

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 965**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 473/00** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61P 37/06** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2013 PCT/JP2013/061348**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13157562**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2013 E 13777902 (1)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2840083**

54 Título: **Compuesto heterocíclico aromático bicíclico nitrogenado**

30 Prioridad:

**17.04.2012 JP 2012094278**  
**14.03.2013 JP 2013051487**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.12.2017**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)**  
**5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome**  
**Chuo-kuTokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**NAKAJIMA, YUTAKA;**  
**IMADA, SUNAO;**  
**TAKASUNA, YUJI;**  
**AOYAMA, NAOHIRO;**  
**NIGAWARA, TAKAHIRO;**  
**SHIRAKAMI, SHOHEI;**  
**SHIRAI, FUMIYUKI;**  
**SATO, JUNJI;**  
**NAKANISHI, KEITA y**  
**KUBO, KAORI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 644 965 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 heterocíclico aromático bicíclico nitrogenado

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, por ejemplo, un compuesto heterocíclico aromático bicíclico que contiene nitrógeno útil como principio activo de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, rechazo de injerto de un órgano, médula ósea o tejido óseo, o lupus eritematoso sistémico (LES).

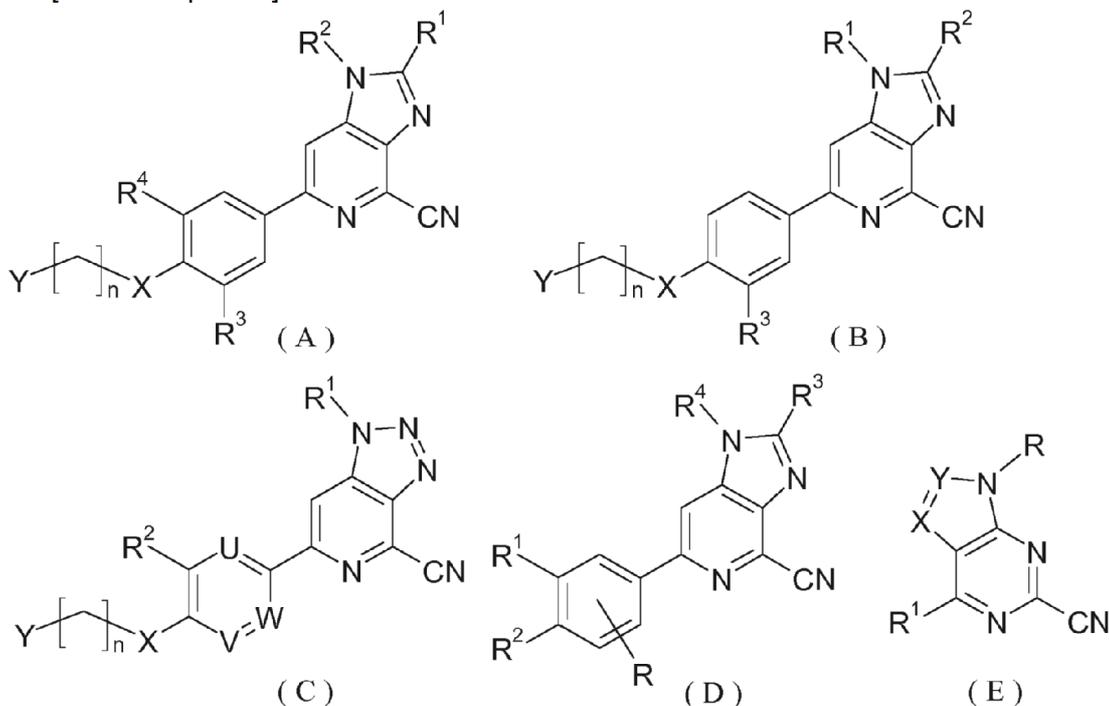
## Técnica anterior

La catepsina S es, principalmente, una cisteína proteasa lisosómica que se expresa en las células presentadoras de antígeno, tales como células dendríticas, macrófagos y células B, y desempeña un papel en la degradación de una cadena invariable unida cuando se han generado moléculas del gen del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (clase MHC II). Las moléculas del MHC de clase II están unidas a un péptido propio o un péptido no propio extraído del exterior de una célula y mediante la presentación del péptido no propio o del péptido propio patógeno a células T positivas para CD4, se induce la secreción de diversas citocinas. Se confirma que al inhibir la catepsina S o producir deficiencia de catepsina S, se inhibe la carga de péptido antigénico a moléculas de MHC de clase II y se suprime la presentación de antígeno a células T positivas para CD4 y, mediante estas, disminuye una respuesta inmunitaria con respecto a un antígeno extraño (Nakagawa et al, Immunity, 1999, Volumen 10, n.º 2, págs. 207-217).

En este sentido, un inhibidor de la catepsina S puede ser útil como agente para prevenir y/o tratar la inflamación y la enfermedad inmune tales como la artritis reumatoide, esclerosis múltiple, LES, psoriasis y enfermedad de Crohn, y como agente para prevenir y/o tratar el rechazo del injerto.

Se ha informado que los compuestos representados por las siguientes fórmulas (A) (Documentos de Patente 1 y 2), (B) (Documento de patente 3), (C) (Documento de patente 4) y (D) (Documento de patente 5) exhiben inhibición de catepsina S y son útiles como agente para tratar inflamaciones, tales como trastornos inmunitarios reumáticos y similares. Se ha informado de que el compuesto representado por la siguiente fórmula (E) presenta inhibición de catepsina S y es útil como agente para tratar inflamaciones tales como trastornos inmunitarios reumáticos y similares (Documento de Patente 6).

[Producto quím. 1]



35

(Consulte esta publicación para los símbolos de las fórmulas (A) a (D). En la fórmula (E), R es arilo o heteroarilo que puede sustituirse con un halógeno o similar, H, alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, Y es N, CH o similar, R<sup>1</sup> es Y(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>,

Y en  $Y(CH_2)_pR^7$  es O o  $NR^8$ , y  $R^7$  es un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros.)

**Técnica relacionada**

5 Documentos de Patente y no de Patente

- [Documento de Patente 1] Folleto de Publicación Internacional n.º 2009/010491
- [Documento de Patente 2] Folleto de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2009/0099172
- [Documento de Patente 3] Folleto de Publicación Internacional n.º 2010/081859
- 10 [Documento de Patente 4] Folleto de Publicación Internacional n.º 2011/086125
- [Documento de Patente 5] Folleto de Publicación Internacional n.º 2007/080191
- [Documento de Patente 6] Folleto de Publicación Internacional n.º 2004/000843
- [Documento de Patente 7] Folleto de Publicación Japonesa n.º 2004-517874, que describe derivados de purina como antagonistas del receptor purinérgico
- 15 [Documento de Patente 8] Folleto de Publicación EP n.º 1757584, que describe amidas sustituidas heterocíclicas, su producción y su uso.
- [Documento no de Patente 1] Cai y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 20, n.º 15, 2010, páginas 4447-4450, XP028851642, describe derivados de 2-fenil-9H-purin-6-carbonitrilo como inhibidores selectivos de la catepsina S.

20

**Divulgación de la invención**

**Problemas que deben resolverse con la invención**

25 Se proporciona una composición farmacéutica, por ejemplo, un compuesto heterocíclico aromático bicíclico que contiene nitrógeno útil como principio activo de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, rechazo de injerto de un órgano, médula ósea o tejido, o LES.

**Medios para resolver los problemas**

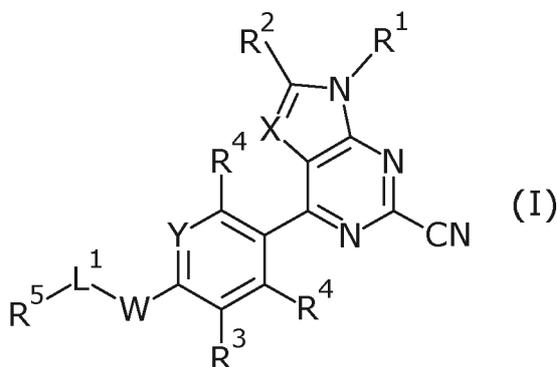
30 Como resultado de estudios intensivos sobre un compuesto que tiene efecto inhibidor de la catepsina S, los presentes inventores encontraron que un compuesto heterocíclico aromático bicíclico que contiene nitrógeno tiene el efecto inhibidor de la catepsina S, completando de esta forma la invención.

35 Es decir, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, y una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40

[1] Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo:

[Producto quím. 2]



45

- (En la fórmula,
- X es CH o N;
- Y es CH, C-halógeno o N;
- W es -O- o -S-;
- L<sup>1</sup> es un enlace, -alquileo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquileo C<sub>1-6</sub>-, -NH-alquileo C<sub>1-6</sub> - o -C(O)-alquileo C<sub>1-6</sub>-;
- R<sup>1</sup> es i) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede sustituirse con tetrahydrofuranoilo;
- R<sup>2</sup> es H;

R<sup>3</sup> es halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub> o -CN;  
 R<sup>4</sup>s son los mismos o diferentes cada uno del otro y R<sup>4</sup> es H o halógeno;  
 R<sup>5</sup> es heterocicloalquilo que contiene nitrógeno que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado entre el grupo D2; en el que el grupo D2 es

- (1) un halógeno,
- (2) cicloalquilo,
- (3) un heterociclo aromático que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (4) heterociclo no aromático,
- (5) -OH,
- (6) -CN,
- (7) -C(O)-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>,
- (8) -C(O)-alquileo C<sub>1-6</sub>-OH,
- (9) -C(O)-(heterociclo no aromático que puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, un halógeno, -OH y -CN) y
- (10) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los sustituyentes de acuerdo con lo descrito anteriormente de (1) a (9).

[2] El compuesto o sal del mismo de acuerdo con [1], en el que X es N;

[3] El compuesto o sal del mismo de acuerdo con [2], en el que

L<sup>1</sup> es -alquileo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquileo C<sub>1-6</sub>-, -NH-alquileo C<sub>1-6</sub>- o -C(O)-C<sub>1-6</sub> inferior-;  
 R<sup>4</sup> es H.

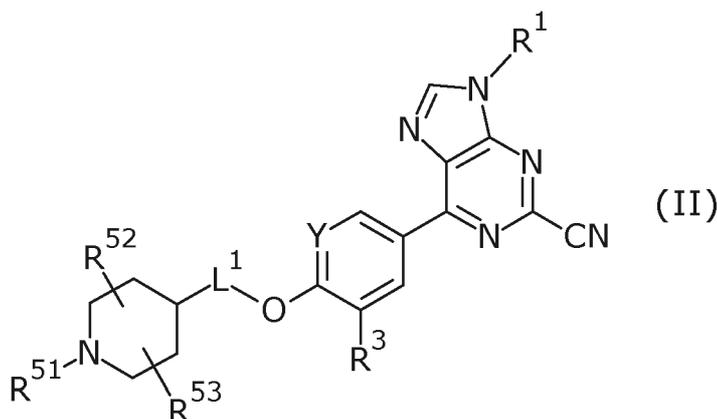
[4] El compuesto o sal del mismo de acuerdo con [3], en el que W es -O-.

[5] El compuesto o sal del mismo de acuerdo con [4], en el que R<sup>5</sup> es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino y octahidroindolizino; en el que

cada uno de azetidino, pirrolidino, piperidino y octahidroindolizino puede sustituirse con un sustituyente seleccionado entre el grupo D2.

[6] El compuesto o sal del mismo de acuerdo con [5], que está representado por la fórmula (II):

[Producto quím. 3]



(En la fórmula,

R<sup>51</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, -alquileo C<sub>1-6</sub>-OH, -alquileo C<sub>1-6</sub>-CN, -alquileo C<sub>1-6</sub>-C(O)-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -alquileo C<sub>1-6</sub>-C(O)-amino cíclico, -C(O)-heterocicloalquilo, -C(O)-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-alquileo C<sub>1-6</sub>-OH o -alquileo C<sub>1-6</sub>-(heterociclo aromático que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>); en el que

el heterocicloalquilo puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub> alquilo u -OH;

al amino cíclico puede sustituirse con un halógeno o -CN; y

R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> son los mismos o diferentes cada uno del otro, y cada uno de R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>).

[7] El compuesto o sal del mismo de acuerdo con [6], en el que R<sup>1</sup> es un metilo.

[8] El compuesto o sal del mismo de acuerdo con [7],

en el que L<sup>1</sup> es -alquileo C<sub>1-6</sub>-.

[9] El compuesto o sal del mismo de acuerdo con [8], en el que Y es N.

[10] El compuesto o sal del mismo de acuerdo con [9], en el que R<sup>3</sup> es un trifluorometilo.

[11] El compuesto o sal del mismo de acuerdo con [10], en el que R<sup>51</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquileo C<sub>1-6</sub>-C(O)-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, o -C(O)-(heterocicloalquilo que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>); y cada uno de R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> es H.

[12] El compuesto o sal del mismo de acuerdo con [11], en el que R<sup>51</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

[13] El compuesto o sal del mismo de acuerdo con [6], que se selecciona entre el siguiente grupo que consiste en:

9-metil-6-{6-[2-(piperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}-9H-purin-2-carbonitrilo;  
6-{6-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}-9-metil-9H-purin-2-carbonitrilo;  
9-metil-6-[6-[2-[1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il]etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-2-carbonitrilo;  
6-{4-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil}-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-carbonitrilo; y  
6-{6-[2-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}-9-metil-9H-purin-2-carbonitrilo.

[14] Una composición farmacéutica, que contienen:

el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con [1]; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[15] Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, rechazo de injerto de un órgano, médula ósea o tejido, LES o nefritis lúpica, que comprende:

el compuesto o sal del mismo de acuerdo con [1].

[18] El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con [1] para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, rechazo de injerto de un órgano, médula ósea o tejido, LES o nefritis lúpica.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades autoinmunes como aspecto, enfermedad alérgica como otro aspecto, rechazo de injerto de un órgano, médula ósea o tejido como todavía otro aspecto, LES como otro aspecto o nefritis lúpica como todavía otro aspecto adicional, que contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Además, la composición farmacéutica contiene un agente para prevenir y/o tratar la enfermedades autoinmunes como aspecto, enfermedad alérgica como otro aspecto, rechazo de injerto de un órgano, médula ósea o tejido como todavía otro aspecto, LES como otro aspecto o nefritis lúpica como todavía otro aspecto adicional, que contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

Además, el "sujeto" es un ser humano o animal que necesita tal prevención o tratamiento, y, en una realización, el sujeto es un ser humano que necesita tal prevención o tratamiento.

Además, a menos que se describa lo contrario, en un caso en el que los símbolos en una fórmula química en la memoria descriptiva se usan también en otras fórmulas químicas, el mismo símbolo indica el mismo significado.

### Efectos de la invención

Además, el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo tiene un efecto inhibidor de la catepsina S y puede usarse como agente para prevenir y/o tratar enfermedades autoinmunes como un aspecto, enfermedad alérgica como otro aspecto, rechazo de injerto de un órgano, médula ósea o tejido como todavía otro aspecto, LES como otro aspecto o nefritis lúpica como todavía otro aspecto adicional.

### Realizaciones para llevar a cabo la invención

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

En la presente memoria descriptiva, "alquilo C<sub>1-6</sub>" es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como C<sub>1-6</sub>), y ejemplos de los mismos incluyen, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, n-pentilo y n-hexilo. El alquilo C<sub>1-6</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> como otro aspecto, es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo o *tert*-butilo como otro aspecto más, es metilo o etilo como otro aspecto más, es metilo como otro aspecto más, y es etilo como otro aspecto adicional.

"Alquileo  $C_{1-6}$ " es un alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, y ejemplos de los mismos incluyen, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, metilmetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, 2,2-dimetiletileno y 1,1,2,2-tetrametiletileno. El alquileo  $C_{1-6}$  es alquileo  $C_{1-4}$  como otro aspecto, es metileno, etileno o trimetileno como otro aspecto más, es metileno o etileno como otro aspecto más, es metileno como otro aspecto más y es etileno como otro aspecto adicional.

"Halógeno" es F, Cl, Br o I. El halógeno es F como otro aspecto, y es Cl como otro aspecto más.

"Halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ " es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con uno o más halógenos. Como otro aspecto, el halógeno-alquilo  $C_{1-6}$  es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 1 a 5 halógenos, y como otro aspecto más, el halógeno-alquilo  $C_{1-6}$  es trifluorometilo.

"Cicloalquilo" es un grupo cíclico hidrocarburo saturado  $C_{3-10}$ , que puede tener unión por puentes. Ejemplos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y adamantilo. El cicloalquilo es cicloalquilo  $C_{3-8}$  como otro aspecto, es cicloalquilo  $C_{3-6}$  como otro aspecto más, es ciclopropilo como otro aspecto más, es ciclobutilo como otro aspecto más y es adamantilo como otro aspecto adicional.

Un grupo "heterocíclico aromático" significa un grupo cíclico seleccionado entre (i) heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y (ii) un heterociclo bicíclico o tricíclico que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, que se forma por el heterociclo aromático monocíclico que está condensado con uno o dos anillos seleccionados del grupo que consiste en un heterociclo aromático monocíclico y un anillo de benceno. Óxido o dióxido puede formarse por la oxidación de azufre o nitrógeno que es un átomo del anillo. Ejemplos específicos de los mismos incluyen, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tienilo, furilo, indolilo, isoindolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotriazolilo, carbazolilo, imidazopiridilo, imidazopirimidinilo, imidazopiridazinilo, pirazolopirimidinilo y 1,8-naftiridinilo. El grupo heterociclo aromático es un grupo heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros como otro aspecto, es piridilo como otro aspecto más, y es imidazolilo como otro aspecto adicional.

Un grupo "heterocíclico no aromático" significa un grupo heterocíclico saturado, monocíclico a tricíclico, de 3 a 15 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y como otro aspecto, un grupo heterocíclico saturado monocíclico a tricíclico de 4 a 10 miembros. Óxido o dióxido puede formarse por la oxidación de azufre o nitrógeno que es un átomo del anillo. Una parte del enlace de un anillo puede unirse por puentes. Ejemplos específicos de los mismos incluyen, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepano, morfolino, tiomorfolino, tetrahidropiridino, tetrahidropirimidino, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dioxolano, dioxano, tetrahidrotiopirano, azabicyclo[3.2.1]octilo y octahidroindolizino. El grupo heterocíclico no aromático es un grupo heterocíclico saturado, monocíclico a tricíclico de 4 a 10 miembros como otro aspecto, es un grupo heterocíclico saturado, monocíclico de 4 a 8 miembros como otro aspecto más, es pirrolidino, piperidino o piperazino como otro aspecto más, y es piperidino como otro aspecto adicional.

Un grupo "heterocicloalquilo" significa un grupo heterocíclico en el que los enlaces entre átomos en el anillo en el grupo "heterocíclico no aromático" descrito anteriormente son solo enlaces sencillos y los átomos de carbono que constituyen el anillo tienen sitios de unión. Ejemplos específicos de los mismos incluyen, azetidino-3-ilo, pirrolidino-2-ilo, pirrolidino-3-ilo, piperidino-3-ilo, piperidino-4-ilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-ilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-ilo, octahidroindolizino-7-ilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropirano-3-ilo y tetrahidropirano-4-ilo. Como otro aspecto, el grupo heterocicloalquilo es oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropirano-3-ilo o tetrahidropirano-4-ilo.

Un grupo "heterocicloalquilo que contiene nitrógeno" significa un grupo que tiene un átomo de nitrógeno en "heterocicloalquilo" anteriormente descrito, en el que los átomos de carbono que constituyen el anillo tienen sitios de unión. Ejemplos específicos de los mismos incluyen, azetidino-3-ilo, pirrolidino-2-ilo, pirrolidino-3-ilo, piperidino-3-ilo, piperidino-4-ilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-ilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-ilo y octahidroindolizino-7-ilo. El grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno es pirrolidino-3-ilo, piperidino-3-ilo, piperidino-4-ilo o octahidroindolizino-7-ilo como otro aspecto, es pirrolidino-2-ilo o pirrolidino-3-ilo como otro aspecto más, es piperidino-4-ilo como otro aspecto más, y es octahidroindolizino-7-ilo como otro aspecto adicional.

Un grupo "amino cíclico" significa un grupo que tiene un átomo de nitrógeno en el "heterociclo no aromático" anteriormente descrito, en el que los átomos de nitrógeno que constituyen el anillo tienen sitios de unión. Ejemplos específicos de los mismos incluyen, azetidino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, piperidino-1-ilo, azepano-1-ilo, oxazolidino-3-ilo, tiazolidino-3-ilo, isoxazolidino-2-ilo, isotiazolidino-2-ilo, piperazino-1-ilo, morfolino-4-ilo, tiomorfolino-4-ilo, 1,1-dioxidetiomorfolino-4-ilo, indolino-1-ilo, isoindolino-2-ilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolino-1-ilo. Como otro aspecto, el grupo amino cíclico es azetidino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, piperidino-1-ilo, piperazino-1-ilo o morfolino-4-ilo y como otro aspecto más, es piperidino-1-ilo.

En la presente memoria descriptiva, por ejemplo, en un caso en el que L<sup>1</sup> es -O-alkileno C<sub>1-6</sub>, O se une a R<sup>5</sup>, y alquileo inferior se une a W.

5 En la presente memoria descriptiva, "puede sustituirse" significa que no tiene ningún sustituyente o tiene 1 a 5 sustituyentes. Además, en caso que tenga una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes cada uno del otro.

Como sustituyentes aceptables de "un heterociclo no aromático" en "un heterociclo no aromático que puede sustituirse", pueden ejemplificarse los grupos mostrados como el siguiente grupo D1.

10 El grupo D1 es

- 15 (1) un halógeno,  
(2) -OH o -CN  
(3) [eliminado], y  
(4) alquilo C<sub>1-6</sub>

Otro aspecto del grupo D1 es

- 20 (1) un halógeno, y  
(2) alquilo C<sub>1-6</sub>.

Como sustituyentes aceptables de "heterocicloalquilo que contiene nitrógeno que pueden sustituirse" descritos en R<sup>5</sup> en la fórmula (I), pueden ejemplificarse los grupos mostrados como el siguiente grupo D2.

25 El grupo D2 es

- 30 (1) un halógeno,  
(2) cicloalquilo  
(3) un heterociclo aromático que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>,  
(4) un heterociclo no aromático  
(5) -OH o -CN  
(6) -C(O)-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>  
35 (7) -C(O)-alkileno C<sub>1-6</sub>-OH, -C(O)-(alquilo C<sub>1-6</sub> que se sustituye con -OH, y  
(8) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede sustituirse respectivamente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los sustituyentes de acuerdo con lo descrito anteriormente de (1) a (7).

Otro aspecto del grupo D2 es

- 40 (1) un halógeno,  
(2) cicloalquilo,  
(3) un heterociclo aromático que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>,  
(4) un heterociclo no aromático,  
(5) -OH, -CN,  
45 (6) -C(O)-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, y  
(7) -C(O)-alkileno C<sub>1-6</sub>-OH, -C(O)-(alquilo C<sub>1-6</sub> que se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OH, y  
(8) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede sustituirse respectivamente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los sustituyentes de acuerdo con lo descrito anteriormente de (1) a (7).

50 Otro aspecto del grupo D2 es

- 55 (1) un halógeno,  
(2) cicloalquilo,  
(3) un heterociclo aromático que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>,  
(4) heterociclo no aromático,  
(5) [eliminado]  
(6) -OH,  
(7) -CN,  
60 (8) -C(O)-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>,  
(9) -C(O)-alkileno C<sub>1-6</sub>-OH, y  
(10) -C(O)-(heterociclo no aromático que puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, un halógeno, -OH y -CN) y  
65 (11) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los sustituyentes de acuerdo con lo descrito anteriormente de (1) a (10).

Otro aspecto del grupo D2 es

- 5 (1) un halógeno,  
 (2) cicloalquilo,  
 (3) un heterociclo aromático que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (4) heterociclo no aromático,  
 (5) -OH,  
 (6) -CN,  
 (7) -C(O)-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>,  
 10 (8) -C(O)-alquileo C<sub>1-6</sub>-OH, y  
 (9) -C(O)-(heterociclo no aromático que puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, un halógeno, -OH y -CN) y  
 (10) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los sustituyentes de acuerdo con lo descrito anteriormente de (1) a (9).

