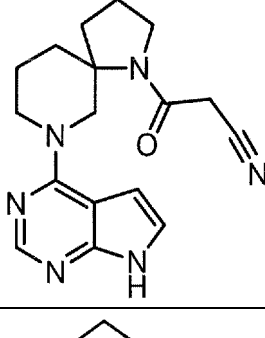
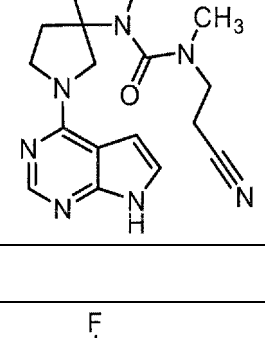
m: multiplete

J: constante de acoplamiento

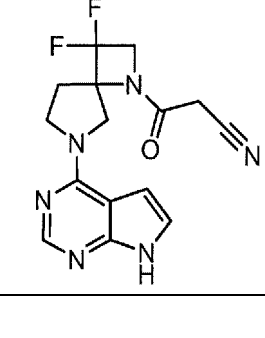
[Tabla 1-1]

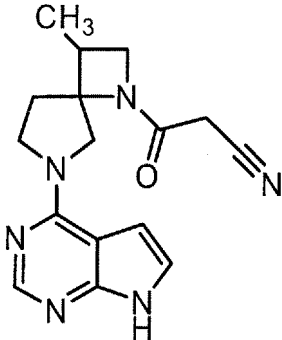
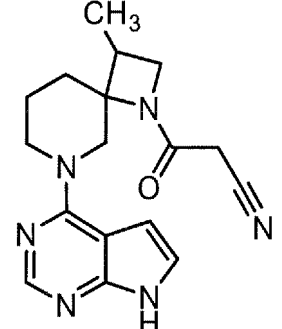
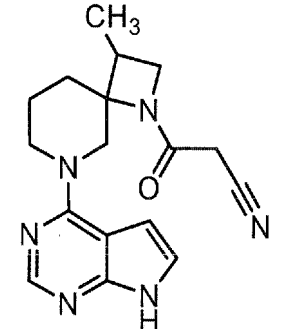
N.º	Fórmula Estructural	Comentarios	Datos de RMN
1		Compuesto 1 (Sustancia ópticamente activa)	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11,71 (1H, s a), 8,12 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 3,5, 2,4 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 3,6, 1,9 Hz), 4,93-4,88 (1H, m), 4,64-4,58 (1H, m), 4,24-4,18 (1H, m), 3,67 (2H, s), 3,61 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,46-3,41 (1H, m), 3,03-2,95 (1H, m), 2,42-2,35 (1H, m), 2,34-2,25 (1H, m), 2,15-2,08 (1H, m), 1,83-1,77 (1H, m), 1,57-1,43 (1H, m), 1,01 (3H, d, J = 7,1 Hz).
2		Compuesto 2 (Sustancia ópticamente activa)	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11 (1H, s a), 8,14 (1H, s), 7,19 (1H, dd, J = 3,5, 2,4 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 3,6, 1,9 Hz), 5,03-4,96 (1H, m), 4,66-4,59 (1H, m), 4,11-4,06 (1H, m), 3,70 (1H, d, J = 18,7 Hz), 3,65 (1H, d, J = 18,7 Hz), 3,60-3,55 (1H, m), 3,45 (1H, d, J = 13,0 Hz), 2,97-2,89 (1H, m), 2,46-2,41 (1H, m), 2,40-2,34 (1H, m), 2,00-1,94 (1H, m), 1,88-1,80 (1H, m), 1,64-1,51 (1H, m), 0,91 (3H, d, J = 7,1 Hz).
3		Compuesto 3 (Sustancia ópticamente activa)	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11,73 (1H, s a), 8,13 (1H, s), 7,22-7,18 (1H, m), 6,67-6,63 (1H, m), 4,96 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,68-4,60 (1H, m), 4,11-4,03 (1H, m), 4,01-3,93 (1H, m), 3,71 (2H, s), 3,53 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,98-2,88 (1H, m), 2,40-2,30 (1H, m), 2,03-1,90 (3H, m), 1,83-1,75 (1H, m), 1,59-1,45 (1H, m).
4		Compuesto 4 (Sustancia ópticamente activa)	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11,68 (1H, s a), 8,11 (1H, s), 7,17-7,14 (1H, m), 6,58 (1H, dd, J = 3,3, 1,8 Hz), 4,66-4,58 (2H, m), 4,24-4,13 (2H, m), 4,12-4,02 (1H, m), 3,89-3,78 (3H, m), 2,68-2,58 (1H, m), 2,56-2,45 (1H, m).

[Tabla 1-2]

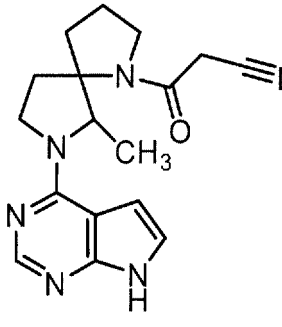
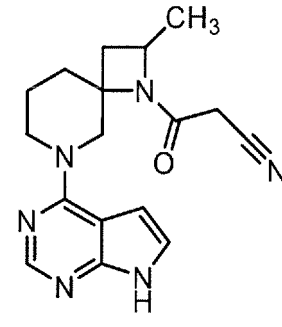
5		Compuesto 5 (Sustancia ópticamente activa)	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,74 (1H, s a), 8,15 (1H, s), 7,22-7,19 (1H, m), 6,65-6,62 (1H, m), 5,13-5,07 (1H, m), 4,69-4,46 (3H, m), 3,83 (1H, d, J = 18,8 Hz), 3,77 (1H, d, J = 19,2 Hz), 3,61-3,55 (1H, m), 2,99-2,91 (1H, m), 2,39-2,29 (1H, m), 2,26-2,19 (1H, m), 1,99-1,91 (1H, m), 1,63-1,48 (1H, m).
6		Compuesto 6 (Sustancia ópticamente activa)	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,60 (1H, s a), 8,08 (1H, s), 7,11 (1H, dd, J = 3,5, 2,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 3,4, 1,9 Hz), 4,18-4,14 (1H, m), 4,09-3,93 (3H, m), 3,84-3,73 (1H, m), 3,71 (1H, d, J = 19,0 Hz), 3,66 (1H, d, J = 18,7 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 8,2, 6,0 Hz), 2,70-2,58 (2H, m), 2,24-2,12 (1H, m), 1,12 (3H, d, J = 7,1 Hz).
7		Compuesto 7 (Sustancia ópticamente activa)	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,69 (1H, s a), 8,09 (1H, s), 7,19-7,15 (1H, m), 6,59-6,55 (1H, m), 4,74-4,66 (1H, m), 4,55-4,47 (1H, m), 3,95 (2H, s), 3,86-3,78 (1H, m), 3,57-3,48 (1H, m), 3,45-3,37 (1H, m), 2,99-2,82 (2H, m), 1,89-1,68 (4H, m), 1,66-1,56 (2H, m), 1,55-1,47 (1H, m).
8		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,66-11,52 (1,0H, m), 8,28 (0,1H, s), 8,10 (0,3H, s), 8,08-8,05 (0,6H, m), 7,15-7,06 (1,0H, m), 6,63-6,51 (1,0H, m), 4,49-4,16 (0,5H, m), 4,06-3,74 (2,0H, m), 3,66-2,72 (9,5H, m), 2,44-2,32 (0,5H, m), 2,15-1,65 (6,5H, m).

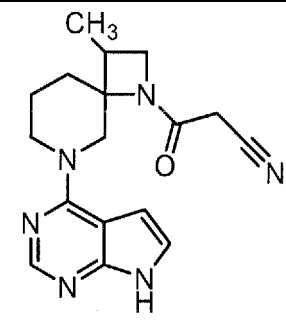
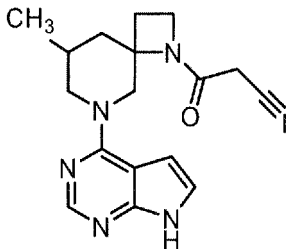
[Tabla 1-3]

9		Enantiómero del Compuesto 4	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,68 (1H, s a), 8,11 (1H, s), 7,17-7,15 (1H, m), 6,58 (1H, dd, J = 3,2, 1,7 Hz), 4,65-4,59 (2H, m), 4,22-4,15 (2H, m), 4,13-4,01 (2H, m), 3,86 (1H, d, J = 19,0 Hz), 3,80 (1H, d, J = 19,2 Hz), 2,69-2,58 (1H, m), 2,56-2,45 (1H, m).
---	---	-----------------------------	--

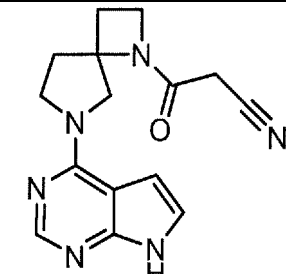
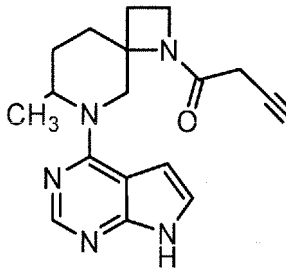
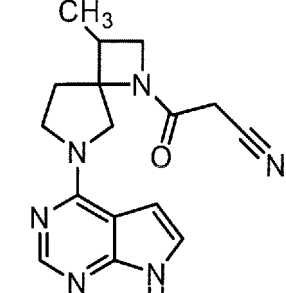
10		Enantiómero del Compuesto 6	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11,60 (1H, s a), 8,08 (1H, s), 7,11 (1H, dd, J = 3,2, 2,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 3,4,1,9 Hz), 4,18-4,14 (1H, m), 4,09-3,93 (3H, m), 3,86-3,74 (1H, m), 3,71 (1H, d, J = 18,7 Hz), 3,66 (1H, d, J = 19,0 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 8,2, 6,0 Hz), 2,69-2,58 (2H, m), 2,24-2,12 (1H, m), 1,12 (3H, d, J = 7,1 Hz).
11		Enantiómero del Compuesto 2	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11 (1H, s a), 8,14 (1H, s), 7,19 (1H, dd, J = 3,5, 2,4 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 3,7, 2,0 Hz), 5,02-4,97 (1H, m), 4,66-4,59 (1H, m), 4,11-4,06 (1H, m), 3,70 (1H, d, J = 18,7 Hz), 3,65 (1H, d, J = 19,0 Hz), 3,60-3,56 (1H, m), 3,45 (1H, d, J = 13,0 Hz), 2,98-2,89 (1H, m), 2,46-2,41 (1H, m), 2,39-2,34 (1H, m), 2,00-1,94 (1H, m), 1,87-1,81 (1H, m), 1,64-1,51 (1H, m), 0,91 (3H, d, J = 7,1 Hz).
12		Enantiómero del Compuesto 1	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11,71 (1H, s a), 8,13 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 3,5, 2,4 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 3,5, 1,8 Hz), 4,93-4,88 (1H, m), 4,64-4,58 (1H, m), 4,24-4,18 (1H, m), 3,68 (2H, s), 3,61 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,45-3,41 (1H, m), 3,04-2,95 (1H, m), 2,42-2,35 (1H, m), 2,34-2,25 (1H, m), 2,15-2,08 (1H, m), 2,34-2,25 (1H, m), 2,15-2,08 (1H, m), 1,85-1,76 (1H, m), 1,57-1,43 (1H, m), 1,01 (3H, d, J = 7,1 Hz).

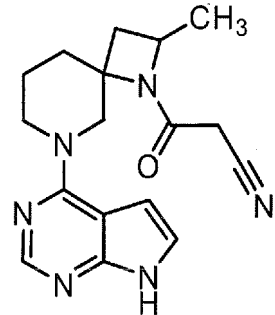
[Tabla 1-4]

13		Diastereómero del Compuesto 34 (Sustancia ópticamente activa)	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11,56 (1H, s a), 8,07 (1H, s), 7,12-7,08 (1H, m), 6,50-6,46 (1H, m), 4,84 (1H, c, J = 6,5 Hz), 4,05-3,98 (1H, m), 3,92 (2H, s), 3,82-3,74 (1H, m), 3,51-3,44 (2H, m), 2,68-2,59 (1H, m), 2,20-2,13 (1H, m), 1,97-1,90 (1H, m), 1,89-1,79 (3H, m), 1,26 (3H, d, J = 6,5 Hz).
14		Diastereómero del Compuesto 20 (Racemato)	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11,71 (1H, s a), 8,13-8,09 (1H, m), 7,21-7,16 (1H, m), 6,67-6,63 (1H, m), 4,91-4,84 (1H, m), 4,69-4,61 (1H, m), 4,51-4,44 (1H, m), 3,77 (1H, d, J = 18,6 Hz), 3,69 (1H, d, J = 18,6 Hz), 3,65 (1H, d, J = 15,3 Hz), 2,94-2,85 (1H, m), 2,38-2,29 (1H, m), 2,22-2,16 (1H, m), 1,97-1,91 (1H, m), 1,79-1,71 (1H, m), 1,58-1,48 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz).

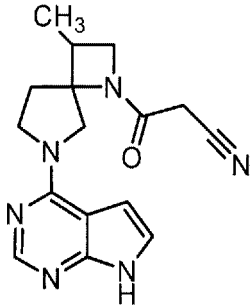
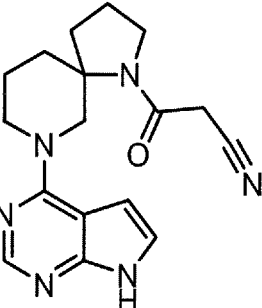
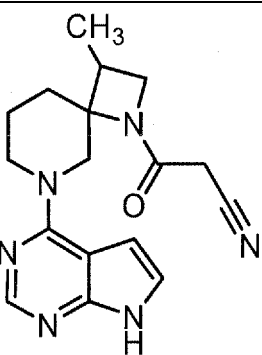
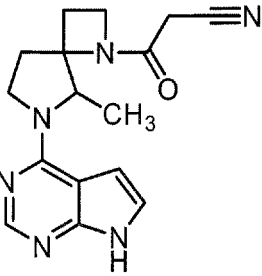
15		Racemato del Compuesto 1	1 H RMN (CDCl ₃) δ: 9,35 (1H, s a), 8,30 (1H, s), 7,07 (1H, dd, J = 3,6, 2,3 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 3,6, 1,9 Hz), 5,09-5,03 (1H, m), 4,65-4,59 (1H, m), 4,35-4,30 (1H, m), 3,81-3,76 (1H, m), 3,60-3,55 (1H, m), 3,21-3,13 (1H, m), 3,21 (2H, s), 2,74-2,65 (1H, m), 2,59-2,49 (1H, m), 2,23-2,17 (1H, m), 1,93-1,86 (1H, m), 1,72-1,60 (1H, m), 1,13 (3H, d, J = 7,1 Hz).
16		Diastereómero individual (Racemato)	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11,73 (1H, s a), 8,12 (1H, s), 7,22-7,19 (1H, m), 6,65-6,62 (1H, m), 4,99-4,92 (1H, m), 4,64-4,57 (1H, m), 4,09-4,01 (1H, m), 4,00-3,92 (1H, m), 3,69 (2H, s), 3,49-3,44 (1H, m), 2,60-2,52 (1H, m), 2,08-1,90 (4H, m), 1,75-1,65 (1H, m), 0,98 (3H, d, J = 6,5 Hz).

[Tabla 1-5]

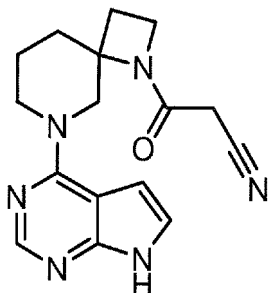
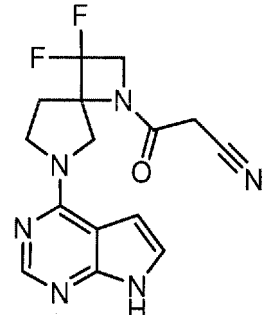
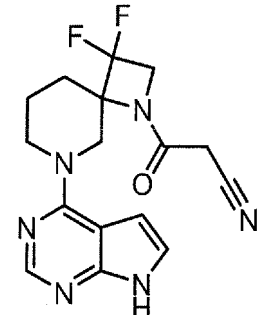
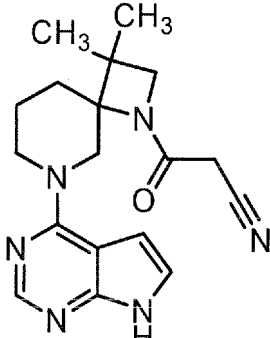
17		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11,61 (1H, s a), 8,08 (1H, s), 7,12 (1H, dd, J = 3,3, 2,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 3,5, 1,8 Hz), 4,29-4,20 (1H, m), 4,08-3,74 (5H, m), 3,70 (2H, s), 2,69-2,58 (1H, m), 2,43-2,36 (1H, m), 2,35-2,27 (1H, m), 2,23-2,14 (1H, m).
18		Diastereómero individual (Racemato)	RMN 1H (CDCl ₃) δ: 10,33 (1H, s a), 8,31 (1H, s), 7,09 (1H, dd, J = 3,5, 2,0 Hz), 6,53-6,49 (1H, m), 5,08-4,99 (1H, m), 4,97-4,88 (1H, m), 4,29-4,21 (1H, m), 4,18-4,11 (1H, m), 3,88-3,81 (1H, m), 3,25 (2H, s), 2,88-2,79 (1H, m), 2,44-2,36 (1H, m), 2,10-2,02 (1H, m), 1,92-1,79 (2H, m), 1,78-1,71 (1H, m), 1,42 (3H, d, J = 7,1 Hz).
19		Diastereómero del Compuesto 6 (Racemato)	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11,57 (1H, s a), 8,07 (1H, s), 7,11 (1H, dd, J = 3,6, 2,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 3,4, 1,8 Hz), 4,31-4,22 (1H, m), 4,18-4,13 (1H, m), 4,09-3,94 (1H, m), 3,91-3,73 (2H, m), 3,67 (2H, s), 3,59-3,53 (1H, m), 2,80-2,71 (1H, m), 2,45-2,36 (1H, m), 2,30-2,19 (1H, m), 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz).

20		Diastereómero del Compuesto 14 (Racemato)	RMN 1H (CDC13) δ : 9,04 (1H, s a), 8,32 (1H, s), 7,09-7,06 (1H, m), 6,56-6,53 (1H, m), 5,10-5,05 (1H, m), 4,72-4,66 (1H, m), 4,53-4,47 (1H, m), 3,78-3,73 (1H, m), 3,30 (1H, d, J = 17,2 Hz), 3,25 (1H, d, J = 17,6 Hz), 3,12-3,04 (1H, m), 2,77-2,69 (1H, m), 2,23-2,17 (1H, m), 1,95-1,85 (3H, m), 1,59 (4H, d, J = 6,3 Hz).
----	---	---	---

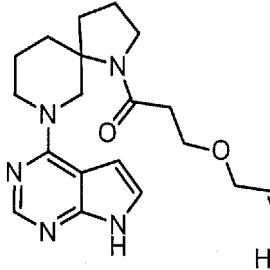
[Tabla 1-6]

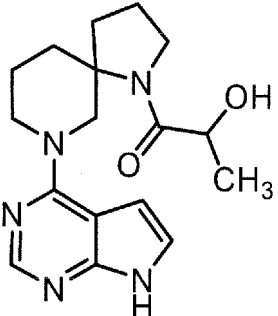
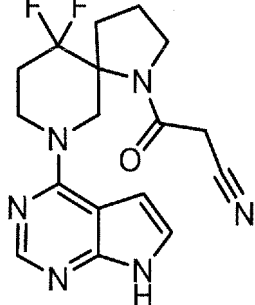
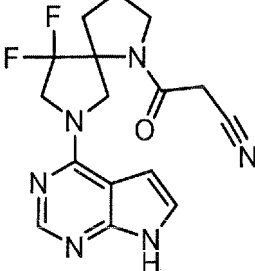
21		Racemato del Compuesto 6	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,59 (1H, s a), 8,07 (1H, s), 7,11 (1H, dd, J = 3,2, 2,6 Hz), 6,5 (1H, dd, J = 3,4, 1,7 Hz), 4,18-4,12 (1H, m), 4,08-3,92 (3H, m), 3,84-3,72 (1H, m), 3,70 (1H, d, J = 18,8 Hz), 3,65 (1H, d, J = 18,8 Hz), 3,59-3,54 (1H, m), 2,68-2,58 (2H, m), 2,22-2,11 (1H, m), 1,11 (3H, d, J = 7,2 Hz).
22		Enantiómero del Compuesto 7	1 H RMN (DMSO-D6) δ : 11,69 (1H, s a), 8,09 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 3,5, 2,6 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 3,5, 1,9 Hz), 4,73-4,66 (1H, m), 4,55-4,48 (1H, m), 3,95 (2H, s), 3,85-3,78 (1H, m), 3,56-3,49 (1H, m), 3,45-3,37 (1H, m), 2,98-2,82 (2H, m), 1,89-1,69 (4H, m), 1,65-1,56 (2H, m), 1,55-1,48 (1H, m).
23		Racemato del Compuesto 2	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,70 (1H, s a), 8,14 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J = 3,7, 2,6 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 3,7, 1,9 Hz), 5,02-4,96 (1H, m), 4,65-4,59 (1H, m), 4,11-4,05 (1H, m), 3,70 (1H, d, J = 18,8 Hz), 3,65 (1H, d, J = 18,8 Hz), 3,59-3,54 (1H, m), 3,46-3,42 (1H, m), 2,97-2,88 (1H, m), 2,47-2,33 (2H, m), 2,00-1,93 (1H, m), 1,87-1,79 (1H, m), 1,63-1,50 (1H, m), 0,90 (3H, d, J = 7,2 Hz).
24		Diastereómero individual (Racemato)	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,59 (1H, s a), 8,09 (1H, s), 7,12 (1H, dd, J = 3,2, 2,6 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 3,5, 1,9 Hz), 4,45 (1H, c, J = 6,4 Hz), 4,08-3,99 (3H, m), 3,81 (1H, d, J = 18,8 Hz), 3,81-3,71 (1H, m), 3,75 (1H, d, J = 18,8 Hz), 3,01-2,92 (1H, m), 2,31-2,24 (1H, m), 2,20-2,12 (1H, m), 2,09-2,01 (1H, m), 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz).

[Tabla 1-7]

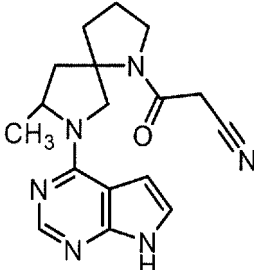
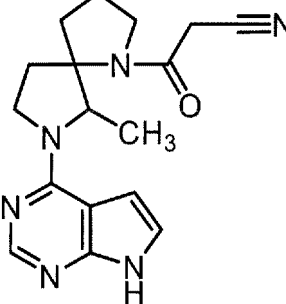
25		Enantiómero del Compuesto 3	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,72 (1H, s a), 8,13 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 3,5, 2,6 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 3,6, 1,9 Hz), 4,96 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,68-4,59 (1H, m), 4,11-4,04 (1H, m), 4,00-3,93 (1H, m), 3,71 (2H, s), 3,53 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,98-2,90 (1H, m), 2,39-2,30 (1H, m), 2,01-1,93 (3H, m), 1,82-1,75 (1H, m), 1,59-1,46 (1H, m).
26		Racemato del Compuesto 4	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,67 (1H, s a), 8,11 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 3,3, 2,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 3,5, 2,0 Hz), 4,65-4,57 (2H, m), 4,23-4,14 (2H, m), 4,12-4,01 (1H, m), 3,89-3,78 (1H, m), 3,85 (1H, d, J = 19,2 Hz), 3,79 (1H, d, J = 19,0 Hz), 2,66-2,58 (1H, m), 2,56-2,46 (1H, m).
27		Enantiómero del Compuesto 5	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,74 (1H, s a), 8,15 (1H, s), 7,22-7,19 (1H, m), 6,65-6,62 (1H, m), 5,13-5,07 (1H, m), 4,70-4,46 (3H, m), 3,83 (1H, d, J = 18,8 Hz), 3,77 (1H, d, J = 19,0 Hz), 3,61-3,54 (1H, m), 2,99-2,90 (1H, m), 2,39-2,29 (1H, m), 2,26-2,19 (1H, m), 1,99-1,90 (1H, m), 1,64-1,48 (1H, m).
28		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,70 (1H, s a), 8,15 (1H, s), 7,19 (1H, dd, J = 3,6, 2,5 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 3,6, 1,9 Hz), 5,11-5,03 (1H, m), 4,60-4,52 (1H, m), 3,78 (1H, d, J = 7,9 Hz), 3,70 (1H, d, J = 18,7 Hz), 3,65 (1H, d, J = 18,7 Hz), 3,52 (1H, d, J = 7,9 Hz), 3,50-3,46 (1H, m), 3,07-2,99 (1H, m), 2,34-2,25 (1H, m), 2,23-2,18 (1H, m), 1,91-1,83 (1H, m), 1,57-1,44 (1H, m), 1,23 (3H, s), 0,99 (3H, s).