15

Otro aspecto del grupo D2 es

- (1) cicloalquilo,  
 (2) -OH,  
 20 (3) -C(O)-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, y  
 (4) -C(O)-(heterociclo no aromático que puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, un halógeno, -OH y -CN) y  
 (5) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los sustituyentes de acuerdo con lo descrito anteriormente de (1) a (4).

25

Otro aspecto del grupo D2 es

- (1) -OH,  
 (2) -C(O)-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, y  
 30 (3) -C(O)-(heterociclo no aromático que puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y -OH), y  
 (4) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los sustituyentes de acuerdo con lo descrito anteriormente de (1) a (3).

35

Otro aspecto del grupo D2 es

- (1) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (2) -alquileo C<sub>1-6</sub>-OH,  
 (3) -alquileo C<sub>1-6</sub>-C(O)-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, y  
 40 (4) -C(O)-(heterociclo no aromático que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>).

Como sustituyentes aceptables de "heterociclo aromático que puede sustituirse" en R<sup>5</sup> en la fórmula (I), pueden ejemplificarse los grupos mostrados como el siguiente grupo D3.

45 El grupo D3 es

- (1) [eliminado]  
 (2) [eliminado]  
 (3) alquilo C<sub>1-6</sub> [0041]

50

Se muestran aspectos de la presente invención a continuación. "Un compuesto" en esta sección significa "un compuesto o sal del mismo".

- 55 (1) Un compuesto de la fórmula (I), en la que X es CH. Como otro aspecto, un compuesto en el que X es N.  
 (2) Un compuesto de la fórmula (I), en la que Y es CH. Como otro aspecto, un compuesto en el que Y es N.  
 (3) Un compuesto de la fórmula (I), en la que W es -O- o -S-. Como otro aspecto, un compuesto en el que W es -O-.  
 (4) Un compuesto de la fórmula (I), en la que L<sup>1</sup> es -alquileo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquileo C<sub>1-6</sub>- o -C(O)-alquileo C<sub>1-6</sub>.  
 Como otro aspecto, un compuesto en el que L<sup>1</sup> es -alquileo C<sub>1-6</sub>- o -O-alquileo C<sub>1-6</sub>-. Como otro aspecto más,  
 60 un compuesto en el que L<sup>1</sup> es -alquileo C<sub>1-6</sub>-.  
 (5) Un compuesto de la fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> que puede sustituirse con tetrahidrofurano.  
 Como otro aspecto más, un compuesto en el que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.  
 Como otro aspecto adicional, un compuesto en el que R<sup>1</sup> es metilo.  
 (6) Un compuesto de la fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> es H.  
 65 (7) Un compuesto de la fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> es halógeno alquilo C<sub>1-6</sub> o -CN.  
 Como otro aspecto, un compuesto en el que R<sup>3</sup> es halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>.

Como otro aspecto más, un compuesto en el que R<sup>3</sup> es trifluorometilo.

(8) Un compuesto de la fórmula (I), en la que R<sup>4</sup>'s son los mismos o diferentes cada uno del otro y R<sup>4</sup> es H o un halógeno. Como otro aspecto, un compuesto en el que todos los R<sup>4</sup> son H.

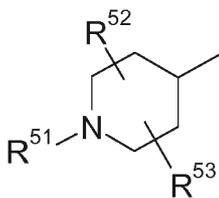
5 (9) Un compuesto de la fórmula (I), en el que R<sup>5</sup> heterocicloalquilo que contiene nitrógeno que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado entre el grupo D2.

Como otro aspecto más, un compuesto en el que R<sup>5</sup> es azetidínico que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado entre el grupo D2, pirrolidinilo que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado entre el grupo D2, piperidinilo que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado entre el grupo D2 u octahidroindolizínico que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado entre el grupo D2.

10 (10) Como otro aspecto más, un compuesto en el que R<sup>5</sup> es piperidinilo que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado entre el grupo D2.

(10) Un compuesto de la fórmula (I), en el que R<sup>5</sup> es

[Producto quím. 4]



15 (10-1) Un compuesto de acuerdo con (10), en el que R<sup>51</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, -alquilenos C<sub>1-6</sub>-OH o -alquilenos C<sub>1-6</sub>-CN.

Como otro aspecto, un compuesto de acuerdo con (10), en el que R<sup>51</sup> es H, -alquilenos C<sub>1-6</sub>-C(O)-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, o -C(O)-(heterocicloalquilo que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub> o -OH).

20 (10) Como otro aspecto más, un compuesto de acuerdo con (10), en el que R<sup>51</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilenos C<sub>1-6</sub>-C(O)-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> o -C(O)-(heterocicloalquilo que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>).

Como otro aspecto más, un compuesto de acuerdo con (10), en el que R<sup>51</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

Como otro aspecto adicional, un compuesto de acuerdo con (10), en el que R<sup>51</sup> es H.

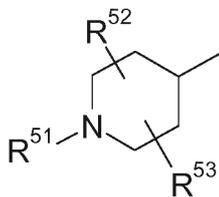
(10-2) un compuesto de acuerdo con (10), en el que cada uno de R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> es H.

25 (11) Un compuesto de la fórmula (I), en el que se combinan dos o más de los aspectos descritos en los (1) a (10-2) anteriormente descritos.

Otro aspecto más de la presente invención se muestra a continuación.

30 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en la que X es N, Y es N, W es -O-, L<sup>1</sup> es -alquilenos C<sub>1-6</sub>-, R<sup>1</sup> es metilo, R<sup>2</sup> es H, R<sup>3</sup> es trifluorometilo, todos los R<sup>4</sup> son H, R<sup>5</sup> es

[Producto quím. 5]



35 R<sup>51</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub>, y cada uno de R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> es H.

Otro aspecto más de la presente invención se muestra a continuación.

40 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en la que X es CH; R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> que se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano.

R<sup>5</sup> es un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado entre el grupo D2.

45

Ejemplos de un compuesto específico contenido en el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo incluyen los siguientes compuestos.

9-metil-6-{6-[2-(piperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}-9H-purin-2-carbonitrilo,

6-{6-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}-9-metil-9H-purin-2-carbonitrilo,

5 9-metil-6-[6-{2-[1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il]etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}-9H-purin-2-carbonitrilo,

6-{4-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-carbonitrilo y

6-{6-[2-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}-9-metil-9H-purin-2-carbonitrilo y sales de los mismos.

10 Ejemplos de otro compuesto específico contenido en el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo incluyen los siguientes compuestos.

2-[4-(2-{4-[2-ciano-7-(2-hidroxi)etil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenoxi)etil]piperidin-1-il]-N,N-dimetilacetamida,

4-{6-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}-7-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo,

15 4-{4-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-7-(2-hidroxi)etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo,

7-metil-4-[6-(2-[[3R]-1-(1-metil-D-prolil)pirrolidin-3-il]oxi)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo y

4-{6-[[1-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il]metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo y sales de los mismos.

20 En el compuesto de la fórmula (I), pueden estar presentes tautómeros o isómeros geométricos dependiendo de los tipos de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de la fórmula (I) se describe como una única forma de isómeros, sin embargo, la presente invención también incluye otros isómeros y también incluye un isómero separado o una mezcla del mismo.

25 Además, el compuesto de la fórmula (I) puede tener un átomo de carbono asimétrico o asimetría axial, y puede estar presente un isómero óptico basado en esto. La presente invención también incluye un isómero óptico separado del compuesto de fórmula (I) o una mezcla de los mismos.

30 [eliminado]

Además, una sal del compuesto de fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I), y puede formarse una sal de adición de ácido o una sal con una base dependiendo de los tipos de sustituyentes. Específicamente, se ejemplifican sales de adición de ácido de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido ditoluoil tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico, sales de bases inorgánicas, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio, y bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina y ornitina, sales de diverso aminoácidos, tales como acetilileucina y similares y derivados de aminoácidos y sal de amonio.

45 Además, la presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y sustancias de polimorfismo cristalino. Además, la presente invención también incluye un compuesto marcado con diversos isótopos radioactivos o no radioactivos.

(Método de preparación)

50 El compuesto de la fórmula (I) y una sal del mismo pueden prepararse aplicando diversos métodos sintéticos conocidos usando las características basadas en la estructura básica de la misma o los tipos de sustituyentes. En ese momento, puede ser eficaz en una tecnología de preparación que el grupo funcional esté sustituido con un grupo protector adecuado (grupo que puede ser fácilmente convertido en el grupo funcional) en la etapa de un material de partida a un intermedio dependiendo de los tipos de grupos funcionales. Como tal grupo protector, pueden ejemplificarse los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)" escrito por P. G. M. Wuts and T. W. Greene, y estos pueden seleccionarse y utilizarse adecuadamente dependiendo de las condiciones de reacción. En tal método, se introduce el grupo protector, se realiza una reacción y se retira el grupo protector, si fuera necesario. Haciendo esto, es posible obtener un compuesto deseado.

60 Además, el profármaco del compuesto de fórmula (I) puede prepararse realizando adicionalmente la reacción introduciendo un grupo específico en la etapa de un material de partida a un intermedio de la misma manera que el del grupo protector descrito anteriormente, o usando el compuesto obtenido de la fórmula (I). La reacción puede realizarse aplicando métodos conocidos por los expertos en la materia, tales como esterificación general, amidación o deshidratación.

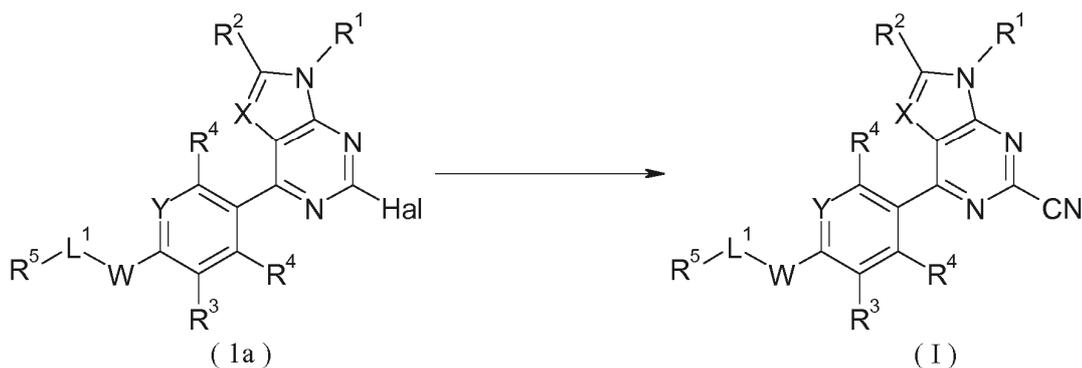
65

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán métodos de preparación representativos del compuesto de fórmula (I). Cada método de preparación también puede realizarse con referencia a las referencias descritas en la descripción. Además, el método de preparación de la presente invención no se limita a los ejemplos descritos a continuación.

5

(Primer método de preparación)

[Producto quím. 6]



10 (En la fórmula, Hal representa un halógeno. Lo mismo se aplicará a continuación en el presente documento).

Un compuesto (I) de la presente invención puede obtenerse sometiendo un compuesto (1a) a una reacción de cianación.

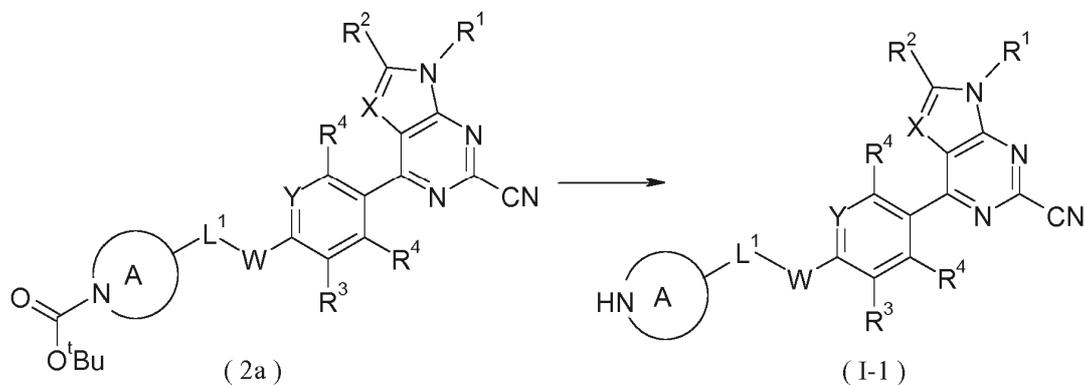
15 En la presente reacción, el compuesto (1a) y un reactivo de cianación predeterminado se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y la mezcla de los mismos se agita normalmente durante 0,1 horas a 5 días bajo calentamiento a reflujo a partir de la temperatura ambiente, en un disolvente que es inerte a la reacción o en ausencia de un disolvente, en presencia de un catalizador predeterminado. Ejemplos del disolvente usado en esta reacción, que no están particularmente limitados, incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno, éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo y una mezcla del mismo. Ejemplos del reactivo de cianación incluyen cianuro de zinc. Ejemplos del catalizador predeterminado incluyen trifluoroacetato de paladio (II) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). En algunos casos es ventajoso para el progreso suave de la reacción realizar la reacción en presencia de fosfinas, tales como trifenilfosfina o 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo.

20

25

(Segundo método de preparación)

[Producto quím. 7]



30

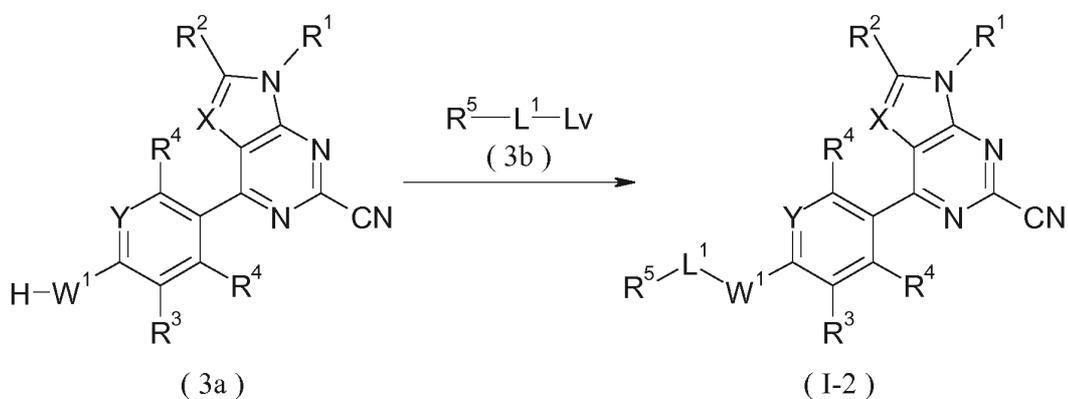
(En la fórmula, A representa heterocicloalquilo que contiene nitrógeno que puede sustituirse. Lo mismo se aplicará a continuación en el presente documento).

Un compuesto (I-1) de la presente invención puede obtenerse sometiendo un compuesto (2a) a una reacción de eliminación de Boc.

5 En la presente reacción, el compuesto (2a) y una solución de acetato de etilo de cloruro de hidrógeno se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y la mezcla de los mismos se agita normalmente durante 0,1 horas a 5 días bajo calentamiento a reflujo a partir de la temperatura ambiente, en un disolvente que es inerte a la reacción o en ausencia de un disolvente. Ejemplos del disolvente usado en esta reacción, que no están particularmente limitados, incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno, éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo y una mezcla del mismo. En esta reacción, puede usarse una solución de dioxano de cloruro de hidrógeno, ácido trifluoroacético o similar, distinta de la solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo.

15 (Tercer método de preparación)

[Producto quím. 8]



20 (En la fórmula, Lv representa un grupo saliente y  $W^1$  representa -O- o -S-. Lo mismo se aplicará a continuación en el presente documento).

25 Un compuesto (I-2) de la presente invención puede obtenerse sometiendo un compuesto (3a) y un compuesto (3b) a una reacción de alquilación. En este caso, ejemplos del grupo saliente incluyen un grupo halógeno, un grupo metanosulfoniloxi y un grupo p-toluenosulfoniloxi.

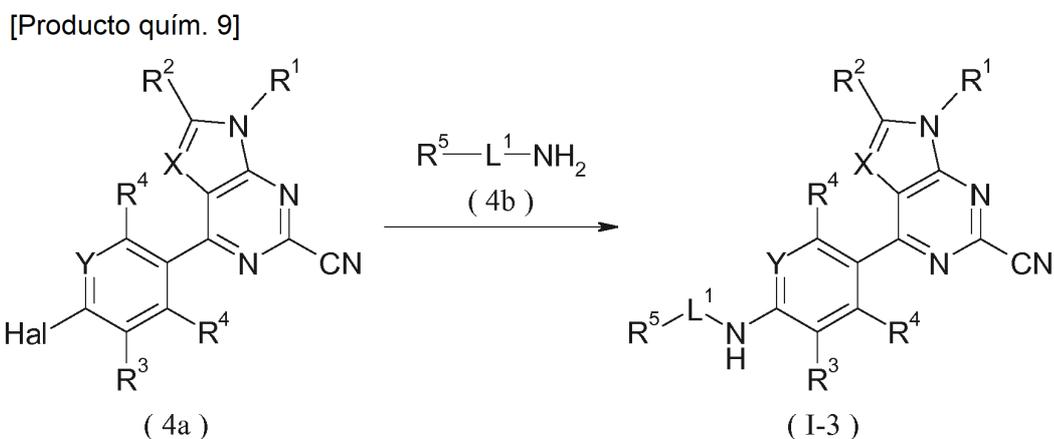
30 En la presente reacción, el compuesto (3a) y el compuesto (3b) se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y la mezcla de los mismos se agita normalmente durante 0,1 horas a 5 días bajo calentamiento a reflujo a partir de la temperatura ambiente, en un disolvente que es inerte a la reacción o en ausencia de un disolvente, en presencia de un reactivo básico predeterminado. Ejemplos del disolvente usado en esta reacción, que no están particularmente limitados, incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno, éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo y una mezcla de los mismos. Ejemplos del reactivo básico, incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y N-metilmorfolina, o bases inorgánicas, tales como carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico e hidruro sódico. Además, en algunos casos es ventajoso para el progreso suave de la reacción realizar la reacción en presencia de yoduro potásico o similar.

40 [Referencias]

"Organic Functional Group Preparations" escrita por S. R. Sandler and W. Karo, 2ª edición, Volumen 1, Academic Press Inc., 1991  
 "Courses in Experimental Chemistry" (5ª edición) editada por The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005) (Maruzen Co., Ltd.)

45

(Cuarto método de preparación)



- 5 Un compuesto (1-3) de la presente invención se puede obtener sometiendo un compuesto (4a) y un compuesto (4b) a una reacción de sustitución ipso.

En la presente reacción, el compuesto (4a) y el compuesto (4b) se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y la mezcla de los mismos se agita normalmente durante 0,1 horas a 5 días bajo calentamiento a reflujo a partir de la temperatura ambiente, en un disolvente que es inerte a la reacción o en ausencia de un disolvente, en presencia de un reactivo básico predeterminado. Ejemplos del disolvente usado en esta reacción, que no están particularmente limitados, incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno, éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo y una mezcla de los mismos. Ejemplos del reactivo básico, incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y N-metilmorfolina, o bases inorgánicas, tales como carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico e hidruro sódico. Además, es en algunos casos ventajoso para el progreso suave de la reacción para calentar la mezcla de reacción por irradiación de microondas.

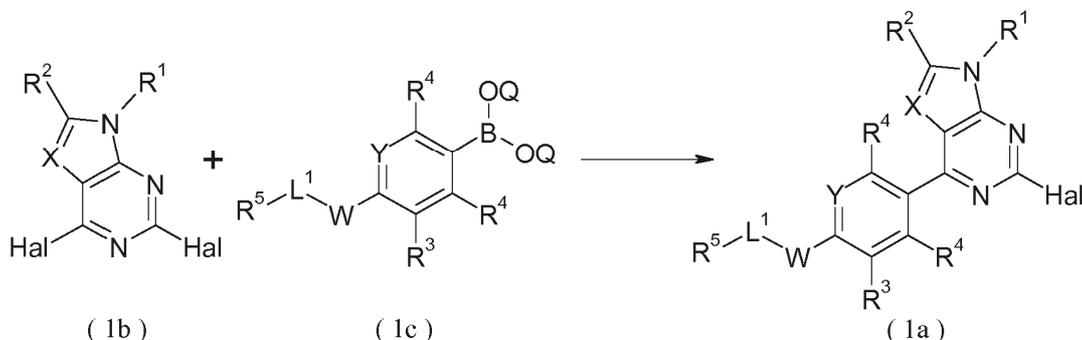
Diversos sustituyentes en los grupos  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^5$  en el compuesto de la fórmula (I) pueden convertirse fácilmente a otros grupos funcionales usando el compuesto de la fórmula (I) como un material de partida usando una reacción descrita en los Ejemplos descritos a continuación, una reacción evidente para los expertos en la materia o métodos modificados de la misma. Por ejemplo, pueden llevarse a cabo procesos que los expertos en la materia pueden emplear normalmente, tales como reducción, halogenación, desprotección, hidrólisis, amidación, aminación, oxidación, ureación, aminación reductora, acilación, O-alkilación, N-alkilación, alkilación reductora y epoxidación en combinación arbitraria de los mismos.

(Preparación del compuesto de partida)

En los métodos de preparación anteriores, puede prepararse un compuesto de partida usando, por ejemplo, los métodos como sigue a continuación, los métodos descritos en los Ejemplos de preparación como se describe más adelante, métodos conocidos o métodos modificados de los mismos.

(Síntesis del material de partida 1)

[Producto quím. 10]



5 (En la fórmula, Hal son los mismos o diferentes cada uno del otro y Hal representa un halógeno. Q son los mismos o diferentes cada uno del otro y Q representa H, alquilo inferior o alquileo inferior en el que dos Q se combinan para ser uno).

10 El método de preparación es un método para preparar un compuesto de partida (1a) en el primer método de preparación.

Puede obtenerse un compuesto de partida (1a) sometiendo un compuesto (1b) y un compuesto (1c) a una reacción de acoplamiento.

15 En la presente reacción, el compuesto (1b) y el compuesto (1c) se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y la mezcla de los mismos se agita normalmente durante 0,1 horas a 5 días bajo calentamiento a reflujo a partir de la temperatura ambiente, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de un reactivo básico y un catalizador de paladio. Esta reacción se realiza preferentemente en una atmósfera de gas inerte. Ejemplos del disolvente usado en esta reacción, que no están particularmente limitados, incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno, éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, agua y un disolvente mezcla de los mismos. Los ejemplos preferidos de la base incluyen bases inorgánicas, tales como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, acetato potásico e hidróxido potásico. Los ejemplos preferidos del catalizador de paladio incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio. Además, es en algunos casos ventajoso para el progreso suave de la reacción para calentar la mezcla de reacción por irradiación de microondas.

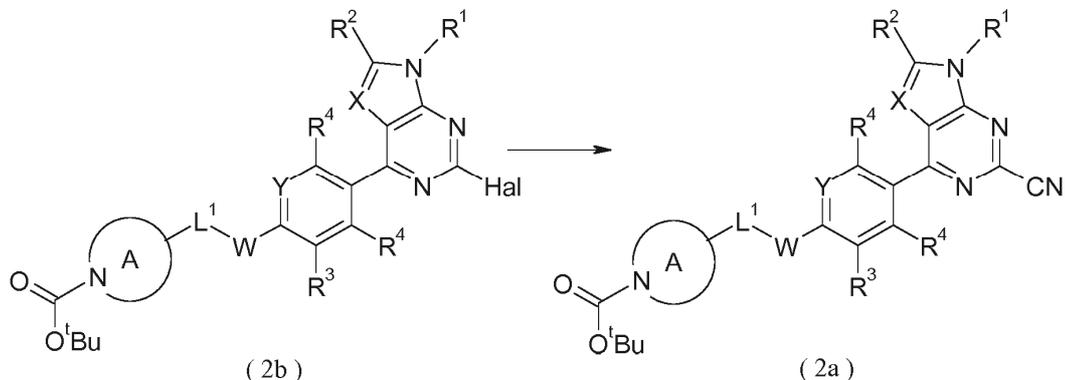
[Referencias]

30 "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions" editado por A. d. Meijere and F. Diederich, 1ª edición, VCH Publishers Inc., 1997  
 "Courses in Experimental Chemistry" (5ª edición) editada por The Chemical Society of Japan, Vol. 13 (2005)  
 (Maruzen Co., Ltd.)