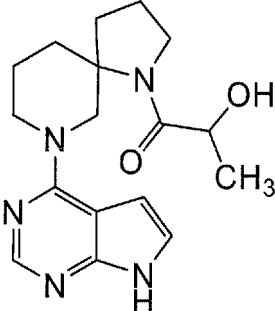
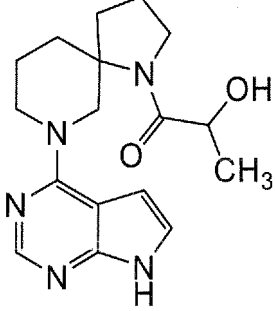
[Tabla 1-8]

29		Racemato	RMN 1H (CDC13) δ : 9,43 (1H, s a), 8,28 (1H, s), 7,04 (1H, dd, J = 3,5, 2,1 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 3,6, 1,5 Hz), 5,99-5,89 (1H, m), 5,33-5,27 (1H, m), 5,23-5,18 (1H, m), 4,75-4,68 (1H, m), 4,62-4,55 (1H, m), 4,14-4,08 (1H, m), 4,05-4,01 (2H, m), 3,81-3,76 (2H, m), 3,68-3,61 (1H, m), 3,56-3,48 (1H, m), 3,21-3,11 (2H, m), 2,66-2,54 (2H, m), 2,12-2,04 (1H, m), 1,95-1,85 (2H, m), 1,83-1,65 (3H, m), 1,58-1,51 (1H, m).
----	---	----------	---

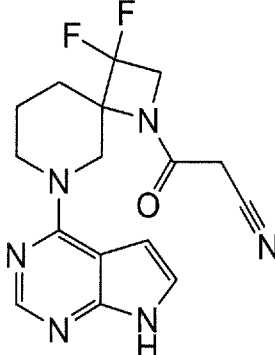
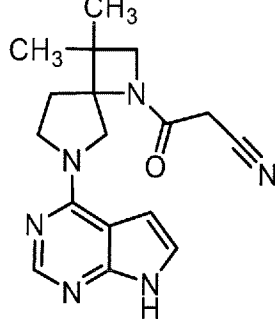
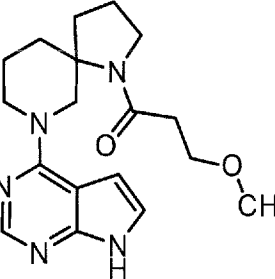
30		Enantiómero del Compuesto 36. La configuración del carbono α de carbonilo es S (derivada de reactivos).	RMN 1H (CDCl ₃) δ: 9,54 (1H, s a), 8,29 (1H, s), 7,06 (1H, dd, J = 3,6, 1,7 Hz), 6,54-6,50 (1H, m), 4,71-4,64 (2H, m), 4,30-4,23 (1H, m), 4,06-4,00 (1H, m), 3,74 (1H, s a), 3,57-3,51 (2H, m), 3,29-3,21 (1H, m), 3,19-3,10 (1H, m), 2,11-2,04 (1H, m), 1,98-1,72 (5H, m), 1,62-1,56 (1H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,5 Hz).
31		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11 (1H, s a), 8,15 (1H, s), 7,23 (1H, dd, J = 3,5, 2,6 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 3,5, 1,9 Hz), 4,83-4,76 (1H, m), 4,73-4,61 (2H, m), 4,11 (1H, d, J = 19,0 Hz), 4,00 (1H, d, J = 19,2 Hz), 3,64-3,50 (2H, m), 3,28-3,18 (1H, m), 2,35-2,26 (2H, m), 2,11-2,02 (1H, m), 1,93-1,83 (1H, m), 1,79-1,71 (2H, m).
32		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11,73 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,19-7,16 (1H, m), 6,64-6,60 (1H, m), 4,52-3,96 (4H, m), 4,14 (1H, d, J = 19,0 Hz), 4,00 (1H, d, J = 19,2 Hz), 3,61-3,54 (2H, m), 2,46-2,42 (1H, m), 2,11-2,01 (1H, m), 1,99-1,91 (1H, m), 1,87-1,76 (1H, m).

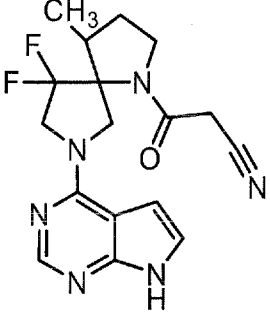
[Tabla 1-9]

33		Diastereómero del Compuesto 42 (Sustancia ópticamente activa)	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11,60 (1H, s a), 8,10 (1H, s), 7,13-7,11 (1H, m), 6,45-6,43 (1H, m), 4,44-4,31 (2H, m), 4,00 (2H, s), 3,68-3,59 (1H, m), 3,52-3,39 (2H, m), 2,87-2,80 (1H, m), 1,99-1,90 (1H, m), 1,83-1,73 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,0 Hz).
34		Diastereómero del Compuesto 13 (Sustancia ópticamente activa)	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11,59 (1H, s a), 8,08 (1H, s), 7,13-7,10 (1H, m), 6,57-6,52 (1H, m), 4,24-4,16 (1H, m), 4,08 (1H, d, J = 19,0 Hz), 4,00 (1H, d, J = 19,0 Hz), 3,79-3,67 (2H, m), 3,59-3,53 (1H, m), 3,52-3,44 (1H, m), 1,91-1,65 (6H, m), 1,23 (3H, d, J = 6,7 Hz).

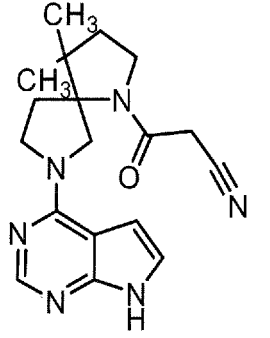
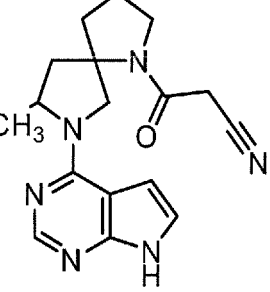
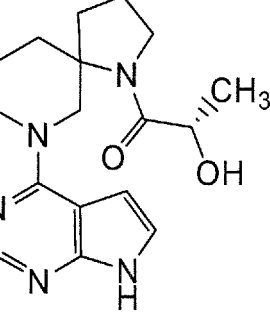
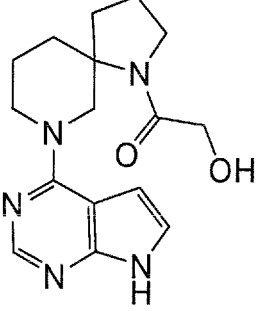
35		Diastereómero del Compuesto 36 (Sustancia ópticamente activa). La configuración del carbono α de carbonilo es S (derivada de reactivos). Polaridad más alta en TLC (cloroformo/metanol = 10/1) que el Compuesto 36.	RMN 1H (CDCl ₃) δ : 9,88 (1H, s a), 8,30 (1H, s), 7,09-7,05 (1H, m), 6,54-6,51 (1H, m), 4,79-4,72 (1H, m), 4,63 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,33 (1H, dt, J = 6,6, 6,6 Hz), 4,10 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,88 (1H, s a), 3,72-3,65 (1H, m), 3,46-3,38 (1H, m), 3,24-3,16 (1H, m), 3,14-3,06 (1H, m), 2,21-2,14 (1H, m), 2,03-1,52 (6H, m), 1,34 (3H, d, J = 6,5 Hz).
36		Diastereómero del Compuesto 35, Enantiómero del Compuesto 30. La configuración del carbono α de carbonilo es R (derivada de reactivos). Polaridad más baja en TLC (cloroformo/metanol = 10/1) que el Compuesto 35.	RMN 1H (CDCl ₃) δ : 10 (1H, s a), 8,30 (1H, s), 7,10-7,06 (1H, m), 6,54-6,50 (1H, m), 4,73-4,64 (2H, m), 4,27 (1H, dt, J = 6,5, 6,5 Hz), 4,07-4,01 (1H, m), 3,77 (1H, s a), 3,60-3,51 (2H, m), 3,30-3,21 (1H, m), 3,19-3,10 (1H, m), 2,12-2,04 (1H, m), 1,98-1,57 (6H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,5 Hz).

[Tabla 1-10]

37		Racemato del Compuesto 5	RMN 1H (DMSO-D ₆) δ : 11,73 (1H, s a), 8,15 (1H, s), 7,21 (1H, dd, J = 3,4, 2,6 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 3,6, 2,0 Hz), 5,14-5,07 (1H, m), 4,70-4,46 (3H, m), 3,83 (1H, d, J = 18,9 Hz), 3,77 (1H, d, J = 18,9 Hz), 3,62-3,56 (1H, m), 3,00-2,91 (1H, m), 2,40-2,29 (1H, m), 2,27-2,20 (1H, m), 1,99-1,91 (1H, m), 1,63-1,49 (1H, m).
38		Racemato	RMN 1H (DMSO-D ₆) δ : 11,56 (1H, s a), 8,06 (1H, s), 7,11-7,08 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J = 3,5, 1,9 Hz), 4,18-4,07 (2H, m), 3,97-3,85 (2H, m), 3,71 (2H, s), 3,65 (2H, s), 2,43-2,22 (2H, m), 1,24 (3H, s), 1,20 (3H, s).
39		Racemato	RMN 1H (CDCl ₃) δ : 10,34 (1H, s a), 8,29 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,52 (1H, d, J = 3,7 Hz), 4,76-4,68 (1H, m), 4,59 (1H, d, J = 13,0 Hz), 4,11 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,75-3,70 (2H, m), 3,66-3,60 (1H, m), 3,54-3,47 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,22-3,12 (2H, m), 2,64-2,51 (2H, m), 2,12-2,04 (1H, m), 1,96-1,61 (5H, m), 1,59-1,52 (1H, m).

40		Diastereómero individual (Sustancia ópticamente activa)	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11,73 (1H, s a), 8,14 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 3,5, 2,3 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 3,5, 1,6 Hz), 4,47-4,37 (1H, m), 4,30-4,24 (1H, m), 4,22-4,05 (2H, m), 4,12 (1H, d, J = 19,2 Hz), 4,04 (1H, d, J = 19,0 Hz), 3,65-3,60 (1H, m), 3,54-3,48 (1H, m), 2,70-2,64 (1H, m), 2,08-1,97 (1H, m), 1,71-1,63 (1H, m), 1,08 (3H, d, J = 7,0 Hz)..
----	---	---	---

[Tabla 1-11]

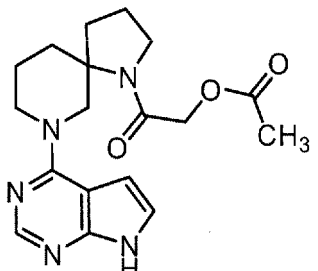
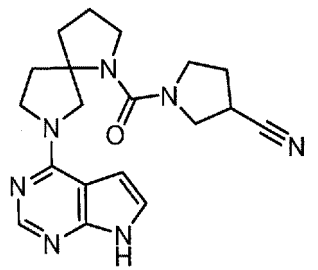
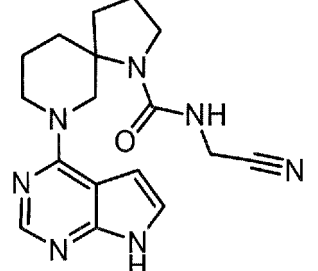
41		Racemato	1H RMN(DMSO-D6) δ :11,57 (1H, s a), 8,07 (1H, s), 7,09 (1H, dd, J = 3,5, 2,4 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 3,5, 2,0 Hz), 4,01-3,81 (4H, m), 3,96 (1H, d, J = 18,7 Hz), 3,90 (1H, d, J = 19,0 Hz), 3,48-3,42 (2H, m), 2,46-2,37 (1H, m), 2,16-2,06 (1H, m), 1,77-1,69 (2H, m), 1,03 (3H, s), 0,98 (3H, s).
42		Diastereómero del Compuesto 33 (Sustancia ópticamente activa)	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11,57 (1H, s a), 8,08 (1H, s), 7,11-7,09 (1H, m), 6,50 (1H, dd, J = 3,5, 1,6 Hz), 4,73-4,65 (1H, m), 4,29-4,23 (1H, m), 3,94 (2H, s), 3,72-3,66 (1H, m), 3,51-3,44 (1H, m), 3,43-3,36 (1H, m), 3,23-3,15 (1H, m), 2,28-2,21 (1H, m), 2,13-2,05 (1H, m), 1,94-1,86 (2H, m), 1,60-1,54 (1H, m), 1,31 (3H, d, J = 6,5 Hz).
43		Mezcla diastereomérica. La configuración de la posición α del carbonilo de la amida es S.	RMN 1H (CDCl3) δ: 10,97-10,54 (1H, m), 8,30 (1H, s), 7,11-7,08 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 3,2 Hz), 4,80-4,59 (2H, m), 4,36-4,24 (1H, m), 4,12-4,01 (1H, m), 3,89 (1H, s a), 3,71-3,65 (0,5H, m), 3,58-3,51 (1H, m), 3,45-3,37 (0,5H, m), 3,29-3,05 (2H, m), 2,21-2,14 (0,5H, m), 2,11-2,04 (0,5H, m), 2,02-1,70 (5H, m), 1,66-1,53 (1H, m), 1,39-1,32 (3H, m).
44		Racemato	RMN 1H (CDCl3) δ: 10,67-10,25 (1H, m), 8,30 (1H, s), 7,11-7,07 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 3,2 Hz), 4,78-4,71 (1H, m), 4,70-4,64 (1H, m), 4,09 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,04- 3,98 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,67 (1H, s a), 3,50-3,42 (1H, m), 3,41-3,32 (1H, m), 3,26-3,17 (1H, m), 3,17-3,08 (1H, m), 2,18-2,10 (1H, m), 2,04- 1,58 (6H, m).

[Tabla 1-12]

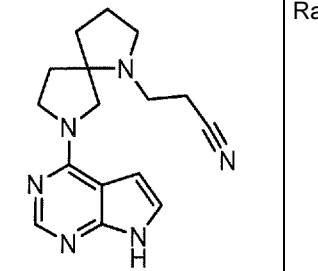
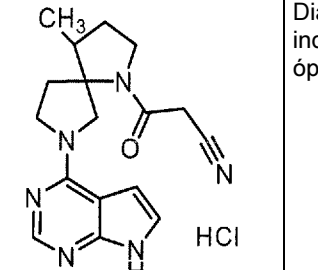
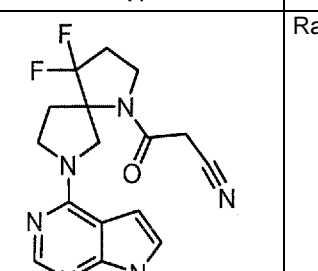
45		Mezcla diastereomérica. La configuración de la posición α del carbonilo de la amida es S (derivada de ácido (S)-(-)-2-metoxipropiónico).	RMN 1H (CDCl ₃) δ : 10,62 (1H, s a), 8,30 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,54-6,50 (1H, m), 4,75-4,57 (2H, m), 4,20-4,12 (1H, m), 4,05-3,99 (1H, m), 3,85-3,78 (0,5H, m), 3,67-3,62 (1H, m), 3,54-3,46 (0,5H, m), 3,37-3,35 (3H, m), 3,27-3,12 (2H, m), 2,13-2,04 (1H, m), 1,99-1,49 (6H, m), 1,41-1,36 (3H, m).
46		Mezcla diastereomérica. La configuración de la posición α del carbonilo de la amida es R (derivada de ácido (R)-(+)-2-metoxipropiónico).	RMN 1H (CDCl ₃) δ : 10,98 (1H, s a), 8,30 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,53-6,50 (1H, m), 4,74-4,58 (2H, m), 4,20-4,12 (1H, m), 4,05-3,99 (1H, m), 3,85-3,78 (0,5H, m), 3,68-3,62 (1H, m), 3,53-3,46 (0,5H, m), 3,37-3,35 (3H, m), 3,27-3,14 (2H, m), 2,13-2,04 (1H, m), 1,99-1,48 (6H, m), 1,40-1,36 (3H, m).
47		Mezcla diastereomérica. La configuración de la posición α del carbonilo de la amida es S (derivada de cloruro de (S)-(-)-2-acetoxipropionilo).	RMN 1H (DMSO-D ₆) δ : 11,67 (1H, s a), 8,11 (0,5H, s), 8,10 (0,5H, s), 7,18-7,16 (1H, m), 6,58 (0,5H, dd, J = 3,5, 1,8 Hz), 6,51 (0,5H, dd, J = 3,7, 1,8 Hz), 5,10-5,03 (1H, m), 4,70-4,60 (1H, m), 4,52-4,45 (1H, m), 3,88-3,79 (1H, m), 3,77-3,70 (0,5H, m), 3,61-3,51 (1H, m), 3,49-3,41 (0,5H, m), 3,01-2,82 (2H, m), 2,05 (1,5H, s), 2,04 (1,5H, s), 1,91-1,72 (4H, m), 1,66-1,56 (2H, m), 1,50-1,43 (1H, m), 1,35 (1,5H, d, J = 6,8 Hz), 1,31 (1,5H, d, J = 6,8 Hz).
48		Racemato	RMN 1H (DMSO-D ₆) δ : 11,67 (1H, s a), 8,08 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 3,5, 2,3 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 3,6, 1,7 Hz), 4,72-4,66 (1H, m), 4,48 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,94 (1H, d, J = 14, Hz), 3,89 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,53-3,46 (1H, m), 3,39-3,34 (1H, m), 3,30 (3H, s), 2,99-2,89 (2H, m), 1,85-1,66 (4H, m), 1,62-1,52 (2H, m), 1,51-1,45 (1H, m).

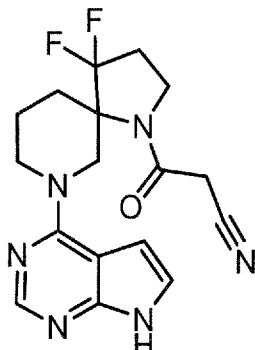
[Tabla 1-13]

49		Racemato	RMN 1H (DMSO-D ₆) δ : 11 (1H, s a), 8,08 (1H, s), 7,13 (1H, dd, J = 3,5, 2,6 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 3,6, 1,7 Hz), 5,97 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,72-4,64 (1H, m), 4,40 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,87 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,39-3,29 (1H, m), 3,28-3,21 (1H, m), 3,07-3,00 (2H, m), 2,96-2,84 (2H, m), 1,83-1,65 (4H, m), 1,62-1,47 (2H, m), 1,44-1,37 (1H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,1 Hz).
----	--	----------	--

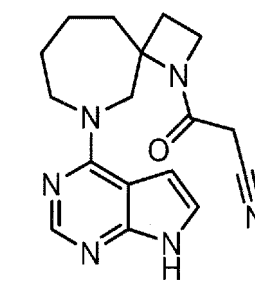
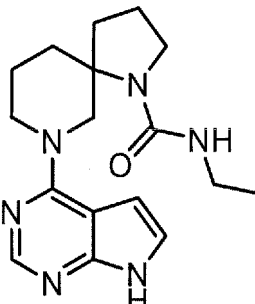
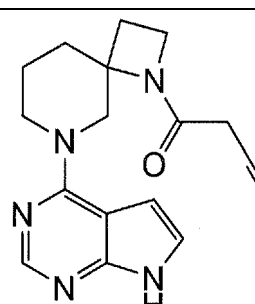
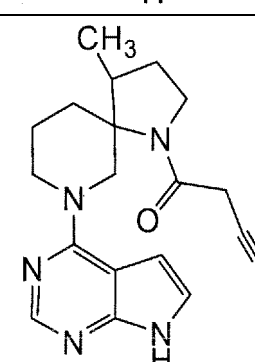
50		Racemato	RMN 1H (CDCl ₃) δ: 10,68 (1H, s a), 8,28 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,51 (1H, d, J = 3,7 Hz), 4,75-4,68 (1H, m), 4,67-4,61 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,60 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,06-4,01 (1H, m), 3,58-3,51 (1H, m), 3,49-3,42 (1H, m), 3,21-3,07 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,13-2,05 (1H, m), 2,03-1,81 (3H, m), 1,79-1,55 (3H, m).
51		Racemato	RMN 1H (CDCl ₃) δ: 9,34 (1H, s a), 8,28 (1H, s), 7,00-6,97 (1H, m), 6,58-6,54 (1H, m), 4,19-3,95 (2H, m), 3,84-3,45 (6H, m), 3,24-3,08 (2H, m), 2,28-2,14 (2H, m), 2,07-1,90 (5H, m), 1,85-1,61 (2H, m).
52		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11,68 (1H, s a), 8,10 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 3,5,2,6 Hz), 6,82 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 3,7, 1,9 Hz), 4,75-4,67 (1H, m), 4,51-4,45 (1H, m), 4,03 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,86-3,81 (1H, m), 3,44-3,37 (1H, m), 3,32-3,25 (1H, m), 2,97-2,85 (2H, m), 1,88-1,69 (4H, m), 1,66-1,52 (2H, m), 1,52-1,45 (1H, m).

[Tabla 1-14]

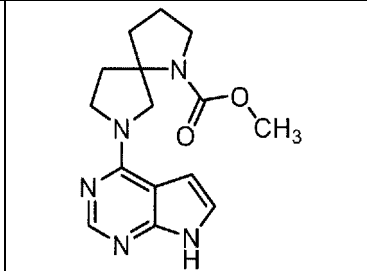
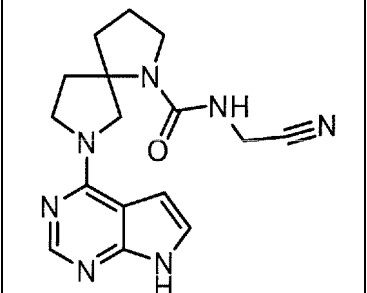
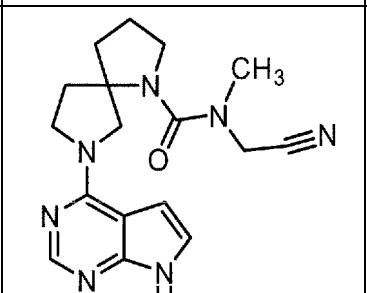
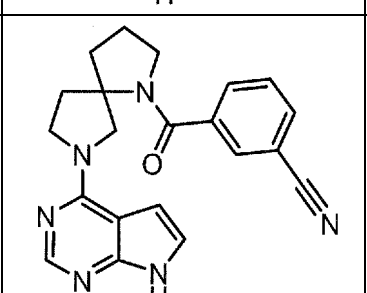
53		Racemato	RMN 1H (CDCl ₃) δ: 10,30-10,10 (1H, m), 8,33 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,60 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,10-4,03 (1H, m), 8,10 (1H, m), 3,87-3,62 (3H, m), 2,53 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,22-2,08 (1H, m), 1,99-1,85 (6H, m).
54		Diastereómero individual (Sustancia ópticamente activa)	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 12,75 (1H, s a), 8,32 (1H, s), 7,49-7,45 (1H, m), 6,98-6,93 (1H, m), 4,26-3,78 (5H, m), 3,97 (2H, s), 3,58-3,23 (2H, m), 2,83-2,73 (1H, m), 2,28-2,20 (1H, m), 2,17-1,96 (2H, m), 1,70-1,49 (1H, m), 1,02 (3H, d, J = 6,7 Hz).
55		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11,70 (1H, s a), 8,14 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J = 3,5, 2,3 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 3,5, 1,9 Hz), 4,22-4,01 (5H, m), 3,96-3,82 (1H, m), 3,72-3,60 (2H, m), 2,86-2,77 (1H, m), 2,72-2,51 (2H, m), 2,41-2,30 (1H, m).

56		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,67 (1H, s a), 8,11 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 3,5, 2,6 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 3,7, 1,9 Hz), 4,90-4,84 (1H, m), 4,63-4,56 (1H, m), 4,06 (1H, d, J = 19,0 Hz), 3,99 (1H, d, J = 19,0 Hz), 3,94-3,88 (1H, m), 3,67-3,60 (1H, m), 3,56-3,49 (1H, m), 3,16-3,08 (1H, m), 2,81-2,71 (1H, m), 2,48-2,37 (2H, m), 2,00-1,90 (2H, m), 1,85-1,72 (1H, m).
----	---	----------	--

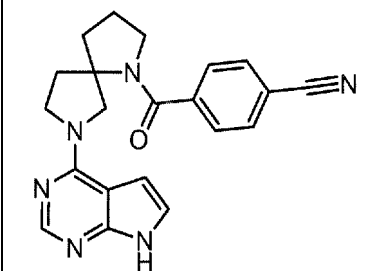
[Tabla 1-15]

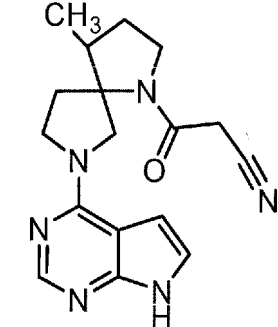
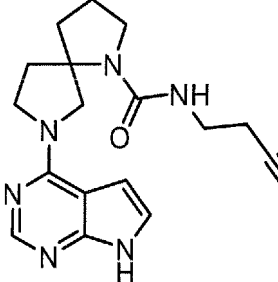
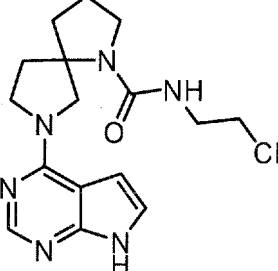
57		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,59 (1H, s a), 8,08 (1H, s), 7,13-7,10 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J = 3,2, 1,6 Hz), 4,33-4,28 (1H, m), 4,08 (2H, s), 3,97-3,54 (3H, m), 3,48-3,29 (2H, m), 2,61-2,53 (1H, m), 2,30-2,06 (1H, m), 1,82-1,47 (6H, m).
58		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,67 (1H, s a), 8,10 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 3,5, 2,6 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 3,6, 1,7 Hz), 6,46 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,74-4,67 (1H, m), 4,45 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,87 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,43-3,36 (1H, m), 3,30-3,24 (3H, m), 2,96-2,87 (2H, m), 2,66 (2H, t, J = 6,6 Hz), 1,87-1,68 (4H, m), 1,65-1,51 (2H, m), 1,49-1,42 (1H, m).
59		Racemato del Compuesto 3	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,71 (1H, s a), 8,13 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 3,5, 2,4 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 3,6, 1,9 Hz), 4,96 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,67-4,60 (1H, m), 4,11-4,04 (1H, m), 4,00-3,93 (1H, m), 3,70 (2H, s), 3,53 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,98-2,90 (1H, m), 2,39-2,31 (1H, m), 2,01-1,93 (3H, m), 1,83-1,75 (1H, m), 1,58-1,46 (1H, m).
60		Diastereómero individual (Sustancia ópticamente activa)	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,67 (1H, s a), 8,12 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 3,5, 2,6 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 3,7, 1,9 Hz), 4,60 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,38-4,30 (1H, m), 3,98 (1H, d, J = 18,8 Hz), 3,92 (1H, d, J = 19,0 Hz), 3,75 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,54-3,47 (1H, m), 3,46-3,35 (1H, m), 3,28-3,20 (1H, m), 2,54-2,46 (1H, m), 2,18-2,07 (2H, m), 2,01-1,92 (1H, m), 1,87-1,76 (1H, m), 1,66-1,58 (1H, m), 1,56-1,47 (1H, m), 0,82 (3H, d, J = 7,0 Hz).