35

(Síntesis del material de partida 2)

[Producto quím. 11]



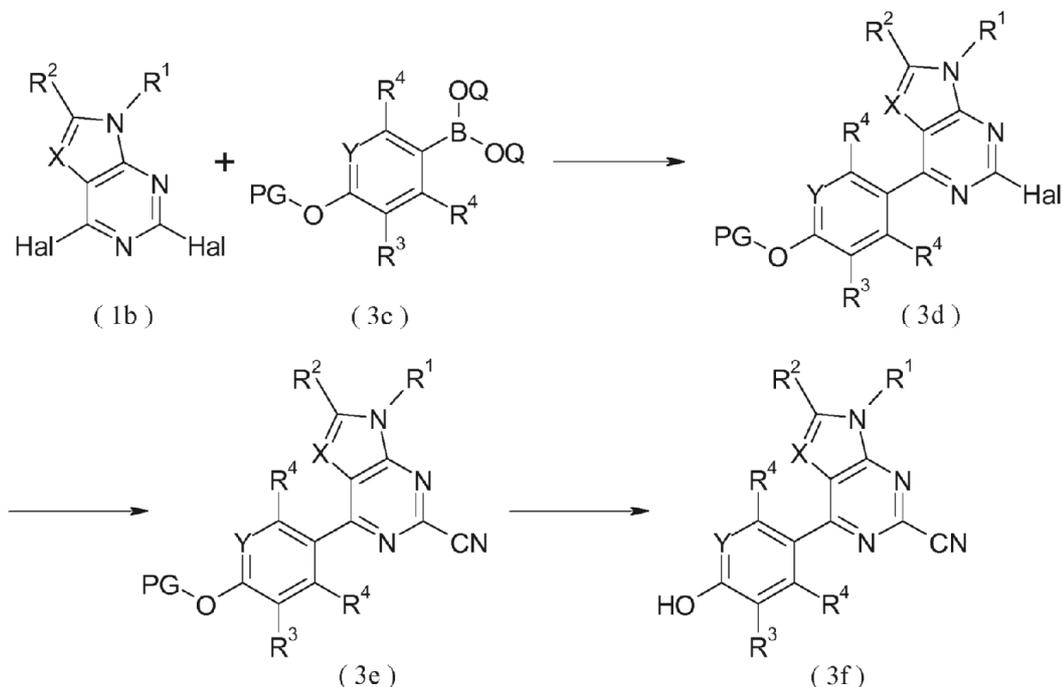
- 5 El método de preparación es un método para preparar un compuesto de partida (2a) en el segundo método de preparación.

El compuesto de partida (2a) puede obtenerse sometiendo un compuesto (2b) a una reacción de cianación.

- 10 Esta reacción puede realizarse de la misma manera que en el primer método de preparación. El compuesto (2b) es el compuesto (1a) que es heterocicloalquilo que contiene nitrógeno en el que R<sup>5</sup> se protege por Boc.

(Síntesis del material de partida 3)

[Producto quím. 12]



15

(En la fórmula, PG representa un grupo protector.)

- 20 El método de preparación es un método de preparación de un compuesto (3f) en el que W<sup>1</sup> en el compuesto de partida (3a) en el tercer método de preparación es -O-.

Puede obtenerse un compuesto (3d) sometiendo un compuesto (1b) y un compuesto (3c) a una reacción de acoplamiento. Ejemplos del grupo protector incluyen un grupo p-metoxibencilo y similares. Esta reacción puede

realizarse de la misma manera que en la síntesis del material de partida 1.

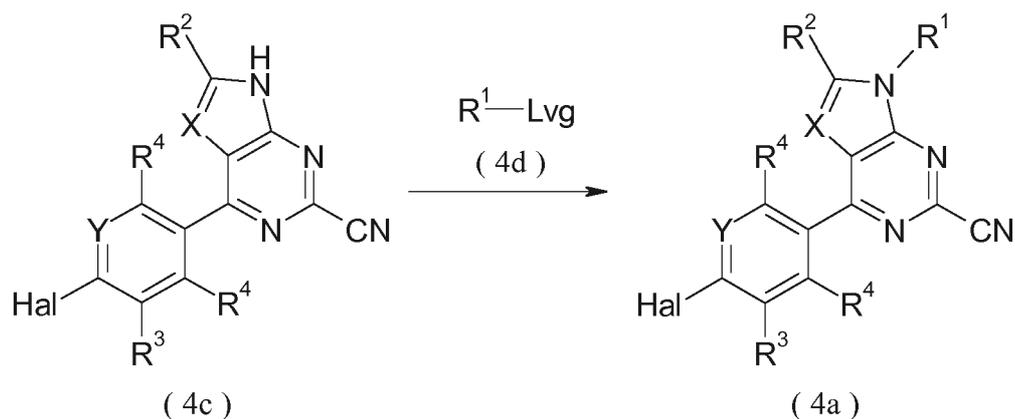
Un compuesto (3e) puede obtenerse sometiendo el compuesto (3d) a una reacción de cianación. Esta reacción puede realizarse de la misma manera que en el primer método de preparación.

5

El compuesto (3f) puede obtenerse desprotegiendo el compuesto (3e).

(Síntesis del material de partida 4)

[Producto quím. 13]



10

(En la fórmula, Lvg representa Lv o -OH).

15

El método de preparación es un método para preparar un compuesto de partida (4a) en el cuarto método de preparación.

En un caso en el que Lvg es Lv, el compuesto de partida (4a) puede obtenerse sometiendo un compuesto (4c) y un compuesto (4d) a alquilación. Esta reacción puede realizarse de la misma manera que en el tercer método de preparación.

20

En un caso en el que Lvg es -OH, el compuesto de partida (4a) puede obtenerse sometiendo al compuesto (4c) y al compuesto (4d) a una reacción de Mitsunobu. En la presente reacción, el compuesto (4c) y el compuesto (4d) se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y la mezcla de los mismos se agita normalmente durante 0,1 horas a 5 días bajo calentamiento a reflujo a partir de la temperatura ambiente, en un disolvente que es inerte a la reacción o en ausencia de un disolvente, en presencia de una fosfina orgánica predeterminada, y éster o amida del ácido azodicarboxílico. Ejemplos del disolvente usado en esta reacción, que no están particularmente limitados, incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno, éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo y una mezcla de los mismos. Ejemplos de la fosfina orgánica incluyen, trifenilfosfina y tributilfosfina. Ejemplos del éster o amida del ácido azodicarboxílico incluyen, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina.

25

30

35

El compuesto de la fórmula (I) se aísla y se purifica como un compuesto libre, una de sus sales, un hidrato, un solvato o una sustancia de polimorfismo cristalino. La sal del compuesto de la fórmula (I) puede prepararse mediante una reacción de formación de sal común.

40

El aislamiento y la purificación se llevan a cabo aplicando operaciones químicas usuales tales como extracción, cristalización fraccionada y diversos tipos de cromatografía fraccional.

45

Pueden prepararse diversos isómeros seleccionando un compuesto de partida adecuado, o pueden separarse usando una diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, se obtienen isómeros ópticos mediante métodos de resolución ópticos generales (por ejemplo, cristalización fraccionada que conduce a una sal diastereomérica con una base ópticamente activa o un ácido, o cromatografía usando una columna quiral) de una mezcla racémica, y puede prepararse también a partir de un compuesto de partida ópticamente activo adecuado.

La actividad farmacológica del compuesto de la fórmula (I) se confirmó mediante las pruebas mostradas más adelante.

Ejemplo de Ensayo 1 Medición de una actividad inhibidora de la catepsina S *in vitro*

5 Se añadieron 5  $\mu$ l de una enzima de catepsina S humana (R & D1183-CY-010) a una placa de 96 pocillos de manera que fuese de 20 ng/pocillo. A continuación, se realizó una dilución de 10 veces del compuesto de ensayo (una solución de DMSO 10 mM) con una solución tampón para ensayo (una solución de metóxido de sodio 50 mM, cloruro sódico 250 mM y ditioneitol 5 mM (DTT), ajustada a pH = 4,5 con ácido clorhídrico 1 N) seis veces de tal manera que la concentración final se convierte en 0,1 nM a 10  $\mu$ M, posteriormente, se añadieron a los pocillos 20  $\mu$ l de cada una de las soluciones (la concentración final de DMSO fue de 0,1 %) y 25  $\mu$ l de sustrato sintético VVR-AMC (3211-V fabricado por PEPTIDE INSTITUTE, INC.) de tal manera que la concentración final se convirtió en 40  $\mu$ M, iniciando así una reacción enzimática. Se midió una intensidad de fluorescencia (longitud de onda de excitación: 380 nm y longitud de onda fluorescente: 460 nm) a 37 °C durante 10 minutos inmediatamente después del inicio de la reacción usando un espectrofotómetro de fluorescencia (SPECTRA MAX GEMINI, fabricado por Molecular Devices Corporation) y la velocidad de reacción en el momento (5 minutos o 10 minutos) cuando se observó linealidad se determinó a cada concentración del compuesto de ensayo. Una velocidad de reacción en el momento de no añadir una enzima en la que el compuesto de ensayo no se añadió y una velocidad de reacción en el momento de añadir una enzima en la que el compuesto de ensayo no se añadió se ajustaron a 100 % de inhibición y 0 % de inhibición, respectivamente, posteriormente, se determinó una tasa de inhibición a cada concentración y se calcularon los valores de  $CI_{50}$  mediante un método de regresión lineal. Los resultados se muestran en la tabla 1. En la Tabla, Ej. representa el número de ejemplo del compuesto de y los Datos 1 representan un valor de  $CI_{50}$  (nM) de la actividad inhibidora de catepsina S humana.

25

[Tabla 1]

Ej.	Datos 1
2	2,3
3	2,6
5	4,2
6	3,4
7	6,2
8	1,6
10	2,7
11	1,9
12	2,7
13	2,7
14	2,3
15	3,4
16	4,7
19	1,7
20	3,8
21	1,9
23	1,9
24	0,76
25	1,6
26	1,2
27	1,9
28	1,4
29	3,5
30	4,7
31	2,7
32	2,3
33	6,1
34	1,7
35	2,1
36	8,9
37	3,6
38	4,5
39	1,0
40	3,1
41	4,8
42	2,9
44	3,6
45	2,6

ES 2 644 965 T3

47	2,1
50	2,7
51	3,4
52	2,6
54	3,9
56	3,3
58	2,6
65	3,1
66	2,9
68	2,2
70	2,2
71	2,0
72	1,6
73	2,0
74	2,2
75	2,5
76	3,0
77	2,7
78	2,6
79	1,4
80	3,5
81	3,2
82	4,5
83	3,1
84	1,3
85	3,3
86	1,9
87	2,7
88	2,4
89	3,1
90	3,0
91	2,1
92	2,0
93	2,1
94	3,6
95	2,3
96	4,0
97	3,8
101	2,8
102	2,0
103	3,7
104	7,8
105	2,2
106	2,8
107	3,1
108	3,2
109	2,4
110	2,3
111	4,3
112	8,9
113	1,9
114	2,9
115	3,3
116	2,5
117	2,3
118	2,3
119	2,7
120	2,1
121	2,4
122	1,7
135	2,1
136	1,5
137	1,0

## ES 2 644 965 T3

138	2,7
139	2,1
140	2,1
141	2,0
142	1,5
143	1,5
144	2,8
145	1,0
146	3,2
147	2,4
148	2,8
149	2,7
150	1,7
152	2,2
153	1,6
154	2,4
155	1,5
156	2,4
157	2,1
158	2,4
159	2,7
160	2,4

Ejemplo de Ensayo 2 Evaluación del efecto inhibitor de la expresión del MHC de clase II *in vitro* utilizando células de bazo de ratón (Sistema de Evaluación de Células)

- 5 En las células presentadoras de antígenos, la inhibición de la catepsina S inhibe la expresión de las moléculas de MHC de clase II. Como resultado, la producción de anticuerpos se inhibe y se produce una disminución de la respuesta inmune. Para una expresión aumentada de MHC de clase II en células B, se examinó el efecto inhibitor del compuesto representado por la fórmula (I).
- 10 En primer lugar, las células de bazo recogidas de ratones C57BL/6 se sembraron en una placa de 96 pocillos para que fuera  $1 \times 10^5$  células/pocillo, posteriormente, se realizó una dilución de 5 veces de la solución de DMSO 10 mM del compuesto de ensayo con medio RPMI 1640 (incluyendo 10 % de suero bovino fetal (FCS), 2-mercaptoetanol  $5 \times 10^{-5}$  M, 50 UI/ml de penicilina y 50 µg/ml de estreptomina) nueve veces, de modo que la concentración final sea de 0,026 nM a 10 µM y se añadieron los productos resultantes (la concentración final de DMSO fue del 0,1 %). Al mismo tiempo, se añadió a los pocillos LPS (Sigma L4005) de tal manera que la concentración final se convirtió en 2 µg/ml y el cultivo se realizó a 37 °C durante 48 horas en CO<sub>2</sub> al 5 %. Después de cultivar, las células se tiñeron a 4 °C durante 20 minutos con estreptavidina marcada con PE (BD BIOSCIENCE 554061) y anticuerpo YAe marcado con biotina (EBIOSCIENCE 13-5741-85) junto con anticuerpo B220 anti-ratón marcado con FITC (BD BIOSCIENCE 553088) y se midió un nivel de expresión (intensidad de fluorescencia de YAe-biotina/estreptavidina-PE) de MHC de clase II a la que se unió el péptido Ea en las células B positivas para B220 mediante un sistema de citometría de flujo (Guava EasyCyte Plus System, fabricado por Millipore Corporation). Un valor en el momento de la no estimulación de LPS en el que el compuesto de ensayo no se añadió y un valor en el momento de la estimulación de LPS en el que el compuesto de ensayo no se añadió se ajustaron a 100 % de inhibición y 0 % de inhibición, respectivamente, posteriormente, se determinó una tasa de inhibición a cada concentración y se calcularon los valores de CI<sub>50</sub> mediante un método de regresión lineal. Los resultados se muestran en la tabla 2. En la Tabla, Ej. representa el número de ejemplo del compuesto de y los Datos 2 representan un valor de CI<sub>50</sub> (nM).

[Tabla 2]

Ej.	Datos 2
2	1,2
3	1,0
6	0,69
15	2,1
19	0,7
21	1,0
23	3,0
24	0,80
26	0,61
27	1,3
28	0,81
29	0,66
30	0,97

39	0,61
40	0,85
41	1,1
47	2,0
52	1,8
54	0,94
58	2,0
66	2,1
70	0,76
71	1,3
72	0,73
77	1,5
79	2,5
88	2,3
105	0,91
106	3,2
110	0,91
116	1,8
120	1,0
122	0,87
135	0,89
141	0,65
158	0,62

A partir de los resultados del ensayo 2 anterior, se confirmó que algunos compuestos de la fórmula (I) inhiben la expresión aumentada de MHC de clase II en células B.

- 5 Ejemplo de Ensayo 3 Evaluación del efecto inhibitor de la expresión del MHC de clase II *ex vivo* utilizando sangre periférica de ratón

El efecto inhibitor de la expresión de moléculas de MHC de clase II se evaluó en un sistema *ex vivo*.

- 10 El compuesto de ensayo se administró por vía oral en ratones C57BL/6 y se examinó el efecto inhibitor con respecto a la expresión aumentada de MHC de clase II en células B en sangre periférica después de administración oral. Es decir, Es decir, 10 ml/kg del compuesto de ensayo disuelto en un vehículo (disolvente de propilenglicol al 30% (propilenglicol: aceite de ricino curado (HCO40): Tween 80 = 4: 2: 1)/HCl (2 equivalentes con respecto al compuesto de ensayo/agua) (dosis: 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, o 3 mg/kg) a ratones C57BL/6, y se recogió la sangre
- 15 periférica tras 3 horas. Se añadieron 10 µl de medio RPMI 1640 (incluyendo 5 x 10<sup>-5</sup> M de 2-mercaptoetanol, 50 UI/ml de penicilina y 50 µg/ml de estreptomycin) o 10 µl de LPS ajustado con el medio, de tal manera que la concentración final se convierte en 100 µg/ml a 90 µl de la sangre periférica y el cultivo se realizó a 37 °C durante 15 horas en CO<sub>2</sub> al 5 %. Después de cultivar, las células se tiñeron a 4 °C durante 30 minutos con anticuerpo IA/IE anti-ratón marcado con FITC (BD BIOSCIENCE 553623) y anticuerpo B220 marcado con PE (BD BIOSCIENCE 553090)
- 20 y se realizaron hemólisis y fijación a 37 °C durante 10 minutos usando un tampón (BD BIOSCIENCE Phosflow Lyse/Fix Buffer 558049). Después de lavar, usando un sistema de citometría de flujo (FACSCanto II, fabricado por BD BIOSCIENCE), se midió un nivel de expresión de MHC de clase II en una superficie de células B positivas B220 usando una intensidad de fluorescencia de FITC (en lo sucesivo, MFI) como indicador. La diferencia entre una MFI en el momento de la estimulación de LPS y una MFI en el momento de la no estimulación de LPS se fijó a un ΔMFI, un ΔMFI de un ratón en el que se administraron 10 ml/kg de solo vehículo se fijó en 1 y se calculó la velocidad de
- 25 inhibición de ΔMFI mediante la administración del compuesto de ensayo.

- 30 A partir de los resultados del ensayo 3 anterior, el compuesto del Ejemplo 28 exhibió una inhibición de 40 ± 1,4 % (0,3 mg/kg, p<0,001), el compuesto del Ejemplo 39 mostró una inhibición de 61 ± 1,2 % de inhibición (1 mg/kg, p<0,001) y el compuesto del Ejemplo 158 mostró una inhibición de 59 ± 1,5 % (0,3 mg/kg, 0,001), y por lo tanto, se inhibió significativamente la expresión aumentada de MHC de clase II. Es decir, se confirmó que algunos compuestos de la fórmula (I) inhiben la expresión aumentada de MHC de clase II en células B de sangre periférica.

- 35 Ejemplo de ensayo 4 Evaluación del efecto inhibitor de la producción de anticuerpos en el modelo de producción de anticuerpos inducido por OVA de ratón

Se realizó la evaluación de un efecto inhibitor de la producción de anticuerpos *in vivo*.

- 40 Los ratones BALB/c macho se sensibilizaron mediante administración intraperitoneal de 200 µl de una emulsión consistente en 100 µg de ovoalbúmina (OVA) (SIGMAA5503) y 100 µl de un adyuvante completo de Freund (CFA) (DIFCO 231131) (Día 0) y una semana después, se sensibilizó a los ratones mediante administración intraperitoneal de 200 µl de una emulsión consistente en 50 µg de OVA y 100 µl de un adyuvante incompleto de Freund (IFA)

(DIFCO 263910) (Día 7). El compuesto de ensayo disuelto en un vehículo (disolvente de propilenglicol al 30 % (propilenglicol: HCO40):Tween 80 = 4:2:1)/HCl (2 equivalentes con respecto al compuesto de ensayo/agua) se administró por vía oral (dosis: 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, o 3 mg/kg) a 10 ml/kg/día desde el día 0 al día 14, y se evaluó un título de anticuerpos IgG específicos de OVA en plasma sanguíneo el día 14. La medición del título de anticuerpos se llevó a cabo utilizando una muestra de plasma sanguíneo que se diluyó 40.000 veces por un método ELISA y el título de anticuerpo se representó como una relación con respecto al plasma sanguíneo de control. Se ajustó un título de anticuerpo de un ratón al que el vehículo se administró oralmente a 10 ml/kg/día desde el día 0 hasta el día 14 hasta el 0 % de inhibición, un título de anticuerpo de un ratón normal al que el vehículo se administró oralmente a 10 ml/kg/día desde el Día 0 hasta el Día 14 y que no se sensibilizó con OVA se fijó a 100 % de inhibición y se calculó la tasa de inhibición en el momento de la administración del compuesto de ensayo.

A partir de los resultados del ensayo 4 anterior, el compuesto del Ejemplo 2 exhibió una inhibición de  $61 \pm 10\%$  (1 mg/kg,  $p < 0,02$ ), el compuesto del Ejemplo 28 mostró una inhibición de  $83 \pm 2\%$  de inhibición (1 mg/kg,  $p < 0,001$ ) y el compuesto del Ejemplo 39 mostró una inhibición de  $74 \pm 8\%$  (0,3 mg/kg, 0,001), y por lo tanto, se inhibió significativamente la producción de anticuerpos. Es decir, se confirmó que algunos compuestos de la fórmula (I) inhiben la producción de anticuerpos.

Ejemplo de ensayo 5 Evaluación del efecto inhibitorio de inicio de LES en el modelo espontáneo usando el ratón NZB/W F1

Se usan ratones NZB/W F1 como un modelo de LES que desarrolla espontáneamente una afección similar a la de los seres humanos (Helyer et al, Proceedings of the university otago medical school (New Zealand), 1961, Volumen 39, p.3; Advances in Immunology, 1985, Volumen 37, p.269-390; Perry et al, Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2011, Article ID 271694, Artículo de revisión).

Se agrupó a los ratones NZB/W F1 hembra se según un nivel de proteínas en orina a las 20 semanas de edad, un título de anticuerpos anti-ADNc (IgG, IgM), un nivel de expresión de MHC de clase II en células B de sangre periférica y un peso corporal. En este momento, se excluyó a los individuos que tenían más de 100 mg/de proteínas en orina. Después de las 20 semanas de edad, el compuesto de ensayo se administró por vía oral una vez al día, se recogió la orina recogida y se extrajo sangre cada 4 semanas después y se evaluaron las transiciones dependientes del tiempo de proteínas en orina, un título de anticuerpo anti-dsADN y un nivel de expresión de moléculas de MHC II de clase II en células B de sangre periférica. La evaluación terminó en el momento en que la cantidad aumentada de proteínas en orina en el grupo de administración de vehículo alcanzó la mayoría (a la edad de 41 semanas).

A partir de los resultados del ensayo 5 anterior, a las 41 semanas de edad, la proteína en orina de los individuos de 6 casos de entre 8 casos en el grupo de administración del vehículo fue de 1.000 mg/dl o más. En el grupo de administración del compuesto (dosis: 0,3 mg/kg del ejemplo 39, la proteína en orina de todos los individuos de 10 casos fue de 100 mg/dl o menos. Por lo tanto, se confirmó que el compuesto del Ejemplo 39 incluido en la fórmula (I) inhibe un aumento de la proteína en orina y mantiene las funciones renales.

Además, en el ensayo 5 anterior, se midió un título de anticuerpo IgG anti-dsDNA a las 41 semanas de edad mediante el método ELISA. El promedio de un título de anticuerpo IgG anti-dsDNA del grupo de administración de vehículo en 6 casos fue de  $69,375 \pm 20,607$  (mU/ml). En el grupo de administración del compuesto (dosis: 0,3 mg/kg del ejemplo 39, el promedio de un título de anticuerpo IgG anti-dsDNA de 10 casos fue de  $9,263 \pm 1,700$  (mU/ml). Por lo tanto, se confirmó que el compuesto del Ejemplo 39 incluido en la fórmula (I) inhibe un aumento de un título de anticuerpo anti-dsADN.

Además, se realizó una evaluación anatomopatológica del tejido renal en el ensayo 5 anterior. Se preparó una sección de tejido renal embebida en parafina fijada con formalina, posteriormente, se preparó un espécimen mediante tinción periódica con ácido-metamina-plata (PAM) y se observó el espécimen con un microscopio. De acuerdo con la clasificación histológica de la nefritis lúpica por la OMS, una imagen histopatológica se clasificó en Clase I (glomérulo normal), Clase II (lesión del mesangio), Clase III (glomerulonefritis segmentaria focal), Clase IV (glomerulonefritis difusa) y Clase VI (nefritis lúpica progresiva esclerosante).