[Tabla 1-16]

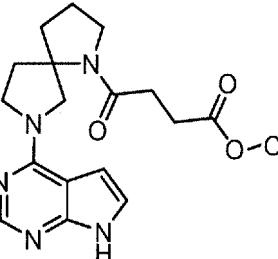
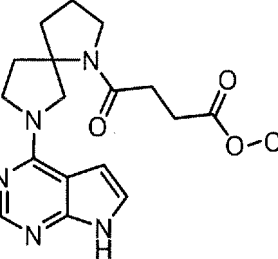
61		Racemato	RMN 1H (CDCl ₃) δ: 10,99-10,59 (1H, m), 8,31 (1H, s), 7,08-7,01 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,63-4,03 (2H, m), 3,84-3,44 (4H, m), 3,70 (3H, s), 3,31-3,12 (0,7H, m), 3,00-2,81 (0,3H, m), 2,16-1,71 (5H, m).
62		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 11,56 (1H, s a), 8,07 (1H, s), 7,09 (1H, dd, J = 3,2, 2, Hz), 6,92 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 3,2, 1,9 Hz), 4,37-4,12 (1H, m), 4,05-3,93 (1H, m), 4,02 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,79-3,49 (2H, m), 3,40-3,27 (2H, m), 3,07-2,94 (1H, m), 1,98-1,83 (4H, m), 1,76-1,67 (1H, m).
63		Racemato	RMN 1H (CDCl ₃) δ: 9,13 (1H, s a), 8,29 (1H, s), 7,00-6,97 (1H, m), 6,58-6,54 (1H, m), 4,18-4,09 (1H, m), 4,06-3,93 (2H, m), 3,88-3,72 (1H, m), 3,68-3,61 (1H, m), 3,59-3,53 (2H, m), 3,22-3,09 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,07-1,92 (5H, m), 1,87-1,69(1H, m).
64		Racemato	RMN 1H (CDCl ₃) δ: 9,33-9,10 (1H, m), 8,32 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,76-7,70 (2H, m), 7,58-7,52 (1H, m), 7,03-7,00 (1H, m), 6,61-6,57 (1H, m), 4,75-4,55 (1H, m), 4,27-4,18 (1H, m), 3,97-3,81 (1H, m), 3,79-3,72 (1H, m), 3,57-3,40 (3H, m), 2,23-2,15 (1H, m), 2,12-2,03 (1H, m), 1,98-1,85 (3H, m).

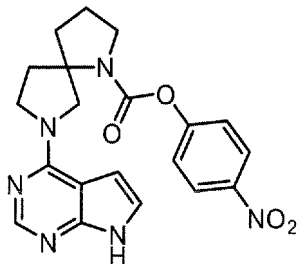
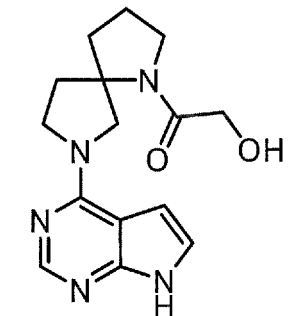
[Tabla 1-17]

65		Racemato	RMN 1H (CDC13) δ: 9,44 (1H, s a), 8,32 (1H, s), 7,73 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 3,6, 2,2 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 3,2, 1,9 Hz), 4,75-4,52 (1H, m), 4,29-4,17 (1H, m), 3,97-3,82 (1H, m), 3,78-3,73 (1H, m), 3,53-3,41 (3H, m), 2,22-2,15 (1H, m), 2,11-2,03 (1H, m), 1,97-1,87 (3H, m).
----	---	----------	---

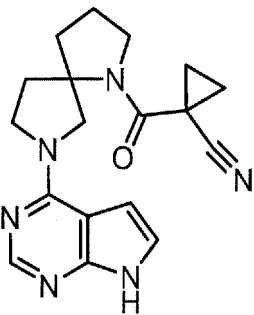
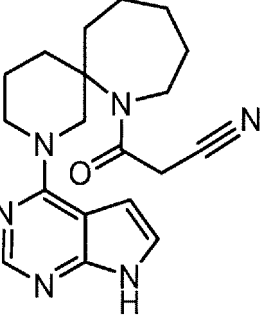
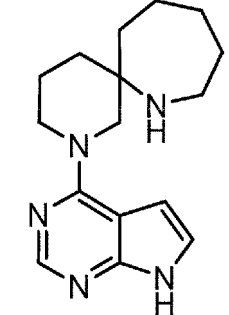
66		Diastereómero individual (Sustancia ópticamente activa)	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,60 (1H, s a), 8,08 (1H, s), 7,11 (1H, dd, J = 3,5, 2,6 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 3,5, 1,9 Hz), 3,99 (1H, d, J = 19,0 Hz), 3,98-3,78 (4H, m), 3,92 (1H, d, J = 19,2 Hz), 3,54-3,47 (1H, m), 3,44-3,38 (1H, m), 3,05-2,95 (1H, m), 2,21-2,11 (1H, m), 1,98-1,87 (2H, m), 1,63-1,52 (1H, m), 0,93 (3H, d, J = 6,7 Hz).
67		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,55 (1H, s a), 8,05 (1H, s), 7,08 (1H, dd, J = 3,2, 2,6 Hz), 6,58-6,51 (2H, m), 4,35-4,16 (1H, m), 4,00-3,92 (1H, m), 3,72-3,50 (2H, m), 3,39-3,27 (2H, m), 3,26-3,21 (2H, m), 3,08-2,95 (1H, m), 2,62 (2H, t, J = 6,6 Hz), 1,94-1,82 (4H, m), 1,71-1,63 (1H, m).
68		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,55 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,08 (1H, dd, J = 3,4, 2,4 Hz), 6,55-6,52 (1H, m), 6,10 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,37-4,15 (1H, m), 4,01-3,90 (1H, m), 3,69-3,55 (1H, m), 3,54-3,49 (1H, m), 3,37-3,28 (2H, m), 3,09-3,01 (1H, m), 2,99-2,93 (2H, m), 1,93-1,80 (4H, m), 1,68-1,62 (1H, m), 1,46-1,37 (2H, m), 0,83 (3H, t, J = 7,4 Hz).

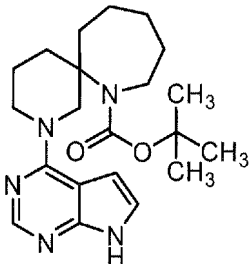
[Tabla 1-18]

69		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,58 (1H, s a), 8,06 (1H, s), 7,10-7,07 (1H, m), 6,55-6,49 (1H, m), 4,39-4,10 (1H, m), 4,04-3,92 (1H, m), 3,83-3,62 (1H, m), 3,62-3,49 (3H, m), 3,56 (3H, s), 3,07-2,91 (1H, m), 2,60-2,53 (2H, m), 2,51-2,45 (2H, m), 1,99-1,93 (2H, m), 1,91-1,82 (2H, m), 1,75-1,65 (1H, m).
70		Racemato	RMN 1H (CDCl ₃) δ : 10 (1H, s a), 8,29 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,52 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,64 (2H, s), 4,55-4,39 (1H, m), 4,18-4,07 (1H, m), 3,85-3,74 (1H, m), 3,72-3,64 (1H, m), 3,59-3,48 (2H, m), 3,37-3,26 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,14-1,91 (4H, m), 1,83-1,72 (1H, m).

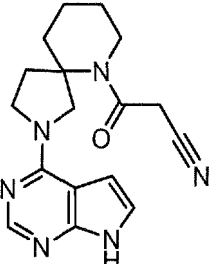
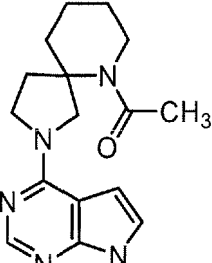
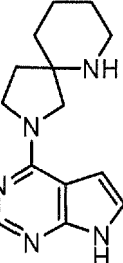
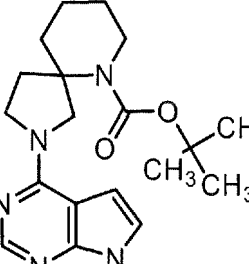
71		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,58 (1H, s a), 8,27 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,07 (1H, s), 7,46 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,12-7,09 (1H, m), 6,60-6,5 (1H, m), 4,29-4,15 (1H, m), 4,05-3,95 (1H, m), 3,78-3,65 (4H, m), 2,98-2,82 (1H, m), 2,15-2,03 (2H, m), 1,97-1,86 (3H, m).
72		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,57 (1H, s a), 8,07 (1H, s), 7,10-7,08 (1H, m), 6,56-6,52 (1H, m), 4,46 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,39-4,21 (1H, m), 4,06-3,96 (3H, m), 3,74-3,55 (2H, m), 3,45-3,39 (2H, m), 3,09-2,97 (1H, m), 1,97-1,92 (2H, m), 1,90-1,84 (2H, m), 1,78-1,71 (1H, m).

[Tabla 1-19]

73		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11 (1H, s a), 8,06 (1H, s), 7,10 (1H, dd, J = 3,4, 2,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 3,5, 2,1 Hz), 4,30-4,09 (1H, m), 4,04-3,94 (1H, m), 3,92-3,82 (2H, m), 3,77-3,52 (2H, m), 2,97-2,84 (1H, m), 2,07-1,92 (4H, m), 1,85-1,76 (1H, m), 1,63-1,49 (4H, m).
74		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 3,5, 2,6 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 3,6, 2,0 Hz), 4,53 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,38-4,29 (1H, m), 4,18 (1H, d, J = 13,0 Hz), 4,02 (2H, s), 3,35-3,31 (3H, m), 2,63-2,55 (1H, m), 1,88-1,77 (2H, m), 1,74-1,50 (6H, m), 1,47-1,34 (3H, m).
75		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,59 (1H, s a), 8,08 (1H, s), 7,13 (1H, dd, J = 3,5, 2,6 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 3,6, 1,7 Hz), 3,90-3,83 (1H, m), 3,70-3,62 (1H, m), 3,69 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,53 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,67-2,57 (1H, m), 2,54-2,45 (1H, m), 1,76-1,63 (2H, m), 1,60-1,36 (10H, m).

76		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,67 (1H, s a), 8,08 (1H, s), 7,18-7,14 (1H, m), 6,69-6,63 (1H, m), 4,53-4,45 (1H, m), 4,33-4,24 (1H, m), 4,14-4,07 (1H, m), 3,45-3,25 (3H, m), 2,52-2,39 (1H, m), 1,85-1,47 (11H, m), 1,40 (9H, s).
----	---	----------	---

[Tabla 1-20]

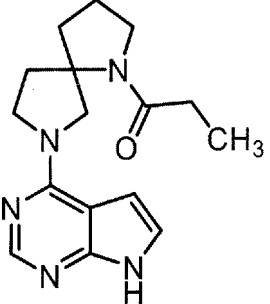
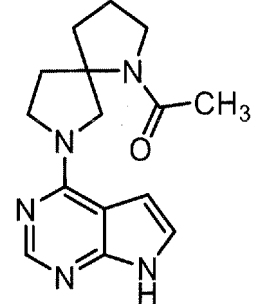
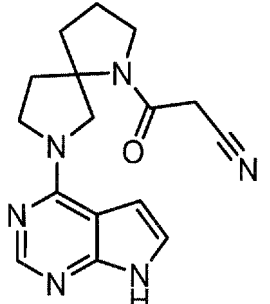
77		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,60 (1H, s a), 8,08 (1H, s), 7,13-7,10 (1H, m), 6,57-6,51 (1H, m), 4,32-4,26 (1H, m), 4,07 (2H, s), 4,00-3,50 (3H, m), 3,48-3,32 (2H, m), 2,60-2,52 (1H, m), 2,30-2,08 (1H, m), 1,82-1,44 (6H, m).
78		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,59 (1H, s a), 8,08 (1H, s), 7,13-7,11 (1H, m), 6,55-6,52 (1H, m), 4,39-4,33 (1H, m), 3,92-3,74 (2H, m), 3,64-3,51 (2H, m), 3,42-3,36 (1H, m), 2,65-2,56 (1H, m), 2,24-1,97 (1H, m), 2,06 (3H, s), 1,87-1,73 (1H, m), 1,71-1,56 (4H, m), 1,52-1,40 (1H, m).
79		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,53 (1H, s a), 8,05 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,55 (1H, t, J = 4,4 Hz), 3,91-3,67 (3H, m), 3,61-3,40 (1H, m), 2,76-2,62 (2H, m), 2,04-1,91 (2H, m), 1,88-1,79 (1H, m), 1,64-1,46 (4H, m), 1,45-1,37 (2H, m).
80		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,58 (1H, s a), 8,07 (1H, s), 7,12-7,10 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J = 3,2, 1,9 Hz), 4,31-4,21 (1H, m), 4,00-3,47 (4H, m), 3,33-3,22 (1H, m), 2,59-2,44 (1H, m), 2,24-2,04 (1H, m), 1,82-1,71 (1H, m), 1,69-1,56 (3H, m), 1,53-1,45 (1H, m), 1,45-1,36 (1H, m), 1,42 (9H, s).