A partir de los resultados del ensayo 5 anterior, se confirmó que el compuesto del Ejemplo 39 incluido en la fórmula (I) se puede usar para prevenir y/o tratar el LES.

A partir de los resultados anteriores, el compuesto de la Fórmula (I) o sales del mismo, se puede usar para prevenir y/o tratar enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, rechazo de injerto de un órgano, médula ósea o tejido, LES o nefritis lúpica.

Como un aspecto del rechazo del injerto de un órgano, médula ósea o tejido, puede ilustrarse el rechazo del tipo relacionado con anticuerpos en el que están implicadas células B y el rechazo del tipo relacionado con células T en el que están implicadas células T. Como otro aspecto, se puede ilustrar el rechazo del tipo relacionado con anticuerpos en el que están implicadas células B. Como un aspecto de la enfermedad autoinmune, se pueden ilustrar artritis reumatoide, psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, síndrome

de Sjögren, esclerosis múltiple y similares. Como un aspecto de la enfermedad alérgica, se pueden ilustrar asma, dermatitis atópica y similares. Como aspecto del LES, se pueden ilustrar nefritis lúpica, lupus del sistema nervioso central y similares. Como un aspecto de la nefritis lúpica, se pueden ilustrar síndrome nefrótico, insuficiencia renal, y similares.

5 Puede prepararse una composición farmacéutica que contiene uno o dos o más tipos de compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos como principio activo mediante métodos que se usan de forma habitual usando excipientes de uso habitual en la materia, es decir, excipientes farmacéuticos o vehículos farmacéuticos.

10 La administración puede ser cualquier forma de administración oral mediante un comprimido, una píldora, una cápsula, un gránulo, polvo o un medicamento líquido, o una administración parenteral mediante inyecciones intraarticulares, intravenosas o intramusculares, un supositorio, gotas oculares, pomadas oculares, una solución transdérmica, una pomada, un parche transdérmico, una solución transmucosa, un parche transmucoso o un inhalador.

15 Como composición sólida para la administración oral, se puede usar un comprimido, polvo o similares. En dicha composición sólida, se mezclan uno o dos o más tipos de principios activos con al menos un excipiente inerte. Según los métodos comúnmente utilizados en la técnica relacionada, la composición puede contener un aditivo inerte, por ejemplo, un lubricante, un disgregante, un estabilizante o un solubilizante. El comprimido o píldora, si es necesario, si es necesario, puede estar recubierto con una película de azúcar o una sustancia soluble en el estómago o soluble entérica.

20 Una composición líquida para administración oral contiene una emulsión, una preparación en solución, una suspensión, un jarabe o un elixir que es farmacéuticamente aceptable y contiene un diluyente inerte generalmente usado, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida puede contener adyuvantes tales como un agente solubilizante, un agente humectante y una suspensión, un edulcorante, un sabor, una fragancia o un conservante.

30 La inyección para administración parenteral contiene una solución estéril acuosa o no acuosa, una suspensión o una emulsión. Como disolvente acuoso, por ejemplo, se incluyen agua destilada para inyección o solución salina fisiológica. Como disolvente no acuoso, por ejemplo, se incluyen alcoholes tales como etanol. Dicha composición puede incluir además un agente isotónico, un conservante, un agente humectante, un emulsionante, un dispersante, un estabilizante o un solubilizante. Por ejemplo, estos se esterilizan mediante filtración a través de un filtro de captura de bacterias, mezcla de un germicida o irradiación. Además, estos también pueden usarse preparando una composición sólida estéril, y antes de usar, disolver o suspender la composición en agua estéril o un disolvente estéril para inyección.

40 Como preparación externa, se incluyen una pomada, un yeso, una crema, una gelatina, una cataplasma, un aerosol, una loción, un colirio y una pomada ocular. Se incluyen una base de ungüento de uso general, una base de loción, un medicamento líquido acuoso o no acuoso, una suspensión y una emulsión.

45 El agente transmucoso tal como un agente inhalador y un agente pernasal puede usarse en forma sólida, líquida o semisólida y puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica relacionada. Por ejemplo, se puede añadir adecuadamente un excipiente conocido, un ajustador de pH, un conservante, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizante y un espesante. En la administración, es posible utilizar un dispositivo para una inhalación o insuflación adecuadas. Por ejemplo, usando un dispositivo conocido, tal como un inhalador de dosis medida o un nebulizador, la administración puede realizarse como un compuesto solo o un polvo de una mezcla prescrita, o como una solución o una suspensión en combinación con un vehículo que es farmacéuticamente aceptable. Un inhalador de polvo seco puede ser un inhalador para una o varias administraciones, y es posible usar polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Como alternativa, puede usarse un propulsor adecuado, por ejemplo, una forma de un nebulizador de aerosol a presión utilizando un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, hidrofuroalcano o dióxido de carbono.

55 En el caso de una administración oral normal, una dosis diaria adecuada es de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,1 mg/kg a 30 mg/kg, y más preferiblemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg, y esta dosis se administra una vez o de 2 a 4 veces. En un caso de administración intravenosa, una dosis diaria es, adecuadamente, de aproximadamente 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal, y esta dosis se administra una o varias veces al día. Además, como agente transmucoso, se administra una cantidad de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal una o varias veces al día. La dosis se determina adecuadamente según los casos individuales en consideración de los síntomas, la edad y el sexo.

60 La dosis difiere dependiendo de los tipos de la vía de administración, una forma de dosificación, un sitio de administración, un excipiente y un aditivo, y la composición farmacéutica de la presente invención contiene uno o más tipos del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en el que el ingrediente activo es de 0,01 % en peso a 100 % en peso, y de 0,01 % en peso a 50 % en peso como cierto aspecto.

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo se puede usar en combinación con diversos agentes terapéuticos o agentes preventivos para los que se cree que el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo descrito anteriormente muestra eficacia. En el uso combinado, se puede realizar la coadministración o administración separada en sucesión o la administración se puede realizar a un intervalo de tiempo deseado. La formulación de coadministración puede formularse por separado o puede ser una composición farmacéutica que incluya diversos agentes terapéuticos o agentes preventivos para los que se cree que el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo descrito anteriormente muestra eficacia y el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo.

Ejemplos, Ejemplos de preparación, Ejemplos comparativos

En lo sucesivo en el presente documento, los métodos de preparación para el compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo se describirán con más detalle con referencia a los Ejemplos. Además, la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los siguientes Ejemplos. Además, los métodos de preparación para los compuestos de partida se describirán en los Ejemplos de preparación. Además, el método de preparación para el compuesto de fórmula (I) no se limita solamente a los métodos de preparación en Ejemplos específicos mostrados a continuación, y el compuesto de fórmula (I) también puede prepararse usando una combinación de los métodos de preparación o un método evidente para los expertos en la materia.

Las siguientes abreviaturas pueden usarse en algunos casos en los Ejemplos, Ejemplos comparativos, Ejemplos de preparación y Tablas a continuación.

EjP: n.º de Ejemplo de preparación, Ej: n.º de Ejemplo, PSyn: Ejemplo de preparación no preparado mediante el mismo método,

Syn: Ejemplo no preparado en el mismo método, Est.: fórmula estructural química, DAT: datos fisicoquímicos.

IEN+: valor m/z en espectrometría de masas (método de ionización IEN,  $(M+H)^+$  a menos que se indique otra cosa), IEN-: valor m/z (método de ionización IEN,  $(M-H)^-$  a menos que se indique otra cosa), EI: valor m/z en espectrometría de masas (método de ionización EI,  $(M)^+$  a menos que se indique otra cosa), CI: valor m/z en espectrometría de masas (método de ionización CI,  $(M+H)^+$  a menos que se indique otra cosa), APCI+: valor m/z en espectrometría de masas (método de ionización química a presión atmosférica APCI,  $(M+H)^+$  a menos que se indique otra cosa), APCI/IEN+: valor m/z (ionización simultánea de APCI e IEN,  $(M+H)^+$  a menos que se indique otra cosa), RMN 1:  $\delta$  (ppm) a RMN  $^1H$  en dimetilsulfóxido- $d_6$ , RMN 2:  $\delta$  (ppm) a RMN  $^1H$  en  $CDCl_3$ , s: singlete (espectro), d: doblete (espectro), t: triplete (espectro), c: cuarteto (espectro), m: multiplete (espectro), a: línea amplia (espectro) (ejemplo: s a).

Me: metilo, Et: etilo, iPr: isopropilo, tBu: *tert*-butilo, Boc: *tert*-butoxicarbonilo, Bn: bencilo.

Hex: n-hexano, EtOAc: acetato de etilo, DMF: N,N-dimetilformamida, DMAc: N,N-dimetilacetamida, MeOH: metanol, EtOH: etanol,  $CH_2Cl_2$ : diclorometano,  $CHCl_3$ : cloroformo, THF: tetrahidrofurano.

$Na_2CO_3$ : carbonato sódico,  $NaHCO_3$ : bicarbonato sódico,  $Na_2SO_4$ : sulfato sódico anhidro,  $MgSO_4$ : sulfato de magnesio anhidro.

M: mol/l.

HCl en una fórmula estructural representa clorhidrato y Fum representa fumarato. El número antes de HCl representa una relación molar. Por ejemplo, HCl significa monoclóridrato y 2HCl significa diclorhidrato.

Un compuesto marcado con "Quiral" en una fórmula estructural representa un compuesto que es una sustancia ópticamente activa.

En las siguientes Tablas, hay casos en los que PSyn n.º se describe como Syn, y muestra que el compuesto del Ejemplo se prepara por el mismo método que en el compuesto de EjP n.º. Por ejemplo, en las siguientes Tablas, hay una descripción de PSyn3 en Syn de Ej. 123, y se muestra que el Ejemplo 123 se prepara mediante el mismo método que en el Ejemplo de preparación 3.

Una descripción de "3+4" en Psyn y Syn muestra que, primero, la preparación se realiza mediante el mismo método que en el Ejemplo 3, y posteriormente, usando el producto como un material de partida, la preparación se realiza por el mismo método que en el Ejemplo 4. Por ejemplo, en las siguientes Tablas, hay una descripción de PSyn24+11 en Syn de Ej. 102, y se muestra que el Ejemplo 102 se prepara mediante el mismo método que en el Ejemplo de preparación 24, y posteriormente, la preparación se realiza por el mismo método que en el Ejemplo 11.

En las siguientes Tablas, un compuesto marcado con "n.º" en el Ejemplo n.º representa un compuesto que no está incluido en la definición de las reivindicaciones.

Se midió el análisis térmico (TG/DTA) en las siguientes condiciones. DSC Q 2000 fabricado por TA Instruments, temperatura ambiente hasta 300 °C, una velocidad de aumento de temperatura de 10 °C/minutos,  $N_2$  (50 ml/minutos), una bandeja de la muestra hecha de aluminio. Para una descripción de un pico de temperatura de absorción de calor, "cerca" significa  $\pm 2$  °C, y como otro aspecto, significa  $\pm 1$  °C.

## Ejemplo de preparación 1

Se añadieron 2-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (188 mg), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (217 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (29 mg) a una mezcla de 2,4-dicloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (100 mg),  
 5 dioxano (2 ml) y agua (0,3 ml) en una atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se realizó la extracción del mismo usando EtOAc y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 9:1 hasta 7:3), a través del cual se obtuvo 2-cloro-4-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-metil-7H-  
 10 pirrolo[2,3-d]pirimidina (130 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.

## Ejemplo de preparación 2

Después de añadirse hidruro sódico al 60 % hidruro sódico (17 mg) a una solución de 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (109 mg) en DMF (2 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a 0 °C, se añadió 4-bromo-1-fluoro-2-(metilsulfonil)benceno (100 mg) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de añadirse una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, se realizó la extracción del mismo usando EtOAc y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 80:20 hasta 55:45), a través del cual se obtuvo 4-{2-[4-bromo-2-(metilsulfonil)fenoxi]etil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (169 mg) en forma de un líquido incoloro.

## Ejemplo de preparación 3

Se añadieron zinc (29 mg), 2-(di-*tert*-butilfosfina)bifenilo (59 mg), cianuro de zinc (63 mg) y trifluoroacetato de paladio (II) (30 mg) a una solución de 4-{2-[4-(2-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (480 mg) en DMAc (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 110 °C durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió EtOAc a la misma, seguido de agitación, y el material insoluble se separó por filtración usando Celite. Este filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 9:1 hasta 1:1), a través del cual se obtuvo 4-{2-[4-(2-ciano-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (236 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.

## Ejemplo de preparación 4

Se añadieron carbonato potásico (25,8 g) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (14,4 ml) a una mezcla de 4-bromo-2-(trifluorometil)fenol (15 g) y N-metilpirrolidona (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, después se realizó la extracción de la misma usando EtOAc y el extracto se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 9:1 hasta 6:1), a través del cual se obtuvo 4-bromo-1-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(trifluorometil)benceno (22 g) en forma de un aceite incoloro.

## Ejemplo de preparación 5

Se añadieron zinc (64 mg), 2-(di-*tert*-butilfosfina)bifenilo (163 mg), cianuro de zinc (230 mg) y trifluoroacetato de paladio (II) (81 mg) a una solución DMAc (16,5 ml) de 2-cloro-6-{4-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil}-9-metil-9H-purina (1,1 g) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, después se realizó la extracción de la misma usando EtOAc y el extracto se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 1:1 hasta 1:4), a través del cual se obtuvo mezcla de 6-4-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil}-9-metil-9H-purin-2-carbonitrilo y 6-[4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]-9-metil-9H-purin-2-carbonitrilo (502 mg).

Una mezcla de la mezcla anterior (501 mg), ácido trifluoroacético (3,5 ml) y anisol (0,62 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se concentrase a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 1:2 hasta 1:6), a través del cual se obtuvo 6-[4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]-9-metil-9H-purin-2-carbonitrilo (243 mg) en forma de un sólido de color blanco.

65

## Ejemplo de preparación 6

Se añadieron 4-(2-((4-metilfenil)sulfonil)oxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,65 g) y carbonato potásico (2,0 g) a una mezcla de 4-bromo-2-(trifluorometil)bencenotiol (1,8 g) y DMF (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una noche. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 80 °C durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadieron a la misma agua (50 ml) y EtOAc (30 ml), después se realizó la extracción de la misma usando EtOAc y el extracto se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 100:0 hasta 80:20), a través del cual se obtuvo 4-(2-((4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)sulfanil)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,83 g) en forma de un aceite incoloro.

## Ejemplo de preparación 7

Se añadieron 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,8 g) y trifenilfosfina (5,7 g) a una solución de 4-bromo-2-(trifluorometil)fenol (5 g) en THF (50 ml) a temperatura ambiente. En enfriamiento con hielo, se añadió azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (5,1 g) a la mezcla a una temperatura interna de 10 °C o inferior. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase con hielo, se añadió gota a gota agua (50 ml) a la misma y la mezcla se agitó durante 1 hora. La extracción se realizó sobre la mezcla usando EtOAc y el extracto se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Después de esto, se añadió Hex al residuo, la mezcla se agitó y el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 9:1 hasta 6:1), a través de la cual se obtuvo 4-(2-((4-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,46 g) en forma de un aceite incoloro.

## Ejemplo de preparación 8

Se añadió acetato de paladio (II) (62 mg) a una mezcla de 1-bromo-2-(metoximatoxi)benceno (1,2 g), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (227 mg) y THF (24 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla se enfriará con hielo, se añadió a la misma una solución 0,5 M de bromuro de ciclobutil zinc en THF (22,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de que la mezcla de reacción se concentrase a presión reducida, se añadió EtOAc al residuo. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla, seguido de agitación, y el material insoluble se separó por filtración usando Celite. La extracción se realizó sobre el filtrado usando EtOAc y el extracto se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 10:0 hasta 9:1), a través de lo cual se obtuvo 1-ciclobutil-2-(metoximatoxi)benceno (713 mg) en forma de un aceite incoloro.

## Ejemplo de preparación 9

Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (aproximadamente al 50 % de humedad) (170 mg) a una mezcla de 3-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g) y EtOH (34 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno a 3 atm. La mezcla de reacción se separó por filtración usando Celite y el filtrado se concentró a presión reducida, a través del cual se obtuvo 3-(2-etoxi-2-oxoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g) en forma de un aceite incoloro.

## Ejemplo de preparación 10

Se añadió hidruro sódico al 60 % (109 mg) a una mezcla de fosfonoacetato de trietilo (1,02 g) y THF (12 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron 3-bencil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona (978 mg) y DMF (5 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de añadirse agua a la mezcla de reacción, se realizó la extracción de la misma usando EtOAc y el extracto se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 97:3 hasta 80:20), a través del cual se obtuvo (3-bencil-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilideno)acetato de etilo (362 mg) en forma de un líquido incoloro.

## Ejemplo de preparación 11

Después de enfriarse una solución de 3-(2-etoxi-2-oxoetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g) en THF (10 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón, se añadió gota a gota a la misma una solución 1,02 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (17,5 ml), después, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y se agitó adicionalmente a 0 °C durante 30 minutos. Se añadieron una solución de sal Rochelle acuosa y EtOAc a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 1 hora. Después de que la temperatura de la mezcla de reacción se elevará a temperatura ambiente, se realizó la extracción de la misma usando EtOAc y el extracto se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 97:3 hasta 80:20), a través del cual se obtuvo 3-(2-hidroxietil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,83 g) en forma de un aceite incoloro.

#### 5 Ejemplo de preparación 12

Después de añadirse ácido clorhídrico concentrado (3,1 ml) a una solución de 1-ciclobutil-2-(metoximatoxi)benceno (1,43 g) en MeOH (29 ml) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, una solución tampón convencional de pH 6,86 se añadió a la misma, y se añadió EtOAc. La extracción se realizó sobre la mezcla usando EtOAc y el extracto se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, a través del cual se obtuvo 2-ciclobutilfenol (1,1 g) en forma de un aceite incoloro.

#### 15 Ejemplo de preparación 13

Se añadió tribromuro de tetra-*n*-butilamonio (4,72 g) a una solución de 2-ciclobutilfenol (1,21 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una noche. Después de que la mezcla de reacción se haya vertido en una solución acuosa saturada de sulfito sódico, se realizó la extracción sobre la mezcla usando EtOAc y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 100:0 hasta 84:16), a través del cual se obtuvo 4-bromo-2-ciclobutilfenol (1,85 g) en forma de un aceite incoloro.

#### 25 Ejemplo de preparación 14

Se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (300 mg) e hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (aproximadamente al 50 % de humedad) a una mezcla de (3-bencil-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilideno)acetato de etilo (350 mg) y EtOH (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno a 4 atm. La mezcla de reacción se separó por filtración usando Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 97:3 hasta 85:15), a través del cual se obtuvo 8-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo (371 mg) en forma de un líquido incoloro.

#### 35 Ejemplo de preparación 15

Se añadieron trietilamina (0,27 ml) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (269 mg) a una mezcla de 3-(2-hidroxietil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una noche. Después de añadirse CHCl<sub>3</sub> y agua a la mezcla de reacción, se realizó la extracción de la misma usando CHCl<sub>3</sub> y el extracto se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 95:5 hasta 70:30), a través del cual se obtuvo 3-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (375 mg) en forma de un aceite de color pardo claro.

#### 45 Ejemplo de preparación 16

Se añadieron 3-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg) y carbonato potásico (100 mg) a una solución de 4-[4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-metil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (100 mg) en DMAc (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se realizó la extracción del mismo usando EtOAc y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 80:20 hasta 50:50), a través del cual se obtuvo 3-{2-[4-(2-ciano-7-metil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (146 mg) en forma de un sólido de color blanco.

#### 55 Ejemplo de preparación 17

Se añadieron una solución 2 M de metilamina y trietilamina (1,8 ml) en THF (4,6 ml) a una solución de 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (2 g) en THF (30 ml) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora en enfriamiento con hielo. Después de añadirse agua a la mezcla de reacción, se realizó la extracción del mismo usando EtOAc y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 99:1 hasta 90:10), a través del cual se obtuvo 2,6-dicloro-*N*-metil-5-nitropirimidin-4-amina (680 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

65

## Ejemplo de preparación 18

Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (2,0 g) a una solución de 2,6-dicloro-N-metil-5-nitropirimidin-4-amina (680 mg) en EtOH (13 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> al residuo y el material insoluble se separó por filtración usando Celite. La extracción se realizó sobre el filtrado usando EtOAc y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 80:20 hasta 50:50), a través del cual se obtuvo 2,6-dicloro-N<sup>4</sup>-metilpirimidin-4,5-diamina (482 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

## Ejemplo de preparación 19

Se añadieron carbonato potásico (442 mg) y yoduro de metilo (0,17 ml) a una solución de 2,6-dicloro-8-metil-7H-purina (500 mg) en THF (5 ml) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase con hielo, se añadió agua a la misma, se realizó la extracción del mismo usando EtOAc y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 9:1 hasta 8:2), a través del cual se obtuvo 2,6-dicloro-8,9-dimetil-9H-purina (310 mg) en forma de un sólido de color blanco.

## Ejemplo de preparación 20

Se añadieron tetrahidrofuran-3-ilmetanol (8 ml) y tributilfosfina (22 ml) a una suspensión de 2,4-dicloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (10 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) a temperatura ambiente. Se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (22 g) a la misma en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de añadirse Hex (300 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó y el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex: EtOAc = 9:1 hasta 6:4), a través del cual se obtuvo 2,4-dicloro-7-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (5,9 g) en forma de un aceite de color pardo oscuro.

## Ejemplo de preparación 21

Se añadieron 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-piperidinametanol (400 mg) a una mezcla de hidruro sódico al 60 % (90 mg) y DMF (11 ml) en enfriamiento con hielo en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Una solución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno (550 mg) en DMF (2 ml) se añadió a la mezcla en enfriamiento con hielo. Después de que la mezcla de reacción se agitase durante 30 minutos en enfriamiento con hielo, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a temperatura ambiente y la agitación se realizó durante 30 minutos. Después de añadirse una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, se realizó la extracción de la misma usando un disolvente mezcla de EtOAc-Hex (1:1) y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 99:1 hasta 90:10), a través del cual se obtuvo 4-({[4-bromo-2-(trifluorometil)bencil]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (598 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

## Ejemplo de preparación 22

Una mezcla de 2,6-dicloro-N<sup>4</sup>-metilpirimidin-4,5-diamina (400 mg) y ácido trifluoroacético (8 ml) se agitó durante 8 horas mientras se calentaba a reflujo. Además, la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1,5 horas en irradiación de microondas. Después de que la mezcla de reacción se concentrase a presión reducida, se añadió dicloruro fenilfosfónico (1,8 ml) al residuo y la mezcla se agitó 180 °C durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió a la misma agua fría (20 ml), después, la mezcla se agitó y el precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 100:0 hasta 90:10), a través del cual se obtuvo 2,6-dicloro-9-metil-8-(trifluorometil)-9H-purina (435 mg) en forma de un sólido de color blanco.

## Ejemplo de preparación 23

Después de añadirse 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (266 mg), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (169 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (31 mg) a una mezcla de 2,4-dicloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (100 mg), dioxano (1,6 ml) y agua (0,6 ml), la mezcla se agitó a 150 °C durante 2 horas en irradiación de microondas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de añadirse agua y EtOAc a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó, se filtró y se lavó con EtOAc, a través de la cual se obtuvo 4-{2-[4-(2-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (121 mg) en forma de un sólido de color pardo.

## Ejemplo de preparación 24

Se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en EtOAc (5 ml) a una suspensión de 4-(2-{4-[2-cloro-7-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenoxi}etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg) en EtOAc (5 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a través de la cual se obtuvo monoclóhidrato de 2-cloro-7-(2-metoxietil)-4-{4-[2-(piperidin-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (445 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

## Ejemplo de preparación 25

Se añadió difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio (239 mg) a una mezcla de 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (200 mg) y DMAc (3 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora en irradiación de microondas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 98:2 hasta 60:40), a través de la cual se obtuvo 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (81 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

## Ejemplo de preparación 26

Se añadió trietilamina (0,35 ml) a una suspensión de monoclóhidrato de 2-cloro-7-(2-metoxietil)-4-{4-[2-(piperidin-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (440 mg) en dicloroetano (8 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriase con hielo, se añadieron a la misma ácido acético (0,24 ml), triacetoxiborohidruro sódico (359 mg) y acetaldehído (0,14 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora en enfriamiento con hielo. Después de añadirse una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción, se realizó la extracción de la misma usando CHCl<sub>3</sub> y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>), a través de la cual se obtuvo 2-cloro-4-{4-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-7-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (431 mg) en forma de un aceite incoloro.

## Ejemplo de preparación 27

Se añadieron bis(pinacolato)diboro (17,2 g), acetato potásico (13,3 g) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,9 g) a una solución de 4-{2-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20,4 g) en dioxano (204 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se realizó la extracción de la misma usando EtOAc y el extracto se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 6:1 hasta 4:1), a través de la cual se obtuvo 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (22,0 g) en forma de un aceite incoloro.

## Ejemplo de preparación 28

Se añadieron 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,7 g) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (11,6 g) a una mezcla de 5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (7 g) y tolueno (124 ml) a temperatura ambiente. Se añadió a la misma tributilfosfina (11,6 ml) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de añadirse diisopropiléter a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó y el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 100:0 hasta 70:30), a través de la cual se obtuvo 4-(2-{[5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,93 g) en forma de un aceite incoloro.

## Ejemplo de preparación 29

Se añadió cianoborohidruro sódico (2,2 g) a una mezcla de 4-piperidinacetato de etilo (2,0 g), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (6,1 g), ácido acético (6,7 ml), un tamiz molecular de 3 Å (2,0 g), MeOH (20 ml) y THF (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 65 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Después de añadirse EtOAc al residuo, la mezcla se agitó y el material insoluble se separó por filtración. Después de añadirse agua al filtrado, se añadió carbonato potásico para alcalinizar la mezcla. La extracción se realizó sobre la mezcla usando EtOAc y el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 100:0 hasta 95:5), a través de la cual se obtuvo (1-ciclopropilpiperidin-4-il)acetato de etilo (2,1 g) en forma de un aceite incoloro.

## Ejemplo de preparación 30

Se añadió tetrahidrobórato de litio (730 mg) a una solución de (1-ciclopropilpiperidin-4-il)acetato de etilo (2,1 g) en THF (53 ml) en enfriamiento con hielo. Se añadió a la misma MeOH (2,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de añadirse agua y EtOAc a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó durante 30 minutos y la extracción se realizó usando EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 80:20 hasta 60:40), a través de la cual se obtuvo 2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)etanol (1,3 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

## Ejemplo de preparación 31

Se añadió cloruro de cloroacetilo (0,43 ml) a una mezcla de una solución de 4-cianopiperidina (500 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y una solución acuosa 2 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,7 ml) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 30 minutos en enfriamiento con hielo. Después de que la mezcla de reacción se agitase adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadieron a la misma CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, después, se realizó la extracción sobre la mezcla usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el extracto se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, a través del cual se obtuvo 1-(cloroacetil)piperidin-4-carbonitrilo (845 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

## Ejemplo de preparación 32

Se añadió cianometileno tributilfosforano (1,1 ml) a una mezcla de 4-{2-[4-(2-cloro-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g), tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,36 ml) y tolueno (30 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche mientras que se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex: EtOAc = 67:33 hasta 33:67), a través de la cual se obtuvo 4-(2-{4-[2-cloro-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}piperidin-1-carboxilato de (1,04 g) en forma de un material amorfo de color amarillo.

## Ejemplo de preparación 33

Se añadieron bis(pinacolato)diboro (4,12 g), acetato potásico (4,35 g) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,04 g) a una solución de 4-bromo-1-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(trifluorometil)benceno (5,87 g) en dioxano (90 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadieron a la misma 2,6-dicloro-9-metil-9H-purina (3 g), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,7 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (854 mg) y agua (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió EtOAc a la misma, seguido de agitación, y el material insoluble se separó por filtración usando Celite. La extracción se realizó sobre el filtrado usando EtOAc y el extracto se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 4:1 hasta 1:1), a través de la cual se obtuvo 2-cloro-6-{4-[(4-metoxibencil)oxi]-3-(trifluorometil)fenil}-9-metil-9H-purina (1,1 g) en forma de un sólido de color blanco.

## Ejemplo de preparación 34

Se añadieron ácido acético (0,1 ml) y una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 ml) a una solución de 4-(2-{4-[7-(2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-2-ciano-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (390 mg) en THF (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 7 horas. Después de añadirse una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción, se realizó la extracción del mismo usando EtOAc y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 70:30 hasta 40:60), a través de la cual se obtuvo 4-(2-{4-[2-ciano-7-(2-hidroxietil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (323 mg) en forma de un aceite incoloro.

## Ejemplo de preparación 48

Se añadieron 2,6-dicloro-9-metil-9H-purina (5,6 g), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,7 g), agua (16,8 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,6 g) a una solución de 4-(2-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]etil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (13,8 g) en dioxano (112 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a una temperatura interna de 85 °C durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió agua (700 ml) a la misma y la mezcla se agitó durante 3 horas. El precipitado se recogió por filtración, después se lavó con agua y diisopropil éter y se secó. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc:CHCl<sub>3</sub> = 1:1:1), a través de la cual se obtuvo 4-(2-[[5-(2-cloro-9-metil-9H-purin-6-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]etil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-

butilo (9,5 g) en forma de un sólido.

Como un método diferente, se obtuvo el compuesto a partir de una reacción de 4-(2-([5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 2,6-dicloro-9-metil-9H-purina mediante el mismo método que en el Ejemplo de preparación 33.

#### Ejemplo de preparación 110

Se añadieron bis(pinacolato)diboro (11,5 g), acetato potásico (9,6 g) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,1 g) a una solución de 4-(2-([5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (14,7 g) en dioxano (294 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió EtOAc (200 ml) a la misma, seguido de agitación. Posteriormente, el material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 98:2 hasta 90:10), a través de la cual se obtuvo 4-(2-([5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (14,0 g) en forma de un aceite.

#### Ejemplo de preparación 133

Se añadieron zinc (498 mg), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (1,3 g), cianuro de zinc (1,8 g) y trifluoroacetato de paladio (II) (498 mg) a una solución de 4-(2-([5-(2-cloro-9-metil-9H-purin-6-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (8,3 g) en DMAc (125 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadieron a la misma EtOAc (100 ml) y Celite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El material insoluble se separó por filtración y se añadieron al filtrado una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera saturada y agua. La extracción se realizó sobre la mezcla usando EtOAc y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 70:30 hasta 30:70), a través de la cual se obtuvo 4-(2-([5-(2-ciano-9-metil-9H-purin-6-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,6 g) en forma de un sólido.

#### Ejemplo de preparación 137

Una solución de (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,0 g) en THF (30 ml) se añadió a una suspensión de hidróxido sódico al 60 % (2,3 g) en THF (40 ml) en enfriamiento con hielo. A la misma temperatura, se añadió una solución THF (30 ml) de bromoacetato de etilo (13 ml) a la mezcla, y la mezcla se agitó durante una noche. Después de añadirse agua y EtOAc a la mezcla de reacción, se realizó la extracción de la misma usando EtOAc y el extracto se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 99:1 hasta 70:30), a través de la cual se obtuvo (3R)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,6 g) en forma de un aceite.

#### Ejemplo de preparación 138

Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (546 mg) se añadió a una solución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (329 mg) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadieron monoclóhidrato de 7-metil-4-[6-(piperidin-4-il metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (500 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,38 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una noche. Después de añadirse EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción, se realizó la extracción del mismo usando EtOAc y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 100:0 hasta 96:4), a través de la cual se obtuvo 4-[4-([5-(2-ciano-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)metil]piperidin-1-il]carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (488 mg) en forma de un sólido.

#### Ejemplo de preparación 139

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución de (3R)-3-(2-([5-(2-ciano-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)etoxi)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (240 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml)-acetonitrilo (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se concentrase a presión reducida, se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) y una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en EtOAc (0,4 ml) al residuo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió diisopropil éter al residuo. El precipitado se recogió por filtración, a través de la cual se obtuvo monoclóhidrato de 7-metil-4-[6-[2-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxi]etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (208 mg) en forma de un sólido.

De la misma manera como en los Ejemplos de preparación descritos anteriormente, se prepararon los compuestos de los Ejemplos de preparación en las siguientes tablas. Las estructuras, métodos de preparación y datos fisicoquímicos de los compuestos del Ejemplo de preparación respectivo se muestran en las Tablas 3 a 24, respectivamente.

5

## Ejemplo comparativo 1

Se añadieron zinc (11 mg), 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo (23 mg), cianuro de zinc (25 mg) y trifluoroacetato de paladio (II) (12 mg) a una solución de 2-cloro-4-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (125 mg) en DMAc (2,5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 110 °C durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió EtOAc a la misma, seguido de agitación, y el material insoluble se separó por filtración usando Celite. La extracción se realizó sobre el filtrado usando EtOAc y el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 9:1 hasta 1:1), a través de la cual se obtuvo 4-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (52,9 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10

15

20

## Ejemplo 2

Se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en EtOAc (2 ml) a una solución de 4-{2-[4-(2-ciano-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (232 mg) en EtOAc (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración, a través de la cual se obtuvo monohidrato de 7-metil-4-{4-[2-(piperidin-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (198 mg) en forma de un sólido de color blanco.

25

## Ejemplo 3

Se añadieron carbonato potásico (133 mg), yoduro potásico (160 mg) y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (34 µl) a una suspensión de monohidrato de 7-metil-4-{4-[2-(piperidin-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (150 mg) en acetonitrilo (6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, se realizó la extracción de la misma usando EtOAc y el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 1:3). El producto obtenido se lavó con diisopropil éter, y se recogió por filtración, a través de la cual se obtuvo 2-(4-{2-[4-(2-ciano-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (118 mg) en forma de un sólido de color blanco.

30

35

## Ejemplo comparativo 4

Se añadió ácido trifluoroacético (0,41 ml) a una solución de {2-ciano-4-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}acetato de *tert*-butilo (160 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,6 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se concentrase a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 100:0 hasta 80:20), a través de la cual se obtuvo ácido {2-ciano-4-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}acético (137 mg) en forma de un sólido de color blanco.

45

## Ejemplo comparativo 5

Se añadieron 1-metilpiperazina (42 µl), N,N-diisopropiletilamina (66 µl) y hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilideno amino)dimetilamino-morfolin-carbenio (187 mg) a una mezcla de ácido {2-ciano-4-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}acético (100 mg) y DMF (4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de añadirse agua a la mezcla de reacción, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. Después de disolverse el sólido obtenido en CHCl<sub>3</sub>, la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 100:0 hasta 50:50), a través de la cual se obtuvo 4-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (82 mg) en forma de un sólido de color blanco.

50

55

## Ejemplo 6

Se añadieron un NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y agua a una suspensión de monohidrato de 9-metil-6-{4-[2-(piperidin-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-9H-purin-2-carbonitrilo (100 mg) en CHCl<sub>3</sub> (20 ml) y la mezcla se agitó. La extracción se realizó sobre la solución mezcla usando CHCl<sub>3</sub> y el extracto se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Después de añadirse DMF (2 ml) al residuo, se añadieron N-metil-D-prolina (41 mg) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-

65

tetrametiluronio (122 mg) al mismo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La extracción se realizó sobre la mezcla de reacción usando EtOAc y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (Hex:CHCl<sub>3</sub> = 50:50 hasta 0:100), a través de la cual se obtuvo

5 9-metil-6-[4-{2-[1-(1-metil-D-prolil)piperidin-4-il]etoxi}-3-(trifluorometil)fenil]-9H-purin-2-carbonitrilo (76 mg) en forma de un material amorfo de color blanco.

## Ejemplo 7

10 Se añadieron un NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y agua a una suspensión de monoclóhidrato de 9-metil-6-[4-{2-(piperidin-4-il)etoxi}-3-(trifluorometil)fenil]-9H-purin-2-carbonitrilo (100 mg) en CHCl<sub>3</sub> (20 ml) y la mezcla se agitó. La extracción se realizó sobre la solución mezcla usando CHCl<sub>3</sub> y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Después de añadirse CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) al residuo para suspender el residuo, se añadieron al mismo cloruro de dimetilcarbamoilo (26 µl) y trietilamina (60 µl) y

15 la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La extracción se realizó sobre la mezcla de reacción usando EtOAc y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 100:0 hasta 95:5), a través de la cual se obtuvo 4-{2-[4-(2-ciano-9-metil-9H-purin-6-il)-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}-N,N-dimetilpiperidin-1-carboxamida (83 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20

## Ejemplo comparativo 8

Se añadieron 1-metilpiperazina (28 µl), N,N-diisopropiletilamina (43 µl) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (109 mg) a una solución de ácido (2-ciano-4-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acético (80 mg) en DMF (3,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de añadirse agua a la mezcla de reacción, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. Después de disolverse el sólido obtenido en CHCl<sub>3</sub>, la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 100:0 hasta 50:50). Después de que se disolviese el material amorfo obtenido en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml), se

25 añadió al mismo una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en EtOAc (84 µl) se añadió a la misma. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió diisopropil éter al residuo. El precipitado se lavó con diisopropil éter y se recogió por filtración, a través de la cual se obtuvo monoclóhidrato de 7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (89 mg) en forma de un sólido de color blanco.

30

## Ejemplo comparativo 9

Se añadieron 2-(1-metilpiperidin-4-il)etanamina (93 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,22 ml) se añadieron a una mezcla de 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (100 mg) y N-metilpirrolidona (2 ml), y la mezcla se agitó a 140 °C durante 1 hora en irradiación de microondas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 98:2 hasta 85:15), a través de la cual se obtuvo 4-[4-{2-(1-metilpiperidin-4-il)etil}amino]-3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (66 mg) en forma de un sólido de color blanco.

40

## Ejemplo comparativo 10

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 4-{2-[4-(2-ciano-8,9-dimetil-9H-purin-6-il)-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml)-acetonitrilo (0,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) al residuo. Se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en EtOAc (0,2 ml) a la mezcla a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración, a través de la cual se obtuvo monoclóhidrato de 8,9-dimetil-6-[4-{2-(piperidin-4-il)etoxi}-3-(trifluorometil)fenil]-9H-purin-2-carbonitrilo (59 mg) en forma de un sólido de color blanco.

50

## Ejemplo comparativo 11

Se añadió trietilamina (114 µl) a una suspensión de monoclóhidrato de 8,9-dimetil-6-[4-{2-(piperidin-4-il)etoxi}-3-(trifluorometil)fenil]-9H-purin-2-carbonitrilo (128 mg) en dicloroetano (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriase con hielo, se añadieron a la misma, ácido acético (76 µl), triacetoxiborohidruro sódico (113 mg) y acetaldehído (45 µl), y la mezcla se agitó durante 1 hora en enfriamiento con hielo. Después de añadirse una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción, se realizó la extracción de la misma usando CHCl<sub>3</sub> y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>). El producto obtenido se lavó con diisopropil éter, y se recogió por filtración, a través de la cual se obtuvo 6-[4-{2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi}-3-(trifluorometil)fenil]-8,9-dimetil-9H-purin-2-carbonitrilo (79 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

60

65

## Ejemplo 12

Se añadió trietilamina (90 µl) a una solución de monoclóhidrato de 7-metil-4-{6-[2-(piperidin-3-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (100 mg) en dicloroetano (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Después de que la mezcla se enfriase con hielo, se añadieron a la misma, ácido acético (61 µl), triacetoxiborohidruro sódico (91 mg) y acetaldehído (36 µl), y la mezcla se agitó durante 1 hora en enfriamiento con hielo. Después de añadirse una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción, se realizó la extracción del mismo usando EtOAc y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 80:20 hasta 40:60). El producto obtenido se disolvió en EtOAc (1 ml), después se añadió al mismo una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en EtOAc (0,3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. El precipitado se recogió por filtración, a través de la cual se obtuvo monoclóhidrato de 4-{6-[2-(1-etilpiperidin-3-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (92 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

## Ejemplo comparativo 13

Se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en EtOAc (0,12 ml) a una solución de 4-{4-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-7-(2-metoxietil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (80 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió diisopropil éter al residuo. El precipitado se lavó con diisopropil éter y se recogió por filtración, a través de la cual se obtuvo monoclóhidrato de 4-{4-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-7-(2-metoxietil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (50 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

## Ejemplo 14

Se añadieron 4-[4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (100 mg) y carbonato potásico (87 mg) a una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)etilo (152 mg) en DMAc (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadieron a la misma EtOAc, agua y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se agitó. La extracción se realizó sobre la mezcla usando EtOAc y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (Hex:CHCl<sub>3</sub> = 50:50 hasta 0:100), a través de la cual se obtuvo 4-{4-[2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (54 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

## Ejemplo 15

Se añadieron 1-metil-L-prolina (33 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (85 mg), y N,N-diisopropiletilamina (64 µl) a una solución de monoclóhidrato de 4-{4-[2-(piperidin-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-7-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (80 mg) en DMF (1,6 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una noche. Después de que la mezcla de reacción se diluyese con EtOAc, se añadieron a la misma una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua, después se realizó la extracción de la misma usando EtOAc y el extracto se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (Hex:CHCl<sub>3</sub> = 50:50 hasta 0:100). El producto obtenido se disolvió en EtOAc (1 ml), después se añadió a la misma una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en EtOAc (31 µl) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración, a través de la cual se obtuvo monoclóhidrato de 4-[4-{2-[1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il]etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-7-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (77 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

## Ejemplo 16

Se añadieron carbonato potásico (62 mg), yoduro potásico (25 mg) y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (18 µl) a una mezcla de 4-{4-[2-(piperidin-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-7-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (80 mg) y acetónitrilo (3,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. Posteriormente, se añadieron a la misma una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua, después se realizó la extracción de la misma usando EtOAc y el extracto se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (Hex:CHCl<sub>3</sub> = 50:50 hasta 0:100). El producto obtenido se disolvió en EtOAc (1 ml), después se añadió a la misma una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en EtOAc (37 µl) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración, a

través de la cual se obtuvo monoclóhidrato de 2-[4-(2-[4-[2-ciano-7-(tetrahidrofuran-2-il metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenoxi)etil]piperidin-1-il]-N,N-dimetilacetamida (57 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

#### 5 Ejemplo comparativo 17

Se añadieron 2-(1-metilpirrolidin-3-il)etilamina (32 mg) y N,N-diisopropiletilamina (45 µl) a una solución de 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (75 mg) en DMAc (1,5 ml), después la mezcla se agitó a 150 °C durante 6 horas en irradiación de microondas y la mezcla se agitó adicionalmente a 160 °C durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 50:50 hasta 30:70). El producto obtenido se disolvió en EtOH (1 ml) y se añadió a la misma ácido fumárico (7 mg). La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió diisopropil éter al residuo. El precipitado se lavó con diisopropil éter y se recogió por filtración, a través de la cual se obtuvo monofumarato de 7-metil-4-[4-[[2-(1-metilpirrolidin-3-il)etil]amino]-3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (23 mg) en forma de un material amorfo.

#### Ejemplo comparativo 18

Se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (1 ml) a una solución de 4-(2-[4-[7-(2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-2-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenoxi)etil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg) en dioxano (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se concentrase a presión reducida, el precipitado se lavó con diisopropil éter y se recogió por filtración, a través de la cual se obtuvo monoclóhidrato de 7-(2-hidroxietil)-4-[4-[2-(piperidin-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (110 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

#### Ejemplo 28

Se añadió ácido trifluoroacético (40 ml) a una solución de 4-(2-[[5-(2-ciano-9-metil-9H-purin-6-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]etil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,8 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml)-acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) al residuo. Se añadió una solución 4 M de cloro de hidrógeno en EtOAc (10 ml) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadieron EtOAc (5 ml) y diisopropil éter (150 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración, a través de la cual se obtuvo monoclóhidrato de 9-metil-6-{6-[2-(piperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}-9H-purin-2-carbonitrilo (5,1 g) en forma de un sólido.

#### Ejemplo 39

Se añadió trietilamina (2,7 ml) a una suspensión de monoclóhidrato de 9-metil-6-{6-[2-(piperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}-9H-purin-2-carbonitrilo (3,0 g) en dicloroetano (60 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriase con hielo, se añadieron a la misma, ácido acético (1,8 ml), triacetoxiborohidruro sódico (2,7 g) y una solución de acetaldehído (1,1 ml) en dicloroetano (5 ml) se añadió a la misma. La mezcla se agitó durante 1 hora en enfriamiento con hielo. Después de añadirse una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción, se realizó la extracción usando CHCl<sub>3</sub> y el extracto se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en EtOH (80 ml) y la suspensión se disolvió mediante agitación durante 30 minutos mientras se calentaba reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el precipitado se recogió por filtración, a través de la cual se obtuvo 6-{6-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}-9-metil-9H-purin-2-carbonitrilo (1,8 g) en forma de un cristal (pico de temperatura de absorción de calor obtenido mediante un análisis TG/DTA: cerca de 191 °C).

#### Ejemplo 103

Mediante el mismo método que en el Ejemplo 13 excepto que se usó un ácido fumárico equivalente, en lugar de una solución de cloruro de hidrógeno en EtOAc, se obtuvo monofumarato de 7-etil-4-[4-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo.

#### 60 Ejemplo comparativo 114

Se hizo reaccionar 4-(2-[4-[2-ciano-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenoxi)etil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 24. Posteriormente, mediante el mismo método que en el Ejemplo 12 excepto que se usó un ácido fumárico equivalente, en lugar de una solución de cloruro de hidrógeno en EtOAc, se obtuvo monofumarato de 4-[4-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo.

Ejemplo comparativo 115

Se hizo reaccionar 4-(2-{4-[2-ciano-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenoxi}etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 24. Posteriormente, mediante el mismo método que en el Ejemplo 15 excepto que se usó un ácido fumárico equivalente, en lugar de una solución de cloruro de hidrógeno en EtOAc, se obtuvo monofumarato de 4-[4-{2-[1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il]etoxi}-3-(trifluorometil)fenil]-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo.

Ejemplo 134

Una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en EtOAc (4,2 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de 6-{6-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-9-metil-9H-purin-2-carbonitrilo (3,9 g) en EtOH (58,5 ml) a temperatura ambiente, a través de la cual se obtuvo una solución. Después de que la solución se concentrase a presión reducida, el residuo se suspendió en EtOH (117 ml). La suspensión se agitó a 80 °C para obtener una solución y la solución se enfrió a temperatura ambiente mientras se agitaba. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido precipitado se filtró y el sólido se lavó con EtOH, a través del cual se obtuvo monoclóhidrato de 6-{6-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-9-metil-9H-purin-2-carbonitrilo (3,2 g) en forma de un cristal (pico de temperatura de absorción de calor obtenido por un análisis TG/DTA: cerca de 220 °C).

Ejemplo 135

Se añadieron óxido de isobutileno (38 µl) y N,N-diisopropiletilamina (73 µl) a una solución de monoclóhidrato de 7-metil-4-[6-[[1-(piperidin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (120 mg) en EtOH (2,4 ml)-DMF(0,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron a la misma EtOAc y agua. La extracción se realizó sobre la mezcla usando EtOAc y el extracto se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (Hex:CHCl<sub>3</sub> = 70:30 hasta 20:80), a través de la cual se obtuvo 4-{6-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il]metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (93 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo 136

Se añadieron trietilamina (30 µl), 1H-benzotriazol-1-metanol (48 mg) y triacetoxiborohidruro sódico (91 mg) a una solución de monoclóhidrato de 9-metil-6-{6-[2-(piperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-2-carbonitrilo (100 mg) en THF (1,5 ml)-EtOH (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se añadieran una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc a la mezcla de reacción, se realizó la extracción de la misma usando EtOAc y el extracto se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 100:0 hasta 80:20), a través de la cual se obtuvo 9-metil-6-{6-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-purin-2-carbonitrilo (57 mg) en forma de un sólido.