[Tabla 1-21]

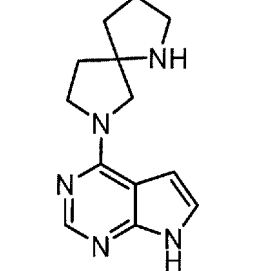
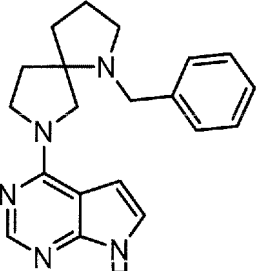
81		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 12,02 (1H, s a), 8,17 (1H, s), 7,27-7,23 (1H, m), 6,75-6,69 (1H, m), 4,57-4,35 (3H, m), 3,46-3,33 (3H, m), 2,78-2,68 (1H, m), 2,02 (3H, s), 1,87-1,78 (1H, m), 1,75-1,40 (8H, m).
82		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,68 (1H, s a), 8,10 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 3,5, 2,6 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 3,7, 1,9 Hz), 4,64-4,59 (1H, m), 4,51-4,44 (1H, m), 4,26-4,21 (1H, m), 4,07 (1H, d, J = 18,8 Hz), 4,01 (1H, d, J = 18,6 Hz), 3,31-3,13 (2H, m), 2,77-2,67 (1H, m), 1,86-1,37 (10H, m).
83		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,65 (1H, s a), 8,09 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 3,4, 2,5 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 3,6, 1,9 Hz), 4,73-4,65 (1H, m), 4,47 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,90 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,62-3,54 (1H, m), 3,48-3,41 (1H, m), 3,00-2,88 (2H, m), 1,97 (3H, s), 1,88-1,67 (4H, m), 1,65-1,53 (2H, m), 1,50-1,43 (1H, m).
84		Racemato del Compuesto 7	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,64 (1H, s a), 8,10 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 3,4, 2,6 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 3,6, 1,6 Hz), 4,73-4,66 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,93 (2H, s), 3,83 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,58-3,51 (1H, m), 3,46-3,39 (1H, m), 2,99-2,84 (2H, m), 1,90-1,70 (4H, m), 1,67-1,57 (2H, m), 1,56-1,49 (1H, m).

[Tabla 1-22]

85		Racemato	RMN 1H (CDCl3) δ : 9,05 (1H, s a), 8,27 (1H, s), 6,96 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,55 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,19-4,10 (1H, m), 3,90-3,75 (1H, m), 3,70-3,56 (3H, m), 3,39-3,28 (1H, m), 2,70-2,60 (1H, m), 2,12-2,03 (1H, m), 1,99-1,91 (4H, m), 1,79-1,69 (1H, m), 1,16-1,08 (6H, m).
----	--	----------	--

86		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,56 (1H, s a), 8,07 (1H, s), 7,10-7,07 (1H, m), 6,56-6,51 (1H, m), 4,36-4,22 (1H, m), 4,04-3,94 (1H, m), 3,72-3,59 (1H, m), 3,56-3,49 (3H, m), 3,11-2,97 (1H, m), 2,29 (2H, c, J = 7,5 Hz), 1,97-1,93 (2H, m), 1,90-1,82 (2H, m), 1,74-1,66 (1H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz).
87		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,58 (1H, s a), 8,07 (1H, s), 7,11-7,08 (1H, m), 6,57-6,52 (1H, m), 4,38-4,24 (1H, m), 4,03-3,94 (1H, m), 3,75-3,60 (1H, m), 3,59-3,48 (3H, m), 3,13-2,99 (1H, m), 1,99 (3H, s), 1,98-1,93 (2H, m), 1,90-1,82 (2H, m), 1,74-1,66 (1H, m).
88		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,59 (1H, s a), 8,08 (1H, s), 7,10 (1H, dd, J = 3,4, 2,4 Hz), 6,56-6,52 (1H, m), 4,36-4,17 (1H, m), 4,10-3,94 (1H, m), 3,99 (2H, s), 3,76-3,19 (4H, m), 3,05-2,92 (1H, m), 2,01-1,94 (2H, m), 1,93-1,83 (2H, m), 1,81-1,72 (1H, m).

[Tabla 1-23]

89		Racemato	RMN 1H (CDCl3) δ : 11,52 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,08 (1H, dd, J = 3,2, 1,9 Hz), 6,55 (1H, d, J = 2,3 Hz), 3,87-3,71 (2H, m), 3,67-3,53 (2H, m), 2,91-2,81 (2H, m), 2,31 (1H, s a), 1,99-1,84 (2H, m), 1,81-1,63 (4H, m).
90		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ : 11,56 (1H, s a), 8,07 (1H, s), 7,35-7,27 (4H, m), 7,22-7,18 (1H, m), 7,11-7,09 (1H, m), 6,62-6,58 (1H, m), 4,04-3,91 (1H, m), 3,80-3,56 (5H, m), 2,68-2,55 (2H, m), 2,29-2,19 (1H, m), 1,91-1,71 (5H, m).

[Tabla 2]

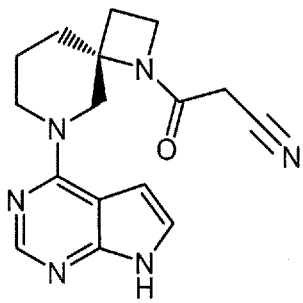
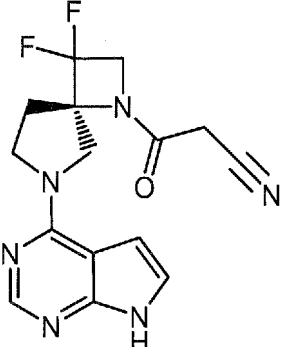
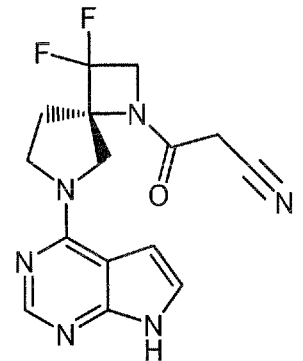
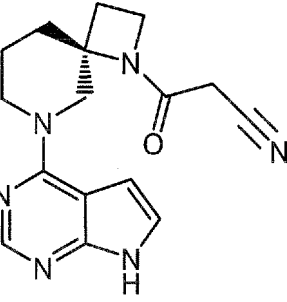
N.º	Fórmula Estructural	Comentarios	Datos de RMN
91		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 13,60 (1H, s a), 8,24 (1H, s), 8,17 (1H, s), 4,02-3,98 (1H, m), 3,93 (2H, s), 3,81-3,75 (1H, m), 3,51-3,38 (2H, m), 3,27-3,05 (2H, m), 2,94-2,84 (1H, m), 2,37-2,28 (1H, m), 1,85-1,69 (5H, m), 1,57-1,50 (1H, m).
92		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 13,32 (1H, s a), 8,18 (1H, s), 8,01 (1H, s), 4,66-4,62 (1H, m), 4,09-4,00 (2H, m), 3,99 (2H, s), 3,60-3,56 (1H, m), 3,53-3,42 (2H, m), 3,06-2,97 (1H, m), 2,03-1,81 (4H, m), 1,77-1,71 (1H, m).
93		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 13,32 (1H, s a), 8,13 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,02 (1H, s), 4,39 (1H, d, J = 10,9 Hz), 4,28 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,09 (2H, s), 4,08-4,01 (1H, m), 3,88-3,82 (1H, m), 3,50-3,43 (1H, m), 3,38-3,27 (1H, m), 2,61-2,54 (1H, m), 2,16-2,06 (1H, m), 1,84-1,45 (6H, m).

[Tabla 3]

N.º	Fórmula Estructural	Comentarios	Datos de RMN
94		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 13,02 (1H, s a), 8,17 (1H, s), 8,11 (1H, s), 5,72-4,95 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 19,2 Hz), 3,94 (1H, d, J = 19,0 Hz), 3,89-3,78 (1H, m), 3,60-3,52 (1H, m), 3,46-3,39 (1H, m), 2,97-2,73 (2H, m), 1,94-1,84 (2H, m), 1,82-1,49 (6H, m).
95		Racemato	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 12,92 (1H, s a), 8,17 (1H, s), 8,07 (1H, s), 4,95-4,78 (1H, m), 4,34-4,09 (1H, m), 4,06 (2H, s), 3,99-3,67 (1H, m), 3,60-3,50 (1H, m), 3,43-3,28 (2H, m), 2,58-2,41 (1H, m), 2,30-2,11 (1H, m), 1,81-1,48 (6H, m).

5 La siguiente Tabla 4 muestra estructuras químicas de compuestos de los que se han especificado las configuraciones absolutas entre los compuestos ópticamente activos anteriores.

[Tabla 4]

N.º	Fórmula Estructural	N.º	Fórmula Estructural
3		9	
4		25	

[Ensayo 1]

- 5 Los efectos inhibitorios de la actividad de JAK3 de los compuestos de ensayo se evaluaron mediante las siguientes reacciones quinasas.

En las reacciones quinasas, se utilizaron proteínas de fusión (dominio quinasa de hJAK3 (aa781-extremo) fusionado a una etiqueta de 6His) que se coexpresaron en células Sf21 y se purificaron mediante agarosa Ni²⁺/NTA. Las reacciones quinasas se iniciaron por la adición de las siguientes soluciones de (a) a (c), a placas blancas de media área de 96 pocillos (placas, Corning Incorporated 3642).

- 10 (a) Sustrato de TK-biotina (cisbio) 5 µmol/l diluido mediante tampón quinasa (ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinaetanosulfónico (pH 7,0) 50 mmol/l), azida de sodio al 0,02 %, vanadato de sodio 0,1 mmol/l, cloruro de magnesio 5 mmol/l, ditiotreitól 1 mmol/l, seroalbúmina bovina al 0,01 %, ATP 25 µmol/l, solución de tampón Enzimático de Complemento (cisbio) 250 nmol/l: 10 µl/pocillo

(b) Solución de artículo de ensayo preparada utilizando tampón quinasa que contenía dimetilsulfóxido al 5 %: 10 µl/pocillo

(c) Enzima hJAK3 33 ng/ml diluida mediante tampón quinasa: 30 µl/pocillo.

20

Se dispuso como un pocillo para el blanco un pocillo en el cual no se añadió ATP.

Las placas se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos a partir de las reacciones iniciales.

- 25 Se añadieron a las placas 50 µl/pocillo de un tampón para la detección que contenía anticuerpo para TK-Criptato (5 ensayos/50 µl) y reactivo de adición de estreptavidina-XL665 (62,5 nmol/l (ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinaetanosulfónico 50 mmol/l (pH 7,0), EDTA 20 mM, fluoruro de potasio 800 mmol/l, seroalbúmina bovina al 0,1 %).

- 30 Una hora después de la adición del tampón para la detección, se midieron las cuentas de fluorescencia de cada pocillo mediante un lector de microplacas de fluorescencia. En concreto, se midieron las cuentas de fluorescencia en 620 nm excitada en 337 nm y las cuentas de fluorescencia en 665 nm excitada por fluorescencia en 620 nm.

- 35 La proporción de cada pocillo se calculó a partir de las cuentas de fluorescencia medidas (cuentas de fluorescencia en 665 nm/cuentas de fluorescencia en 620 nm x 10000).

Los datos se obtuvieron restando la proporción promedio de un pocillo para el blanco de la proporción de cada pocillo. Los valores de CI₅₀ de los artículos de ensayo se calcularon a partir del % de los valores de control de 2 dosis antes,

así como después del 50 % en el 100 % como % de un valor de control de disolvente. También se calculó la inhibición % de ya sea 0,1 µmol/l o 1 µmol/l (100- % de los valores de control).

[Ensayo 2]

5 Los efectos inhibidores de la actividad de JAK2 de los compuestos de ensayo se evaluaron mediante las siguientes reacciones quinasa.

10 En las reacciones quinasa, se utilizaron proteínas fusionadas (dominio quinasa de hJAK3 (aa808-extremo) fusionado a una etiqueta de 6His) que se coexpresaron en células Sf21 y se purificaron mediante agarosa Ni²⁺/NTA. Las reacciones quinasa se iniciaron por la adición de las siguientes soluciones de (a) a (c), a placas blancas de media área de 96 pocillos (placas, Coming Incorporated 3642).

15 (a) Sustrato de TK-biotina (cisbio) 5 µmol/l diluido mediante tampón quinasa (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico (pH 7,0) 50 mmol/l), azida de sodio al 0,02 %, vanadato de sodio 0,1 mmol/l, cloruro de magnesio 5 mmol/l, ditiotreitól 1 mmol/l, seroalbúmina bovina al 0,01 %), ATP 100 µmol/l, solución de tampón Enzimático de Complemento (cisbio) 250 nmol/l: 10 µl/pocillo

(b) Solución de artículo de ensayo preparada utilizando tampón quinasa que contiene dimetilsulfóxido al 5%: 10 µl/pocillo

20 (c) Enzima hJAK2 7 ng/ml diluida mediante tampón quinasa: 30 µl/pocillo.

Se dispuso un pocillo en el cual no se añadió ATP como un pocillo para el blanco.

Las placas se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos a partir de las reacciones iniciales.

25 Se añadieron a las placas 50 µl/pocillo de un tampón para la detección que contenía anticuerpo para TK-Criptato (5 ensayos/50 µl) y reactivo de adición de estreptavidina-XL665 (62,5 nmol/l) (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico (pH 7,0) 50 mmol/l, EDTA 20 mM, fluoruro de potasio 800 mmol/l, seroalbúmina bovina al 0,1 %).

30 Una hora después de la adición del tampón para la detección, se midieron las cuentas de fluorescencia de cada pocillo mediante un lector de microplacas de fluorescencia. En concreto, se midieron las cuentas de fluorescencia en 620 nm excitada en 337 nm y las cuentas de fluorescencia en 665 nm excitada mediante fluorescencia en 620 nm.

35 La proporción de cada pocillo se calculó a partir de las cuentas de fluorescencia medidas (cuentas de fluorescencia en 665 nm/cuentas de fluorescencia en 620 nm x 10000).

40 Los datos se obtuvieron restando la proporción promedio de un pocillo para el blanco de la proporción de cada pocillo. Los valores de CI50 de los artículos de ensayo se calcularon a partir del % de los valores de control de 2 dosis antes, así como después del 50 % en el 100 % como el % de un valor de control de un control de disolvente.

Las siguientes Tablas 5 a 7 muestran los datos de inhibición de la actividad de JAK3 o los datos de inhibición % de los Compuestos 1 a 95.

45

[Tabla 5-1]

N.º de Compuesto	CI50 de JAK3 (µM)	Inhibición %
1	0,0034	
2	0,0047	
3	0,010	
4	0,0051	
5	0,0040	
6	0,0071	
7	0,0058	
8	0,73	
9		24 (0,1 µM)
10		28 (0,1 µM)
11		38 (0,1 µM)
12		46 (0,1 µM)
13		26 (1 µM)

ES 2 616 705 T3

14	0,041	
15	0,0071	
16	0,058	
17	0,087	
18	0,41	
19	0,40	
20	0,10	

[Tabla 5-2]

21	0,021	
22		30 (1 uM)
23	0,014	
24	0,13	
25	0,23	
26	0,012	
27	0,088	
28	0,13	
29	0,047	
30	0,58	
31	0,046	
32	0,49	
33	0,48	
34	0,036	
35	0,53	
36	0,15	
37	0,0033	
38	0,15	
39	0,12	
40	0,14	
41	0,090	

[Tabla 5-3]

42	0,10	
43	0,040	
44	0,067	
45	0,27	
46	0,27	
47	0,11	
48	0,17	
49	0,092	
50	0,23	
51		41 (1 uM)
52	0,010	
53	0,056	
54	0,0059	
55	0,0066	
56	0,0068	

57	0,037	
58	0,031	
59	0,038	
60	0,014	
61	0,65	
62	0,13	

[Tabla 5-4]

63	0,24	
64	0,18	
65	0,19	
66	0,011	
67	0,24	
68	0,28	
69	0,32	
70	0,30	
71	0,25	
72	0,15	
73	0,073	
74	0,18	
75		1 (1 uM)
76	0,76	
77	0,048	
78	0,15	
79		38 (1uM)
80	0,10	
81	0,46	
82	0,013	
83	0,25	

[Tabla 5-5]

84	0,014	
85	0,57	
86	0,45	
87		39 (1uM)
88	0,032	
89	8,6	
90	0,55	

[Tabla 6]

N.º de Compuesto	CI50 de JAK3 (uM)	Inhibición %
91		42 (1 uM)
92	0,33	
93	0,11	

[Tabla 7]

N.º de Compuesto	CI50 de JAK3 (uM)	Inhibición %
94	0,35	

95	0,078	
----	-------	--

La siguiente Tabla 8 muestra los datos de inhibición de la actividad de JAK2 o los datos de inhibición % de los Compuestos 1 a 7.

5

[Tabla 8]

N.º de Compuesto	CI50 de JAK2 (uM)	Inhibición %
1	0,0010	
2	0,0017	
3	0,0022	
4	0,0017	
5	0,0019	
6	0,0021	
7	0,0047	

[Formulaciones]

10 Los ejemplos de formulación de la presente invención incluyen las siguientes formulaciones. Sin embargo, no se pretende que la presente invención se limite a ellas.

Formulación 1 (Preparación de Cápsula)

1) Compuesto 1	30 mg
2) Celulosa microcristalina	10 mg
3) Lactosa	19 mg
4) Estearato de magnesio	1 mg
<u>1), 2), 3) y 4) se mezclan para rellenar una cápsula de gelatina</u>	

Formulación 2 (Preparación de Comprimido)

1) Compuesto 1	10 g
2) Lactosa	50 g
3) Almidón de maíz	15 g
4) Carmelosa de calcio	44 g
5) Estearato de magnesio	1 g

15

La cantidad completa de 1), 2) y 3) y 30 g de 4) se combinan con agua, se secan al vacío y después se granula. Los gránulos resultantes se mezclan con 14 g de 4) y 1 g de 5) y se comprimen mediante una máquina de comprimidos. A continuación, se obtienen 1000 comprimidos en los que está contenido el Compuesto 1 (10 mg) en cada comprimido.

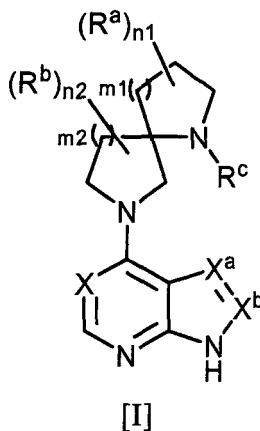
20 **Aplicabilidad industrial**

La presente invención es útil para el tratamiento o la prevención de:

- 25 (a) rechazo del trasplante de órganos, reacción del injerto frente al hospedador tras el trasplante;
 (b) enfermedades autoinmunitarias incluyendo artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, miastenia gravis, enfermedad de Castleman, artritis idiopática juvenil, ojo seco; y
 30 (c) enfermedades alérgicas incluyendo asma, dermatitis atópica, rinitis, etc. La presente invención también es útil para el tratamiento o la prevención de enfermedades mieloproliferativas crónicas incluyendo policitemia vera, mielofibrosis primaria, trombocitemia esencial, etc.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula general [I]:



5 en la que R^a es igual o diferente y cada uno es:

- (1) alquilo C_{1-6} o
 (2) un átomo de halógeno,
 10 n_1 es un número entero seleccionado de 0 a 4,
 R^b es igual o diferente y cada uno es:

- (1) alquilo C_{1-6} o
 (2) un átomo de halógeno,
 15 n_2 es un número entero seleccionado de 0 a 4,
 m_1 es un número entero seleccionado de 0 a 3,
 m_2 es un número entero seleccionado de 1 a 4,
 $X^a=X^b$ es:

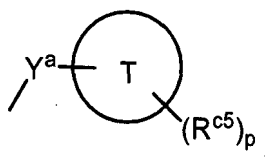
- (1) $CH=CH$,
 (2) $N=CH$ o
 (3) $CH=N$,
 X es:

- (1) un átomo de nitrógeno o
 (2) $C-R^d$ en el que R^d es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
 25 R^c es un grupo seleccionado entre los siguientes (1) a (6):

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes
 seleccionados entre el siguiente Grupo A,
 (3) $-C(=O)-R^{c1}$,
 (4) $-C(=O)-O-R^{c2}$,
 (5) $-C(=O)-NR^{c3}R^{c4}$
 35 en el que R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} y R^{c4} son iguales o diferentes y cada uno es:

- (i) un átomo de hidrógeno o
 (ii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes
 seleccionados entre el siguiente Grupo A o

(6) un grupo de fórmula:



en la que Y^a es un grupo seleccionado entre los siguientes (i) a (iii):

- (i) alquilenos C_{1-6} ,
 (ii) $-C(=O)-$ o

(iii) -C(=O)-O-,

el Anillo T es:

- 5 (i) arilo C₆₋₁₀,
 (ii) cicloalquilo C₃₋₁₀ o
 (iii) monoheterociclilo saturado en donde el monoheterociclilo saturado comprende de 1 a 4
 10 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo
 de azufre, así como átomos de carbono y el número de átomos constituyentes en el anillo es
 de 3 a 7,

R^{c5} es igual o diferente y cada uno es:

- 15 (i) ciano o
 (ii) nitro,
 p es un número entero seleccionado de 0 a 4,
 el Grupo A es el grupo que consiste en:
- 20 (a) hidroxilo,
 (b) alcoxi C₁₋₆,
 (c) ciano,
 (d) alcoxycarbonilo C₁₋₆,
 (e) alquilcarboniloxi C₁₋₆ y
 25 (f) alqueniloxi C₂₋₆ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del
 mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, en la fórmula general [I], n1 es un número entero
 seleccionado de 0 a 2,

n2 es un número entero seleccionado de 0 a 2,

30 m1 es un número entero seleccionado de 0 a 3,

m2 es un número entero seleccionado de 1 a 3,

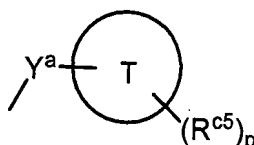
X es:

- 35 (1) un átomo de nitrógeno o
 (2) C-R^d donde R^d es un átomo de halógeno,
 R^c es un grupo seleccionado entre los siguientes (1) a (6):

- 40 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el siguiente Grupo A,
 (3) -C(=O)-R^{c1},
 (4) -C(=O)-O-R^{c2},
 (5) -C(=O)-NR^{c3}R^{c4}
 en el que R^{c1} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el siguiente Grupo
 A,
 45 R^{c2} es alquilo C₁₋₆,
 R^{c3} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el siguiente Grupo A,
 R^d es

- 50 (i) un átomo de hidrógeno o
 (ii) alquilo C₁₋₆ o

(6) un grupo de fórmula:



55 en la que Y^a es un grupo seleccionado entre los siguientes (i) a (iii):

- (i) alquileno C₁₋₆,
 (ii) -C(=O)- o
 60 (iii) -C(=O)-O-,

el Anillo T es:

- (i) fenilo,
- (ii) cicloalquilo C₃₋₆ o
- (iii) pirrolidinilo,

5 R^{c5} es

- (i) ciano o
 - (ii) nitro,
- p es un número entero seleccionado de 0 o 1,
el Grupo A es el grupo que consiste en:

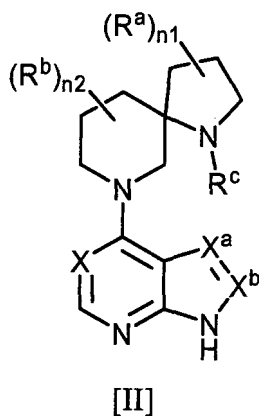
10

- (a) hidroxilo,
- (b) alcoxi C₁₋₆,
- (c) ciano,
- (d) alcóxicarbonilo C₁₋₆,
- (e) alquilcarbonilo C₁₋₆ y
- (f) alquenilo C₂₋₆ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

15

20 3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que m1 es un número entero de 0 o 1 y m2 es un número entero de 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

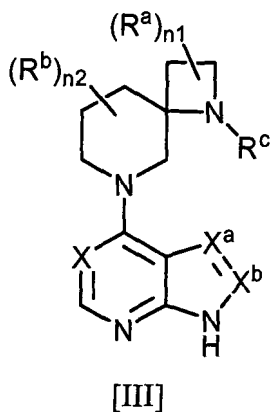
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que una combinación de (m1,m2) es (1,2), que es un compuesto de la fórmula general [II]:



25

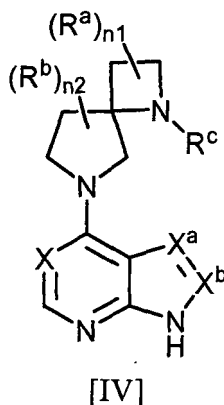
en la que cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

30 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que una combinación de (m1,m2) es (0,2), que es un compuesto de la fórmula general [III]:



35 en la que cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que una combinación de (m1,m2) es (0,1), que es un compuesto de la fórmula general [IV]:



5 en la que cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que una combinación de (m1,m2) se selecciona entre (0,3), (2,1), (2,2) o (3,2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

10 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que $X^a=X^b$ es $\text{CH}=\text{CH}$ y X es un átomo de nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que una combinación de (n1,n2) es (0,0) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