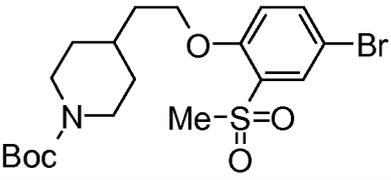
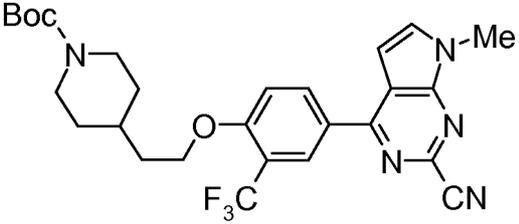
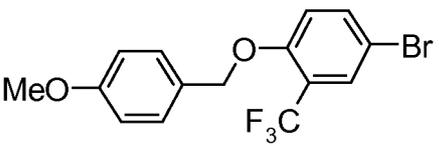
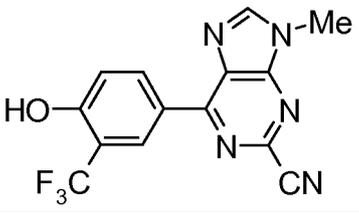
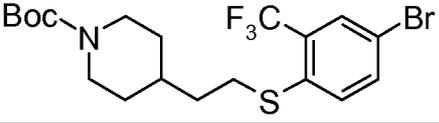
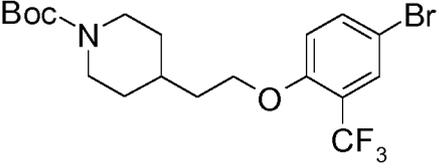
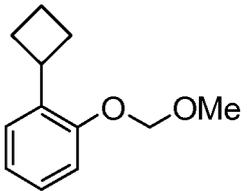
Ejemplo 143

Mediante el mismo método que en el Ejemplo 15 excepto que se usó un ácido fumárico equivalente, en lugar de una solución de cloruro de hidrógeno en EtOAc, se obtuvo monofumarato de 7-metil-4-[6-(2-[[3(S)-1-(1-metil-D-prolil)pirrolidin-3-il]oxi]etoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo.

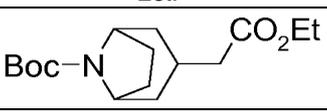
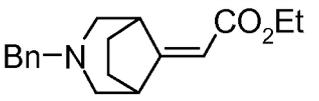
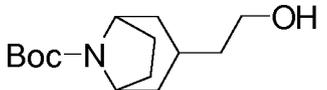
Mediante el mismo método que en los Ejemplos descritos anteriormente, se prepararon los compuestos de los Ejemplos y de los Ejemplos comparativos mostrados en las siguientes tablas. Las Estructuras de los compuestos del Ejemplo y del Ejemplo comparativo respectivos, se muestran en las Tablas 25 a 51, y los métodos de preparación, y los datos fisicoquímicos se muestran en las Tablas 52 a 64.

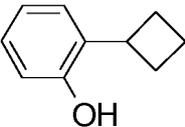
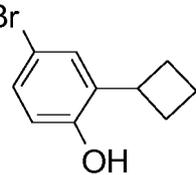
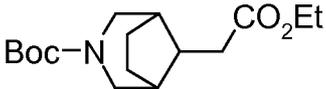
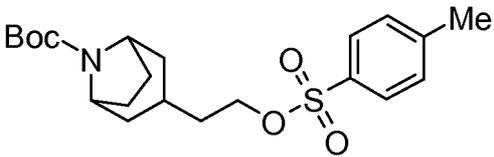
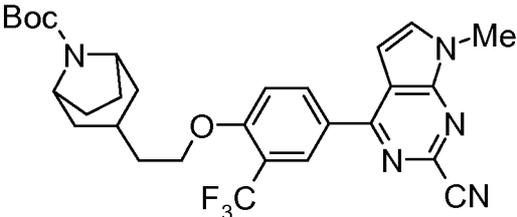
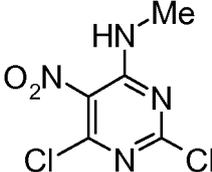
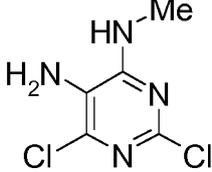
[Tabla 3]

EjP	PSyn	Est.	DAT
1	1		IEN+: 356, 358

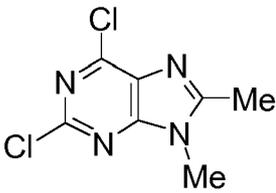
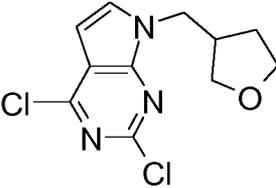
2	2		IEN+: 462, 464
3	3		IEN+: 530
4	4		Cl+: 361, 363
5	5		IEN+: 320
6	6		IEN+: 490, 492 [M+Na]
7	7		IEN+: 474, 476 [M+Na]
8	8		IEN+: 215 [M+Na]

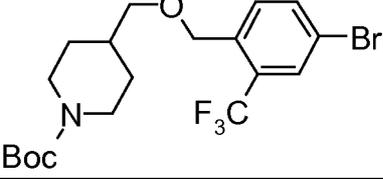
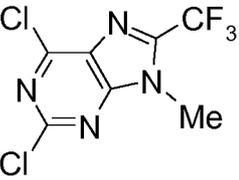
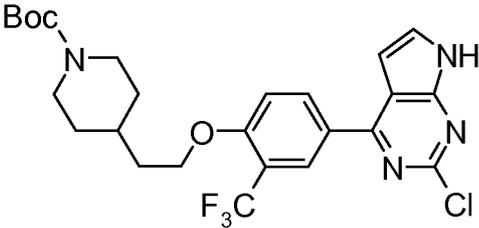
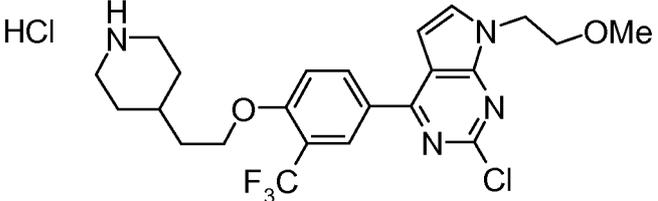
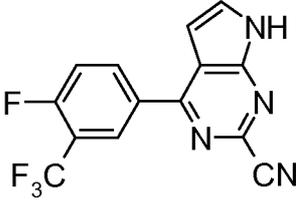
[Tabla 4]

EjP	PSyn	Est.	DAT
9	9		IEN+: 298
10	10		IEN+: 286
11	11		APCI/IEN+: 256

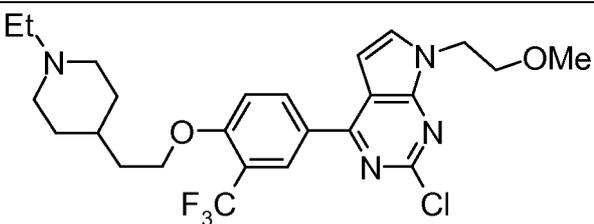
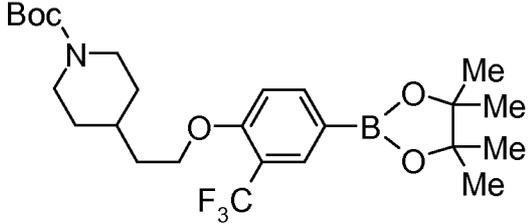
12	12		IEN+: 149
13	13		EI: 226, 228
14	14		IEN+: 298
15	15		IEN+: 432 [M+Na]
16	16		IEN+: 556
17	17		IEN+: 223, 225, 227
18	18		IEN+: 193, 195, 197

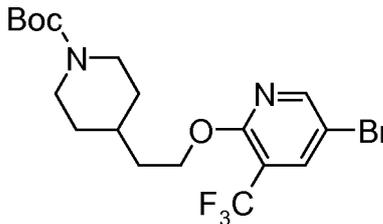
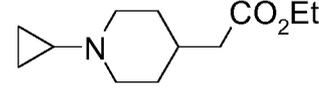
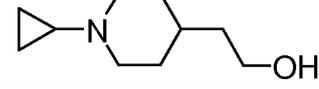
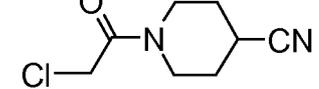
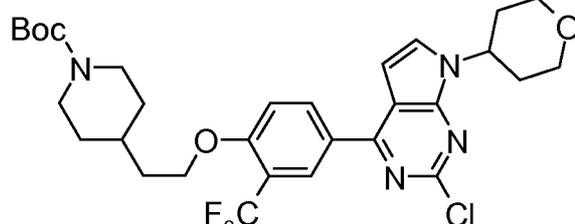
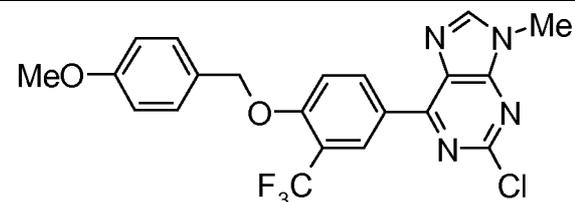
[Tabla 5]

EjP	PSyn	Est.	DAT
19	19		RMN 1: 2,63 (3H, s), 3,73 (3H, s) IEN+: 217, 219, 221
20	20		IEN+: 272, 274, 276

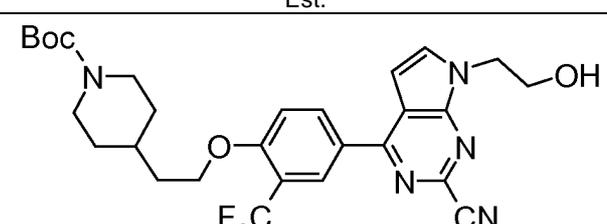
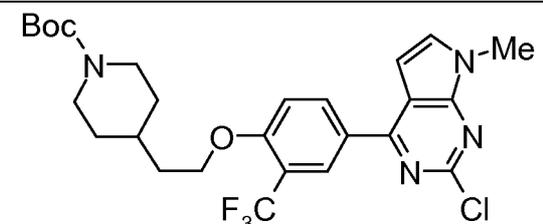
21	21		IEN+: 452, 454
22	22		IEN+: 271, 273
23	23		IEN+: 525, 527
24	24		IEN+: 483, 485
25	25		IEN+: 307

[Tabla 6]

EjP	PSyn	Est.	DAT
26	26		IEN+: 511, 513
27	27		IEN+: 522 [M+Na]

28	28		IEN+: 475, 477 [M+Na]
29	29		IEN+: 212
30	30		IEN+: 170
31	31		IEN+: 187, 189
32	32		IEN+: 609, 611
33	33		IEN+: 449, 451

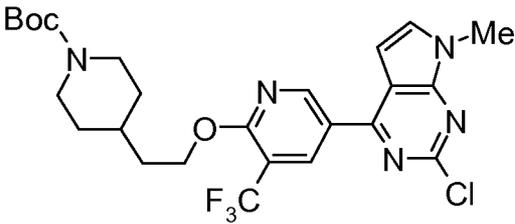
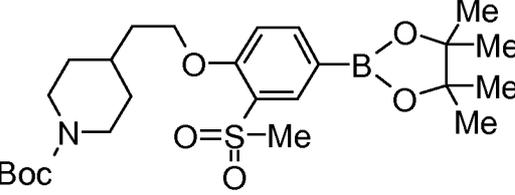
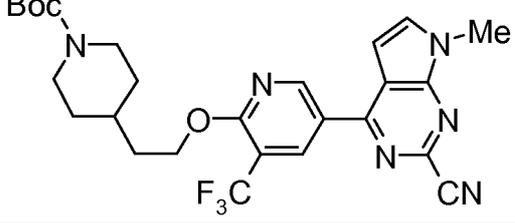
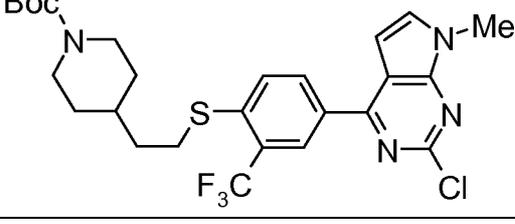
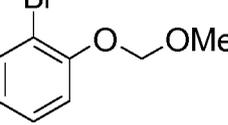
[Tabla 7]

EjP	PSyn	Est.	DAT
34	34		IEN+: 560
35	1		IEN+: 539, 541

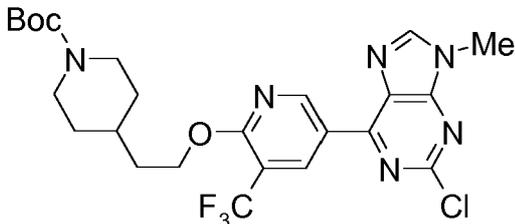
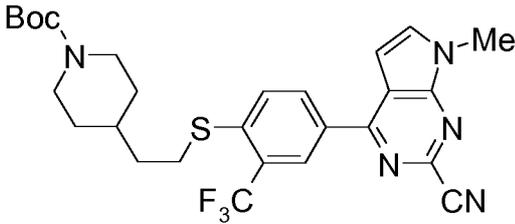
36	1		IEN+: 540, 542
37	3		IEN+: 531
38	1		IEN+: 456, 458
39	19		IEN+: 346, 348, 350
40	1		IEN+: 357, 359

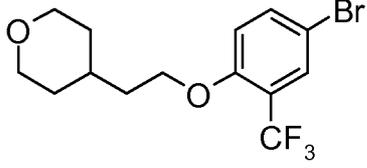
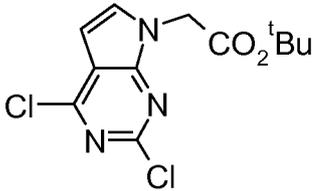
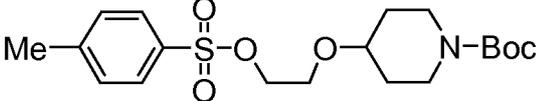
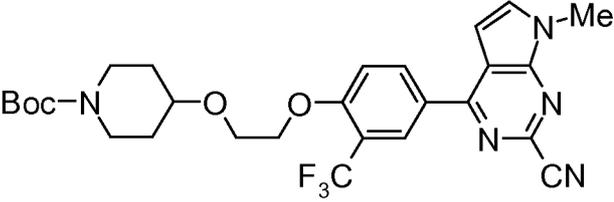
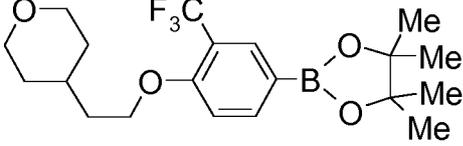
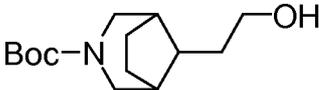
[Tabla 8]

EjP	PSyn	Est.	DAT
41	1		IEN+: 683, 685
42	3		IEN+: 674

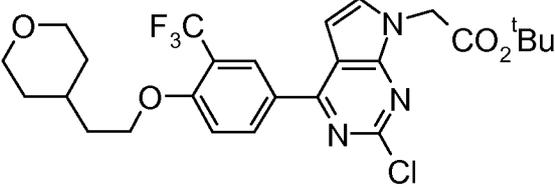
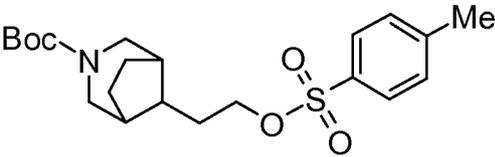
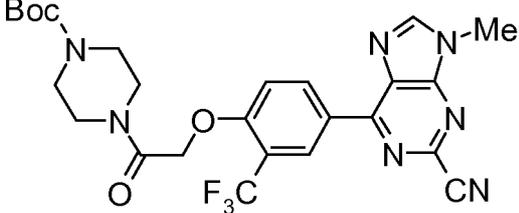
43	33		IEN+: 540, 542
44	27		IEN+: 510
45	3		IEN+: 531
46	33		IEN+: 555, 557
47	4		EI: 216, 218

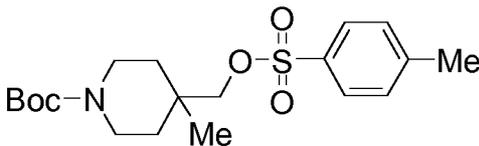
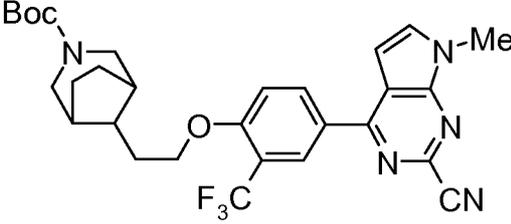
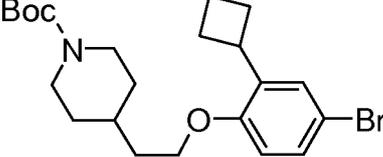
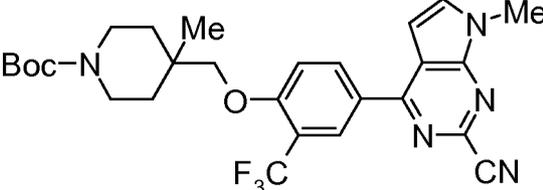
[Tabla 9]

EjP	PSyn	Est.	DAT
48	48		IEN+: 541, 543
49	3		IEN+: 546

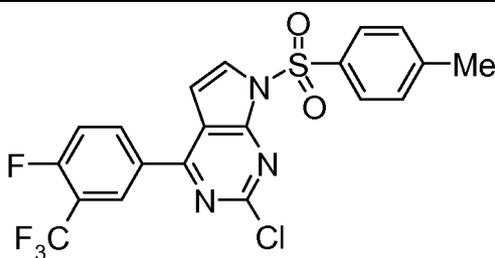
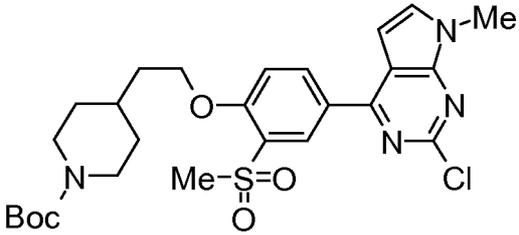
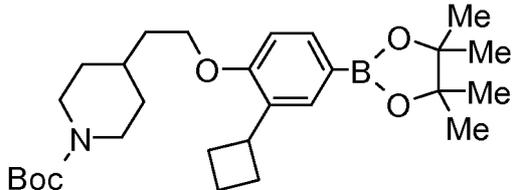
50	4		IEN+: 353, 355
51	19		IEN+: 302, 304, 306
52	15		APCI/IEN+: 344 [M-tBu+H]
53	16		IEN+: 546
54	27		IEN+: 423 [M+Na]
55	11		IEN+: 256

[Tabla 10]

EjP	PSyn	Est.	DAT
56	1		IEN+: 540, 542
57	15		IEN+: 432 [M+Na]
58	16		IEN+: 546

59	15		IEN+: 406 [M+Na]
60	16		IEN+: 556
61	7		IEN+: 460, 462 [M+Na]
62	16		IEN+: 530

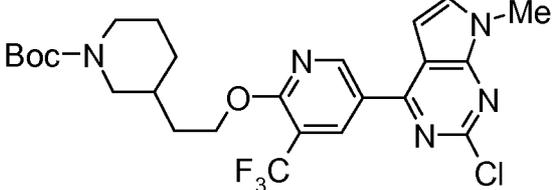
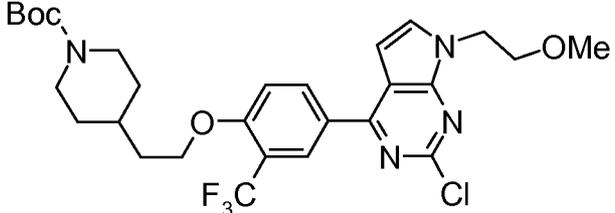
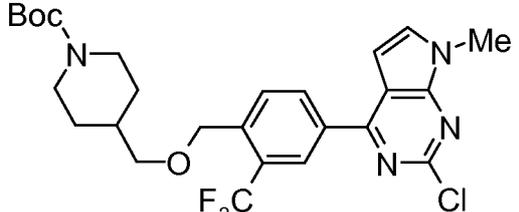
[Tabla 11]

EjP	PSyn	Est.	DAT
63	1		IEN+: 470, 472
64	1		IEN+: 549, 551
65	27		IEN+: 508 [M+Na]

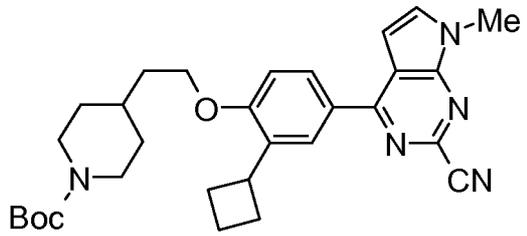
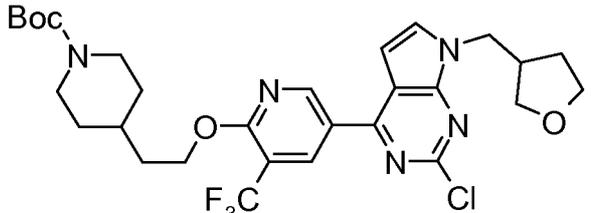
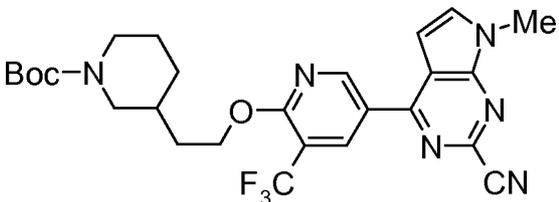
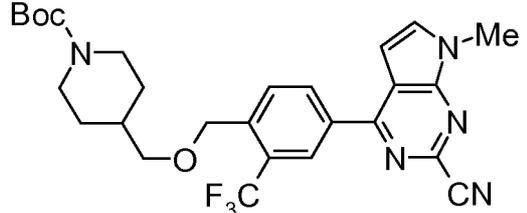
66	3		IEN+: 461
67	1		IEN+: 554, 556
68	3		IEN+: 545

[Tabla 12]

EjP	PSyn	Est.	DAT
69	19		IEN+: 246, 248, 250
70	1		IEN+: 330, 332
71	28		IEN+: 453, 455
72	1		IEN+: 525, 527

73	33		IEN+: 540, 542
74	1		IEN+: 583, 585
75	33		IEN+: 539, 541

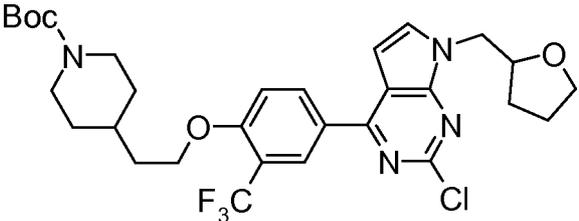
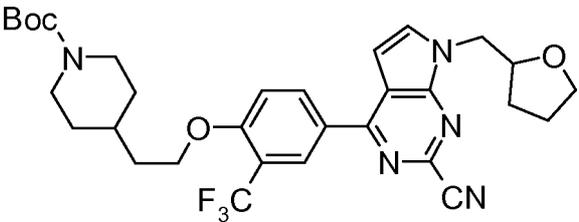
[Tabla 13]

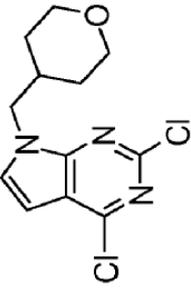
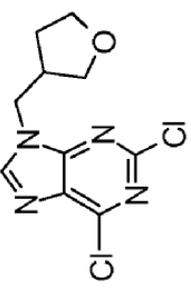
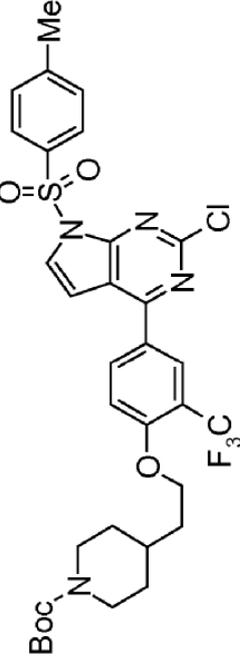
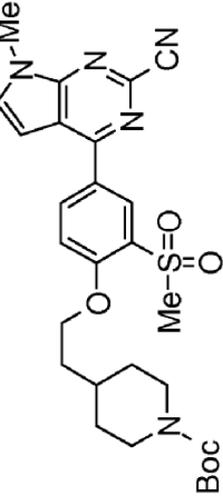
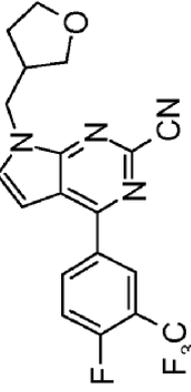
EjP	PSyn	Est.	DAT
76	3		IEN+: 516
77	33		IEN+: 610, 612
78	3		IEN+: 531
79	3		IEN+: 530

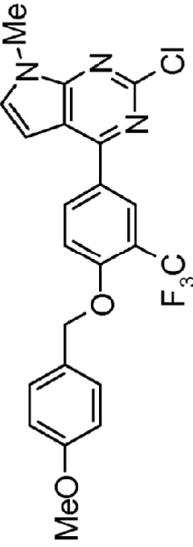
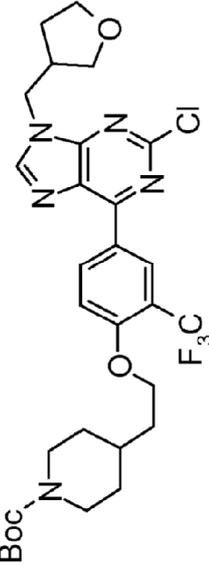
80	1		IEN+: 609, 611
81	7		IEN+: 492, 494 [M+Na]
82	3		IEN+: 601

[Tabla 14]

EjP	PSyn	Est.	DAT
83	33		IEN+: 631, 633 [M+Na]
84	3		IEN+: 600
85	3		IEN+: 622 [M+Na]
86	3		IEN+: 321

87	19	 <chem>COC1CCN(C1)C2CCOC3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F=C4C=NC(Cl)=N4C5=CN(C5)C6OCCO6</chem>	IEN+: 609, 611
88	3	 <chem>COC1CCN(C1)C2CCOC3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F=C4C=NC(C#N)=N4C5=CN(C5)C6OCCO6</chem>	IEN+: 600

EJP	PSyn	[Tabla 15] Est.	DAT
89	20		IEN+: 286, 288, 290
90	20		RMN 1: 1,57-1,67 (1H, m), 1,88-1,99 (1H, m), 2,78-2,88 (1H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 3,59-3,68 (2H, m), 3,75-3,82 (1H, m), 4,20-4,31 (2H, m), 8,79 (1H, s) IEN+: 273, 275, 277
91	1		IEN+: 679, 681
92	3		IEN+: 562 [M+Na]
93	20		IEN+: 391

EJP	PSyn	Est.	DAT
94	33		IEN+: 448, 450
95	1		IEN+: 610, 612

[Tabla 16]

EjP	PSyn	Est.	DAT
96	33		IEN+: 611, 613
97	1		IEN+: 595, 597
98	10		IEN+: 226
99	3		IEN+: 670
100	3		IEN+: 586
101	3		IEN+: 601
102	25		IEN+: 516

[Tabla 17]

EjP	PSyn	Est.	DAT
103	33		IEN+: 624, 626
104	3		IEN+: 602
105	5		IEN+: 319
106	9		IEN+: 228
107	2		IEN+: 409, 411
108	19		IEN+: 315, 317, 319
109	30		IEN+: 186
110	110		IEN+: 501

[Tabla 18]

EjP	PSyn	Est.	DAT
111	33		IEN+: 566
112	15		IEN+: 370
113	3		IEN+: 637 [M+Na]
114	32		IEN+: 581, 583
115	16		IEN+: 488
116	31		IEN+: 166, 168
117	31		IEN+: 184, 186
118	16		IEN+: 538 [M+Na]

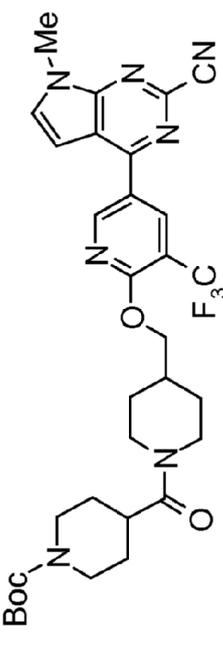
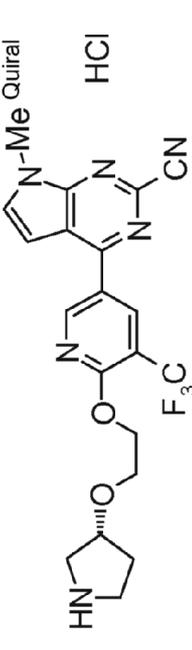
[Tabla 19]

EjP	PSyn	Est.	DAT
119	16		IEN+: 516
120	19		IEN+: 544
121	15		IEN+: 324
122	15		IEN+: 340
123	33		IEN+: 653, 655
124	3		IEN+: 557
125	32		IEN+: 595, 597

[Tabla 20]

EjP	PSyn	Est.	DAT
126	3		IEN+: 600
127	3		IEN+: 644
128	3		IEN+: 586
129	3		IEN+: 572
130	33		IEN+: 558, 560
131	19		IEN+: 573

[Tabla 21]		Est.		DAT
EjP	PSyn	Chemical Structure		Mass Spectrometry
132	3			IEN+: 549
133	133			IEN+: 554 [M+Na]
134	4			IEN+: 460, 462 [M+Na]
135	27			IEN+: 508 [M+Na]
136	27			RMN 2: 1,34 (12H, s), 1,44 (3H, t, J=7.0 Hz), 4,14 (2H, c, J=7.0 Hz), 6,96 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,90 (1H, dd, J=1,3,8,4 Hz), 7,98-8,01 (1H, m)
137	137			IEN+: 296 [M+Na]

138	138		IEN+: 628
139	139		IEN+: 433

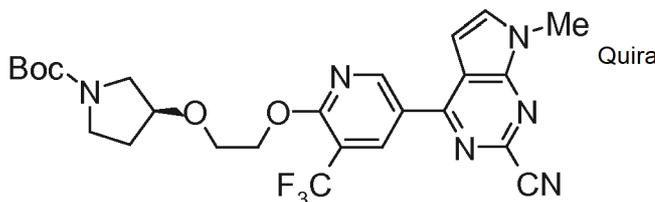
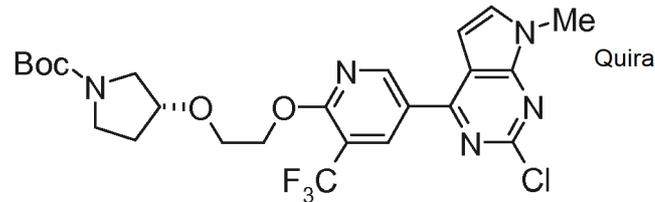
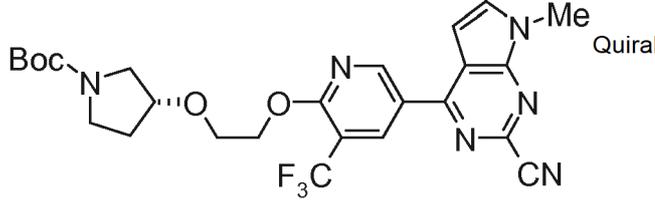
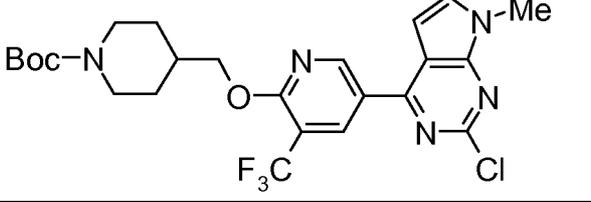
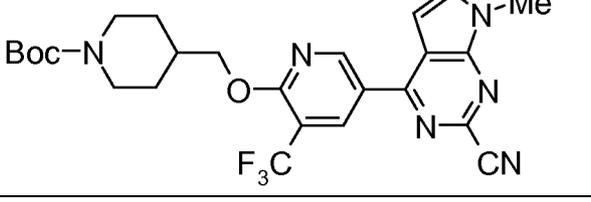
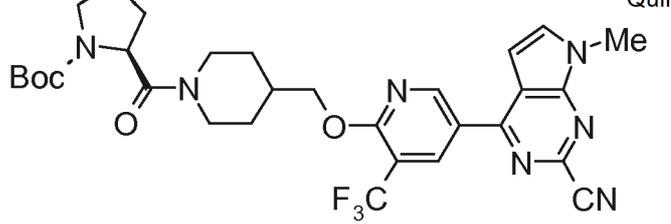
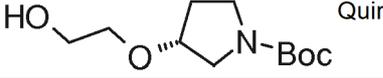
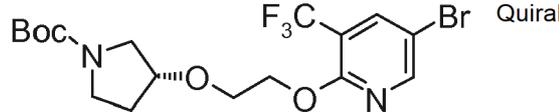
[Tabla 22]

EjP	PSyn	Est.	DAT
140	138	<p>Quiral</p>	IEN+: 629
141	10		IEN+: 210
142	9		IEN+: 212
143	11		IEN+: 170
144	2		IEN+: 393, 395
145	33		IEN+: 481, 483
146	28		IEN+: 339, 341 [M-Boc+H]
147	2		IEN+: 409, 411

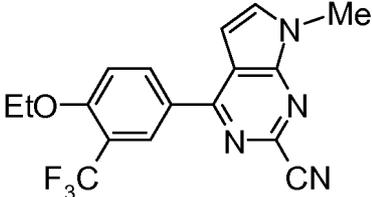
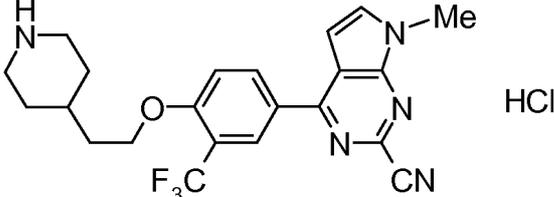
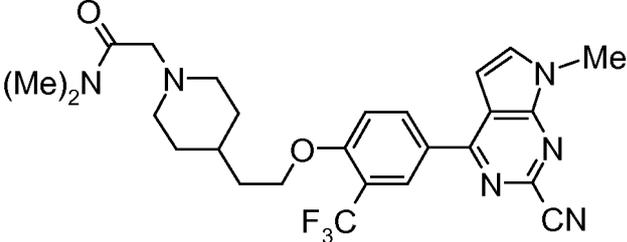
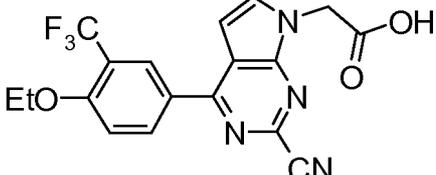
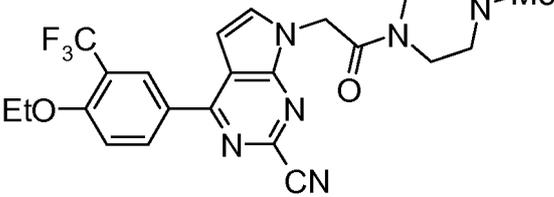
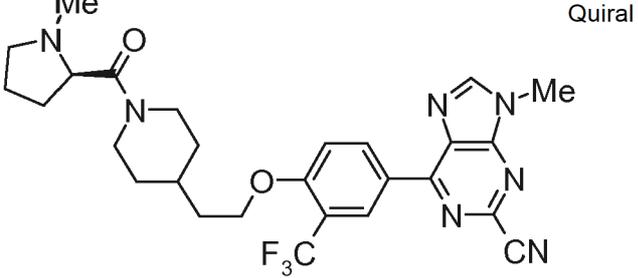
[Tabla 23]

EjP	PSyn	Est.	DAT
148	33		IEN+: 497, 499
149	137		IEN+: 274
150	30		IEN+: 232
151	2		IEN+: 455, 457
152	2		IEN+: 469, 471
153	33		IEN+: 556, 558
154	33		IEN+: 542, 544
155	3		IEN+: 547

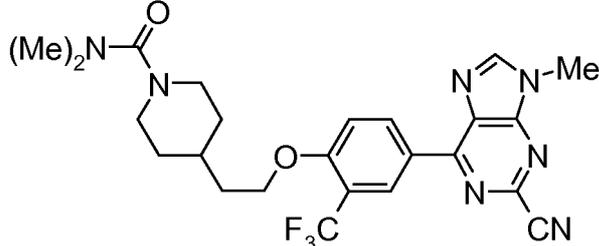
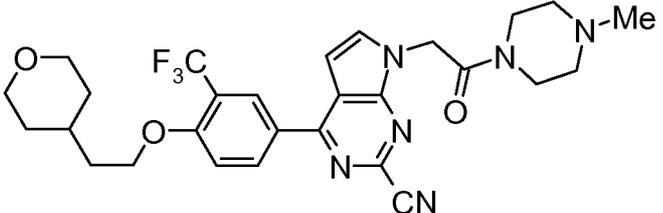
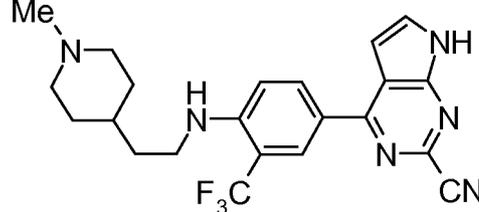
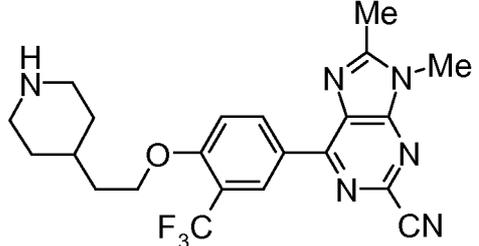
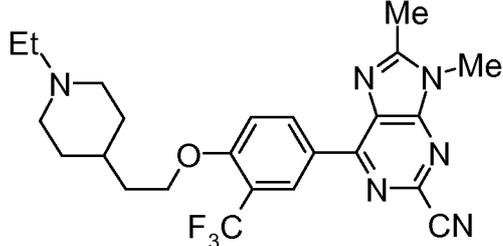
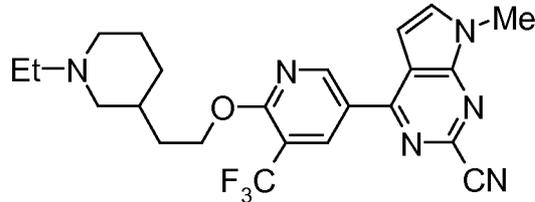
[Tabla 24]

EjP	PSyn	Est.	DAT
156	3	 <p>Quiral</p>	IEN+: 533
157	33	 <p>Quiral</p>	IEN+: 542, 544
158	3	 <p>Quiral</p>	IEN+: 533
159	33		IEN+: 526, 528
160	3		IEN+: 517
161	138	 <p>Quiral</p>	IEN+: 614
162	30	 <p>Quiral</p>	IEN+: 232
163	2	 <p>Quiral</p>	IEN+: 477, 479 [M+Na]

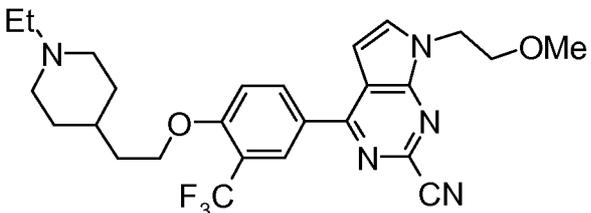
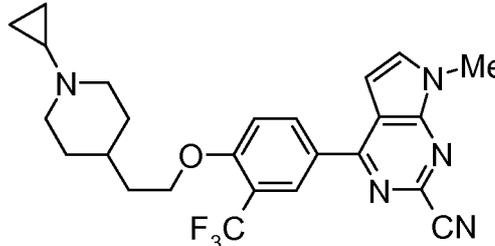
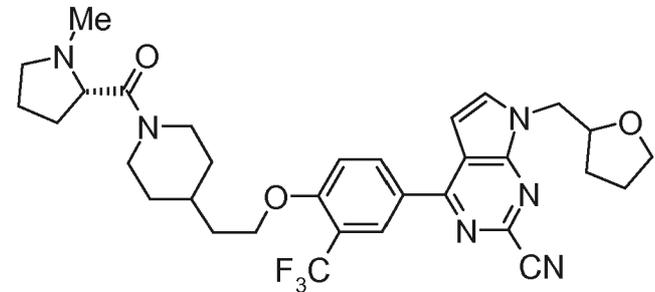
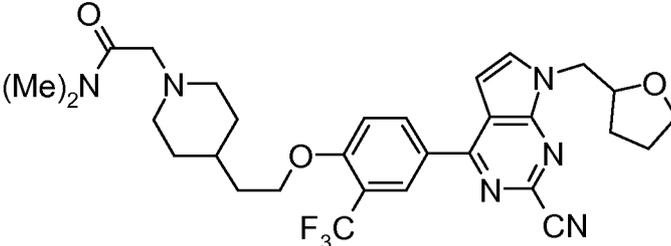
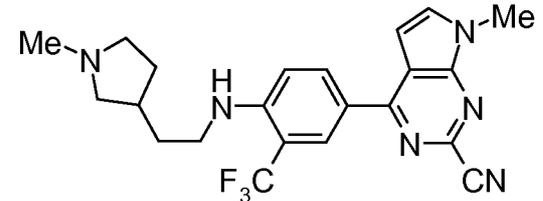
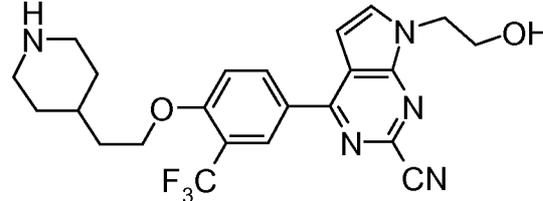
[Tabla 25]

Ej	Est.
n.º 1	
2	
3	
n.º 4	
n.º 5	
6	

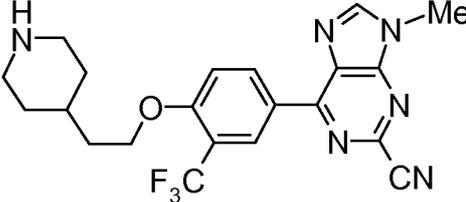
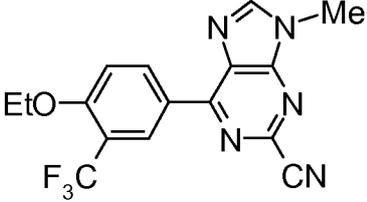
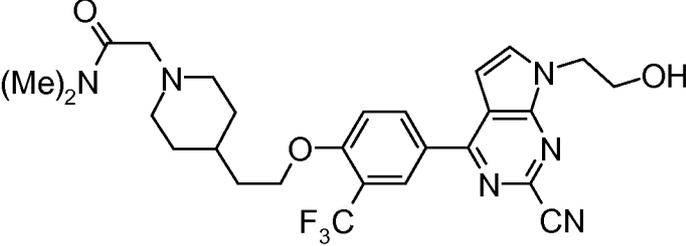
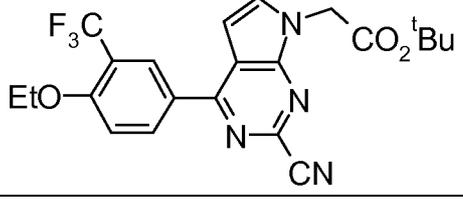
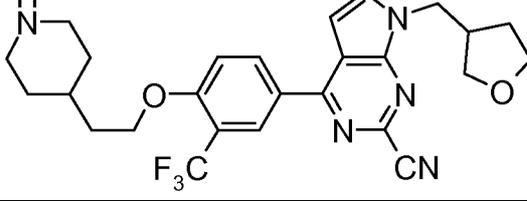
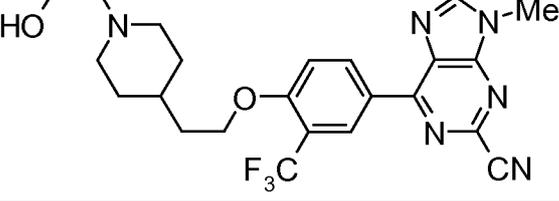
[Tabla 26]

Ej	Est.
7	
n.º 8	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
n.º 9	
n.º 10	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
n.º 11	
12	 <p style="text-align: right;">HCl</p>

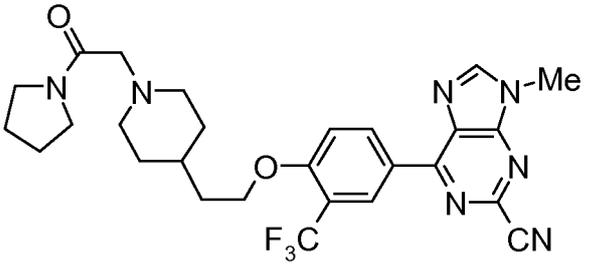
[Tabla 27]

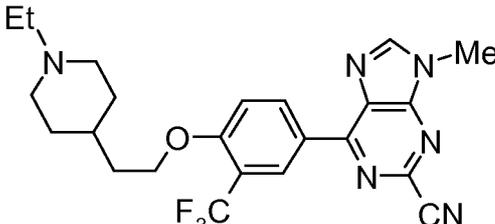
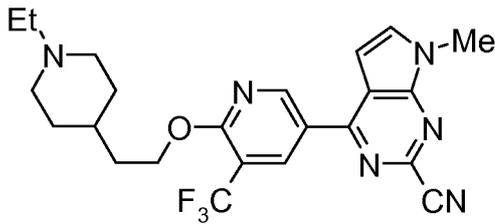
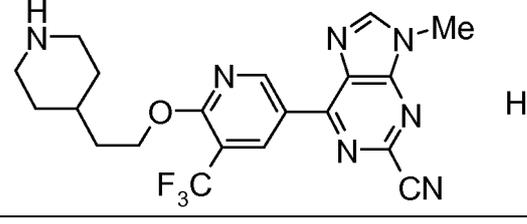
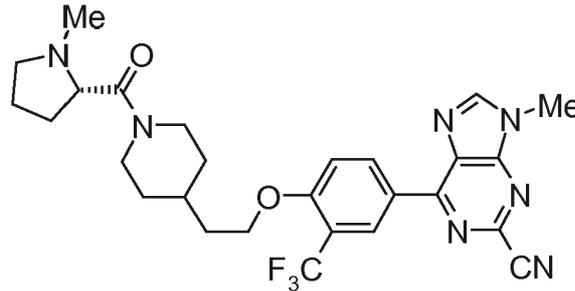
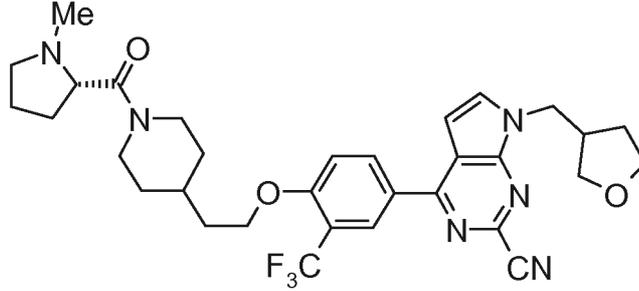
Ej	Est.
n.º 13	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
14	
15	 <p style="text-align: right;">Quiral HCl</p>
16	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
n.º 17	 <p style="text-align: right;">Fum</p>
n.º 18	 <p style="text-align: right;">HCl</p>

[Tabla 28]

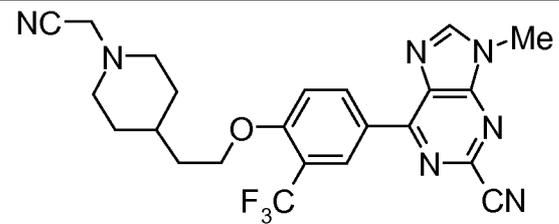
Ej	Est.
19	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
n.º 20	
n.º 21	
n.º 22	
23	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
24	

[Tabla 29]