15 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que una combinación de (n1,n2) es (1,0) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

20 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que una combinación de (n1,n2) es (0,1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que una combinación de (n1,n2) es (2,0) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

25 13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que una combinación de (n1,n2) es (0,2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 o 12, en el que R^a es metilo o un átomo de flúor o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

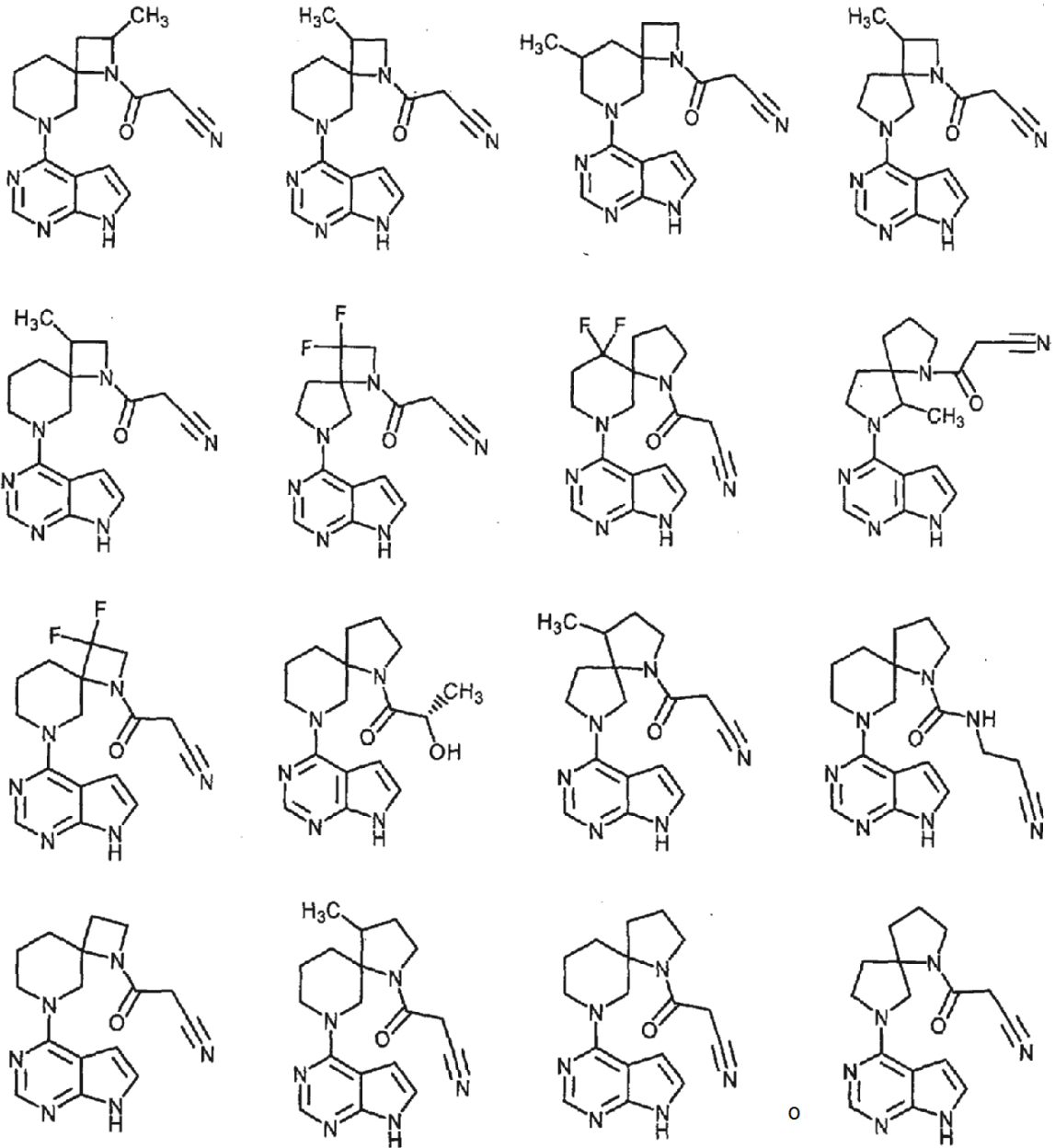
30 15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R^c es $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{c1}$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

35 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que R^{c1} es alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo o ciano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R^c es $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{c3}\text{R}^{c4}$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

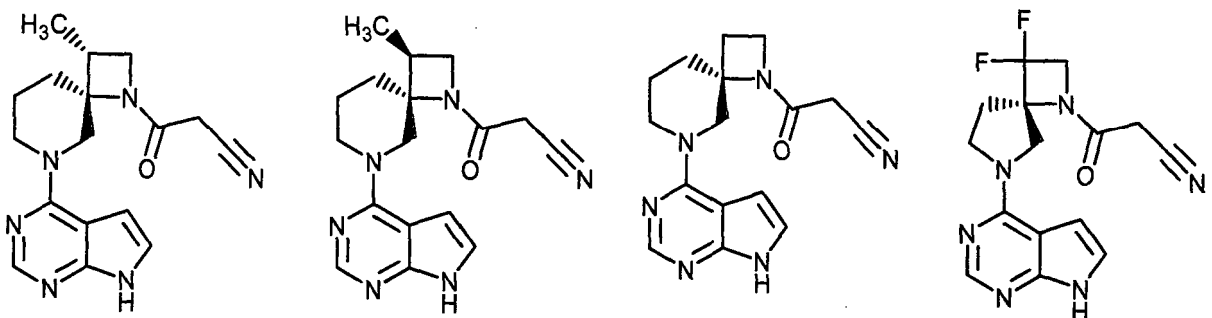
40 18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que R^{c3} es alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo ciano y R^{c4} es hidrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

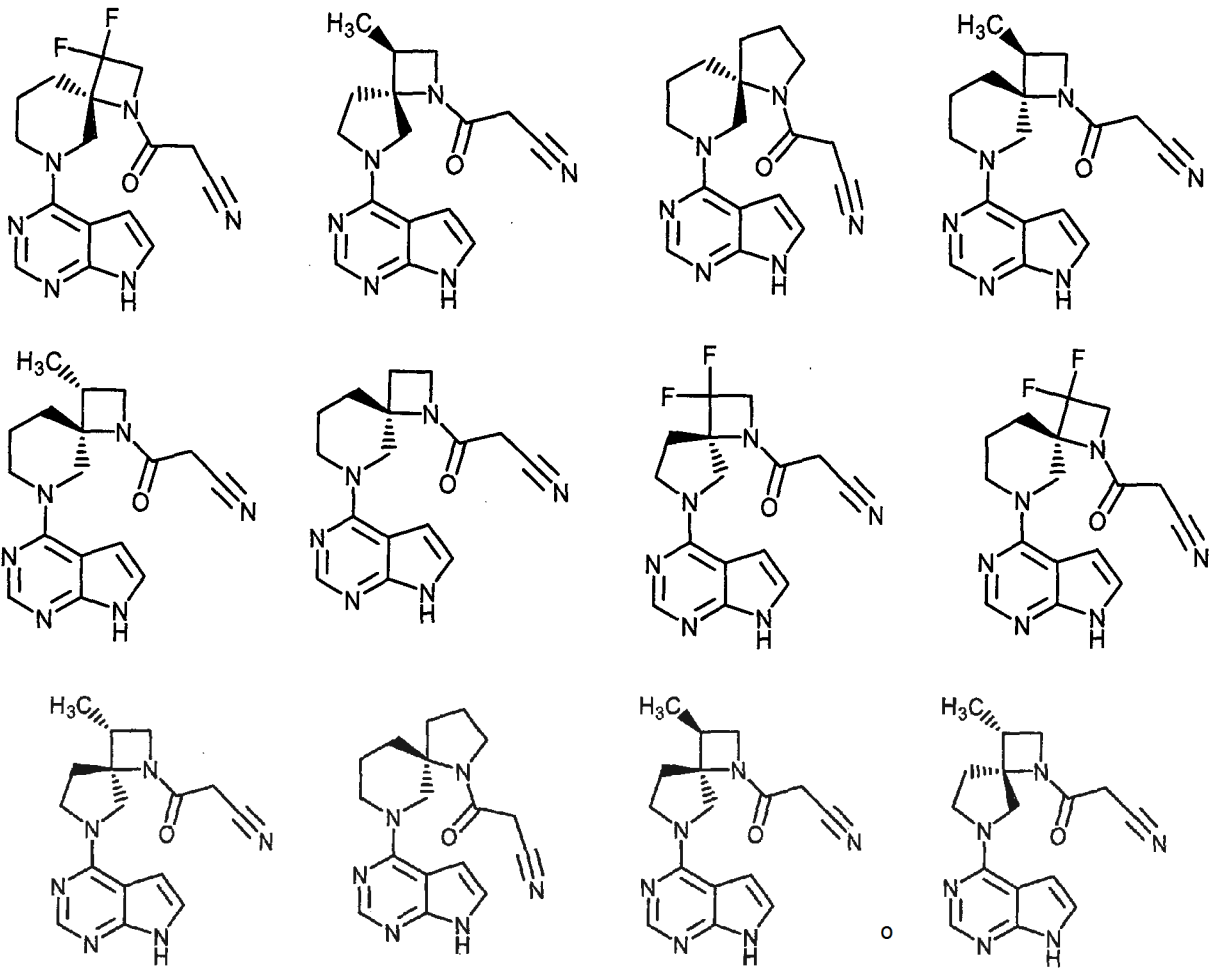
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre las siguientes fórmulas químicas estructurales:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

5 20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre las siguientes fórmulas químicas estructurales:

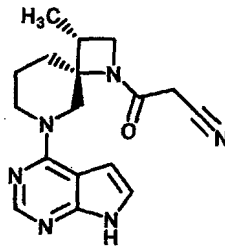




5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

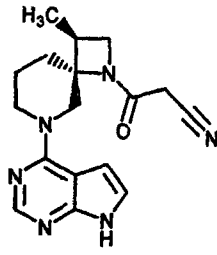
10 21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

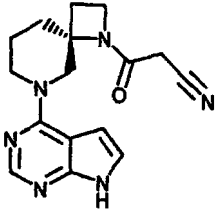
15

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es



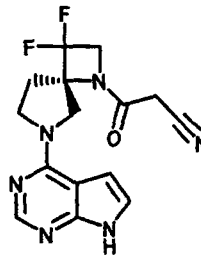
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

5 23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es



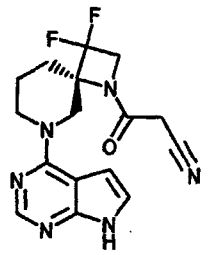
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

10 24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es



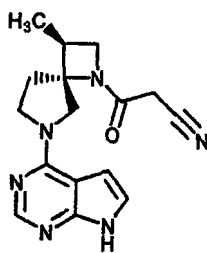
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

15 25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

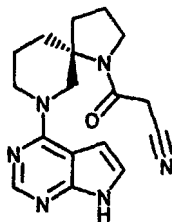
20 26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

10 28. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

29. Un inhibidor de Janus quinasa, que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

15

30. El inhibidor de Janus quinasa según la reivindicación 29, en el que la Janus quinasa es Janus quinasa 3.

31. El inhibidor de Janus quinasa según la reivindicación 29, en el que la Janus quinasa es Janus quinasa 2.

20 32. Un agente terapéutico o preventivo para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en rechazo del trasplante de órganos, reacción del injerto contra el hospedador tras el trasplante, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad alérgica y enfermedad mieloproliferativa crónica, que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

25

33. Un agente terapéutico o preventivo para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

30 34. Un agente terapéutico o preventivo para su uso en el tratamiento de la psoriasis, que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

35 35. Un agente terapéutico o preventivo para su uso en el tratamiento del ojo seco, que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

40 36. Un agente terapéutico o preventivo para su uso en el tratamiento de la dermatitis atópica, que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

37. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para su uso en la inhibición de Janus quinasa.

45 38. El compuesto para su uso según la reivindicación 37, en el que la Janus quinasa es Janus quinasa 3.

39. El compuesto para su uso según la reivindicación 37, en el que la Janus quinasa es Janus quinasa 2.

- 5 40. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en rechazo del trasplante de órganos, reacción del injerto contra el hospedador tras el trasplante, enfermedad autoinmunitaria, enfermedades alérgicas y enfermedad mieloproliferativa crónica.
- 10 41. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de la artritis reumatoide.
42. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de la psoriasis.
- 15 43. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención del ojo seco.
44. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de la dermatitis atópica.
- 20 45. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de un inhibidor de Janus quinasa.
46. El uso según la reivindicación 45, en el que la Janus quinasa es Janus quinasa 3.
47. El uso según la reivindicación 45, en el que la Janus quinasa es Janus quinasa 2.
- 25 48. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en rechazo del trasplante de órganos, reacción del injerto contra el hospedador tras el trasplante, enfermedad autoinmunitaria, enfermedades alérgicas y enfermedad mieloproliferativa crónica.
- 30 49. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la artritis reumatoide.
- 35 50. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la psoriasis.
- 40 51. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del ojo seco.
52. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la dermatitis atópica.