Ej	Est.
25	

26	
27	
28	 HCl
29	 Quiral
30	 Quiral

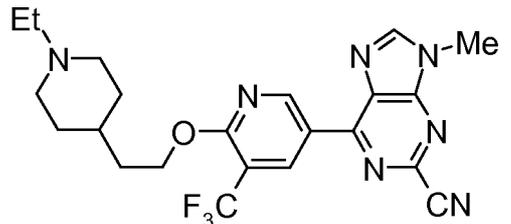
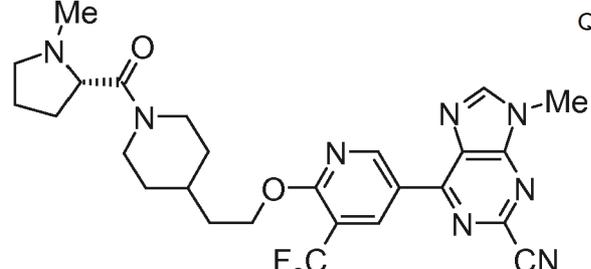
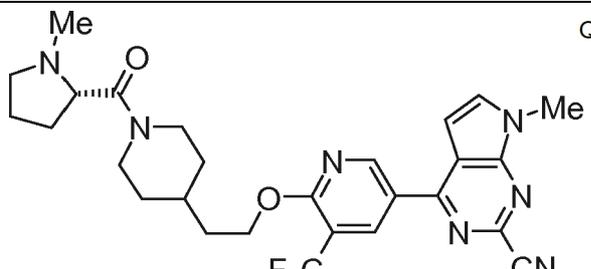
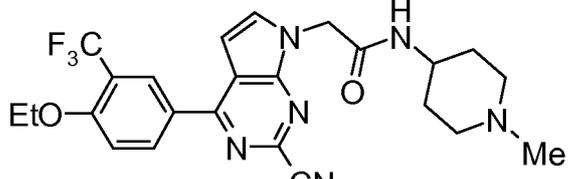
[Tabla 30]

Ej	Est.
31	

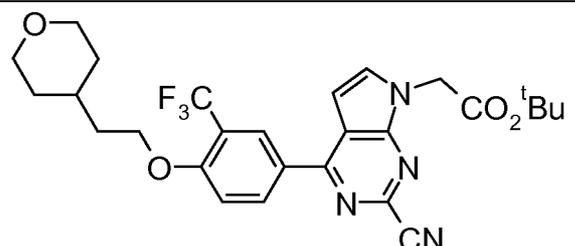
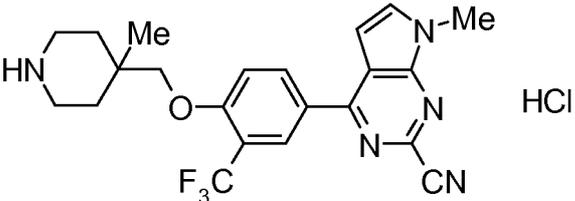
32	
33	
34	
35	
36	

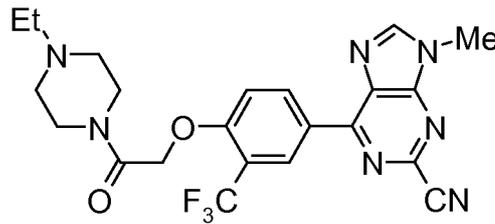
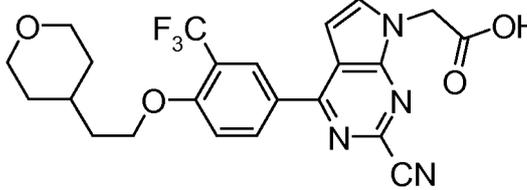
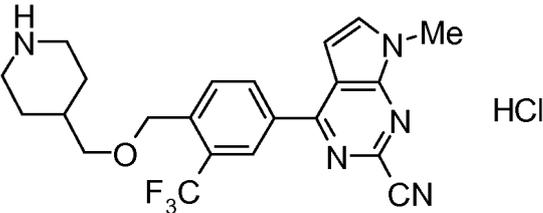
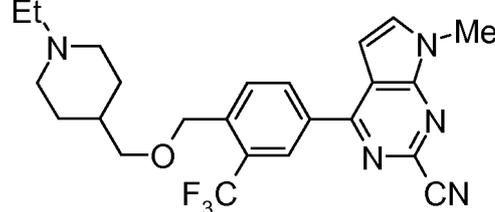
[Tabla 31]

Ej	Est.
37	
38	

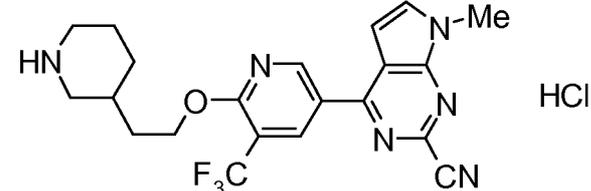
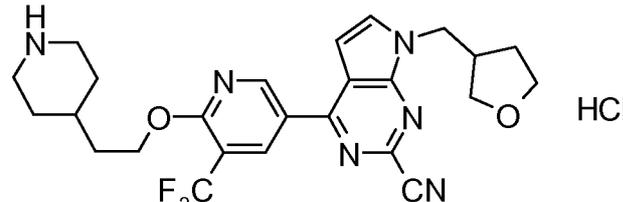
39	
40	Quiral 
41	Quiral 
n.º 42	

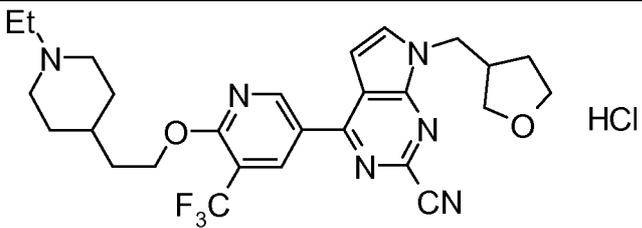
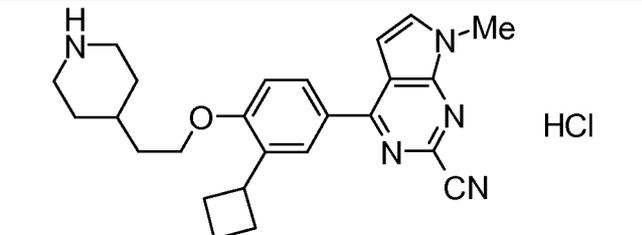
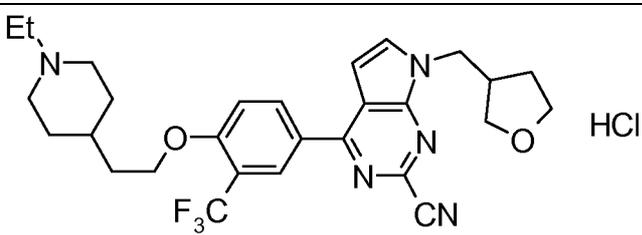
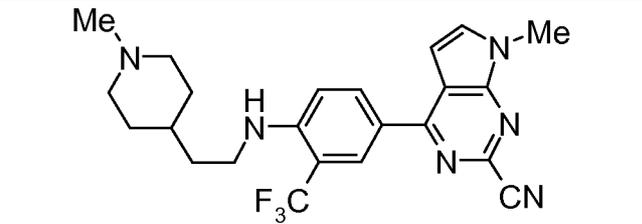
[Tabla 32]

Ej	Est.
n.º 43	
44	HCl 

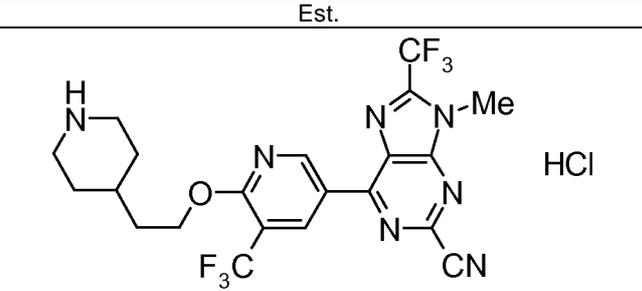
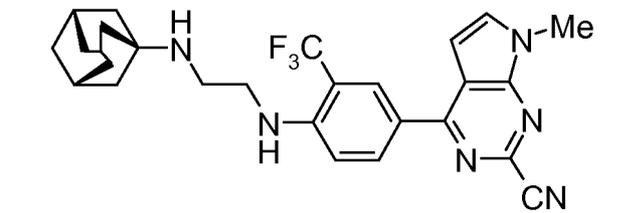
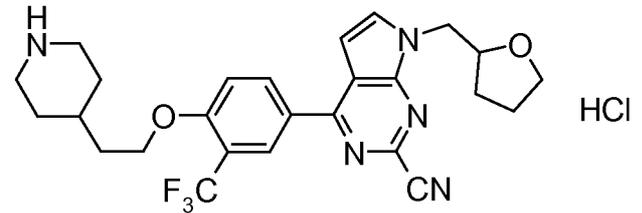
45	
n.º 46	
n.º 47	
n.º 48	
n.º 49	

[Tabla 33]

Ej	Est.
50	
51	

52	 HCl
n.º 53	 HCl
54	 HCl
n.º 55	 HCl

[Tabla 34]

Ej	Est.
n.º 56	 HCl
n.º 57	
58	 HCl

n.º 59	
n.º 60	
n.º 61	

[Tabla 35]

Ej	Est.
n.º 62	
n.º 63	
n.º 64	
65	

66	<p style="text-align: right;">HCl</p>
n.º 67	

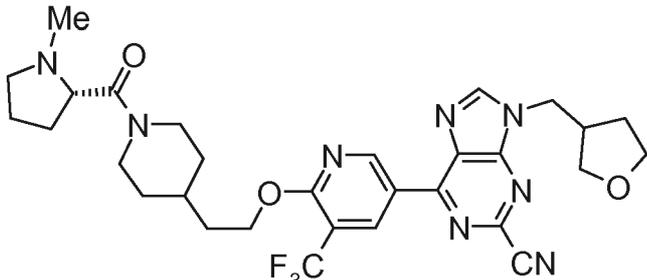
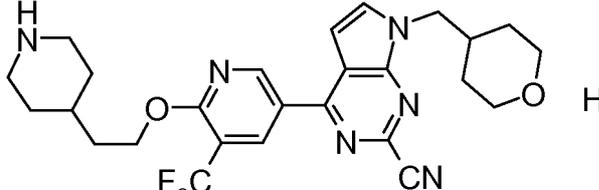
[Tabla 36]

Ej	Est.
n.º 68	<p style="text-align: right;">HCl</p>
n.º 69	<p style="text-align: right;">Quiral</p>
70	
71	
72	

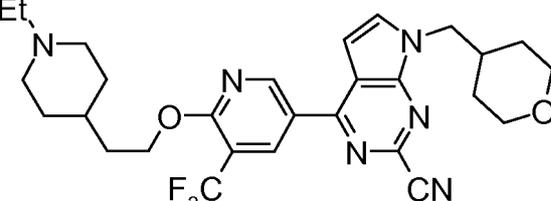
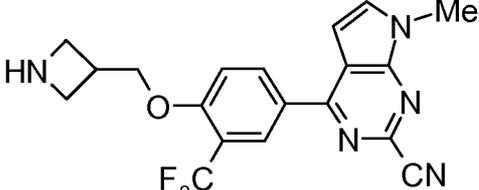
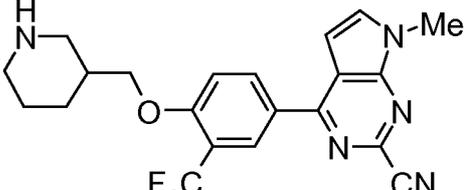
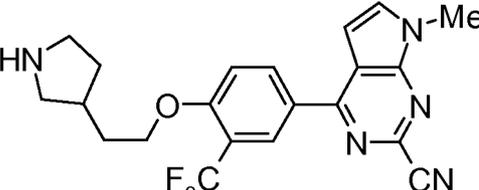
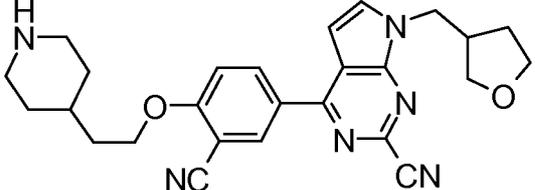
73		HCl
n.º 74		HCl

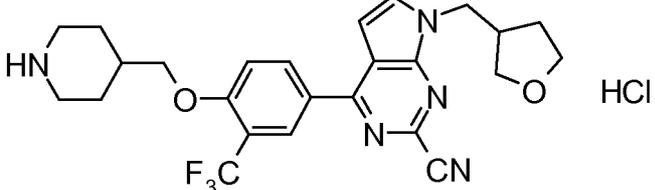
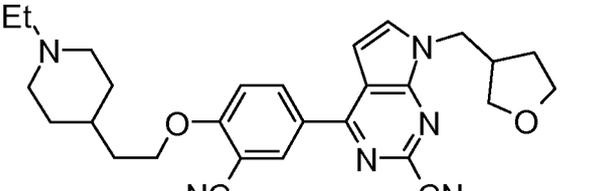
[Tabla 37]

Ej	Est.	
n.º 75		HCl
76		HCl
77		Quiral
n.º 78		HCl

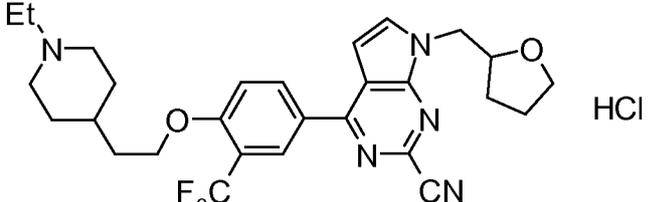
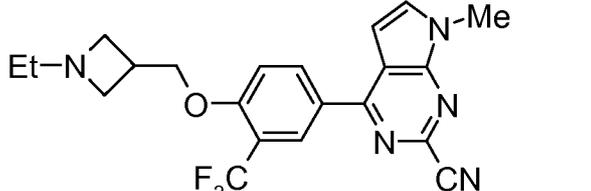
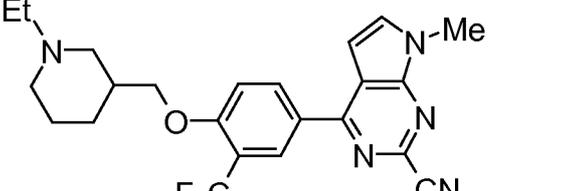
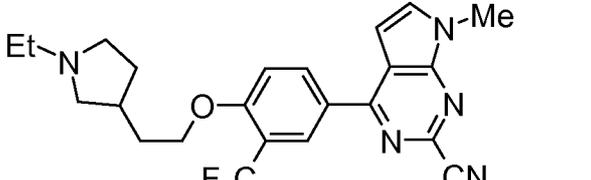
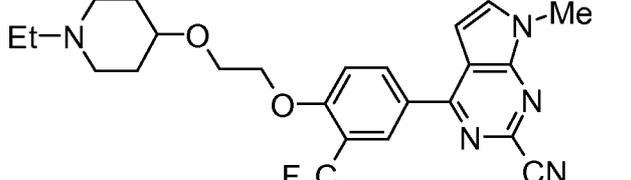
79	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
n.º 80	 <p style="text-align: right;">HCl</p>

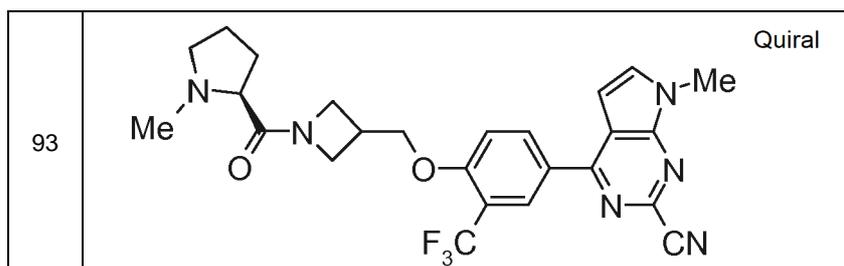
[Tabla 38]

Ej	Est.
n.º 81	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
82	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
83	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
84	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
85	 <p style="text-align: right;">HCl</p>

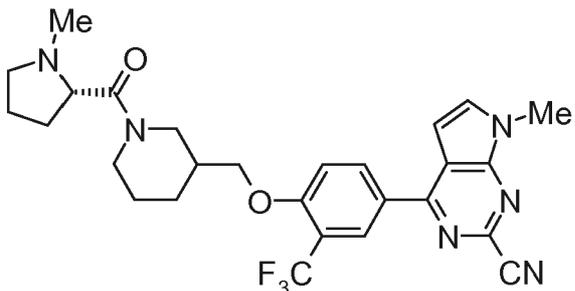
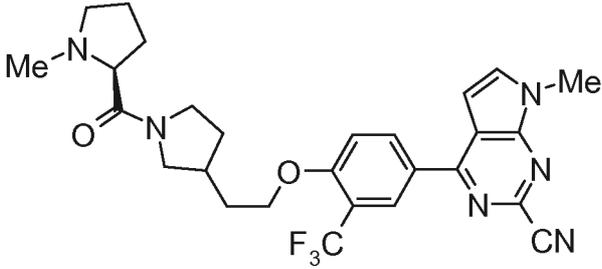
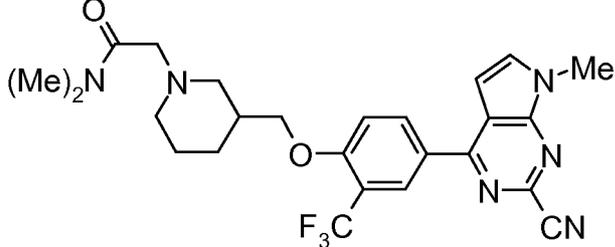
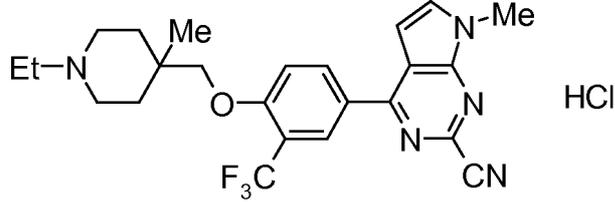
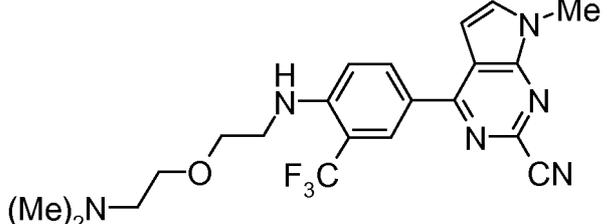
86	
87	

[Tabla 39]

Ej	Est.
88	
89	
90	
91	
92	

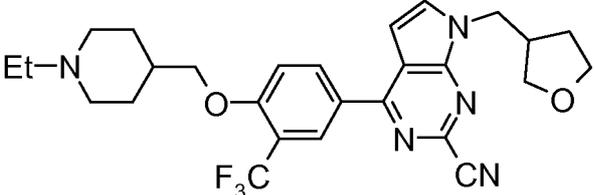
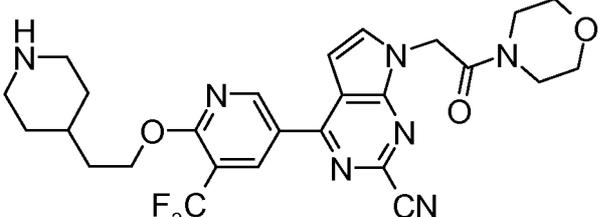
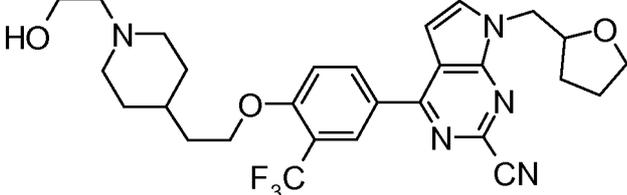
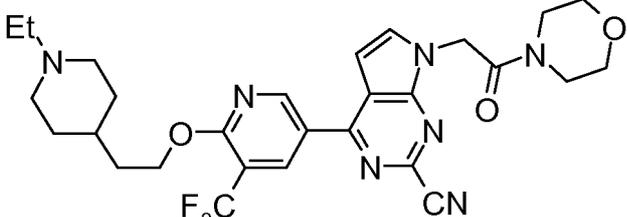
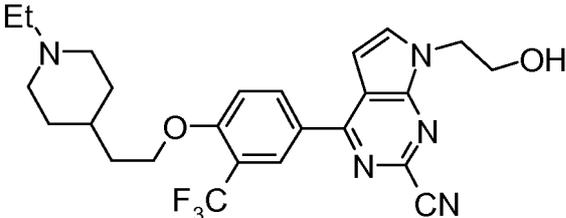
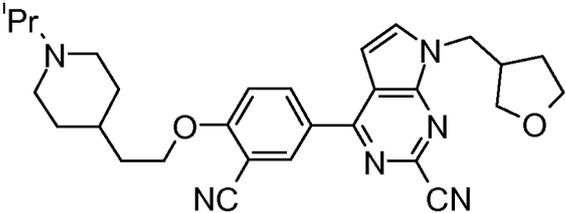


[Tabla 40]

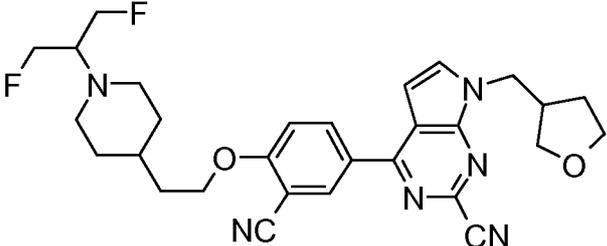
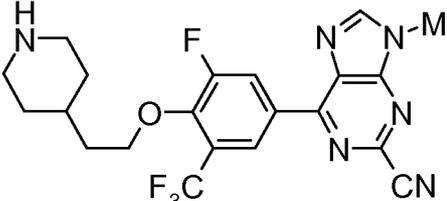
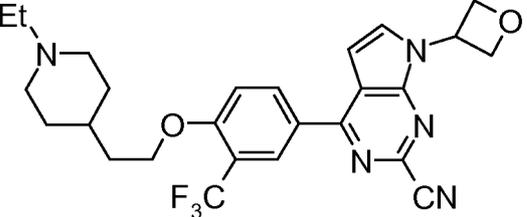
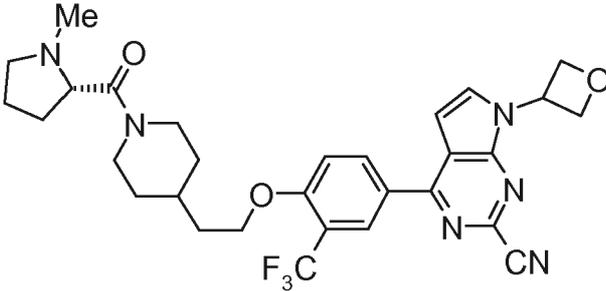
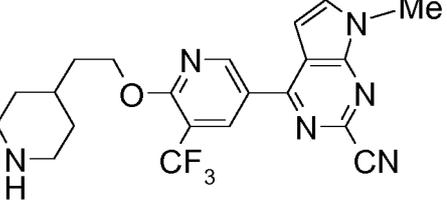
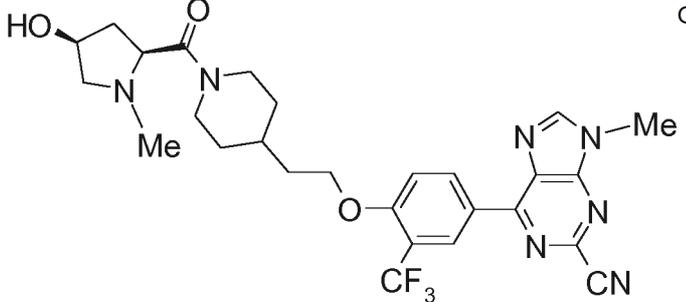
Ej	Est.	
94		Quiral
95		Quiral
96		
97		HCl
n.º 98		



[Tabla 42]

Ej	Est.
106	 <p style="text-align: right;">Fum</p>
n.º 107	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
108	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
n.º 109	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
n.º 110	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
111	

[Tabla 43]

Ej	Est.
112	
113	
n.º 114	
n.º 115	
116	
117	

[Tabla 44]

Ej	Est.
118	
119	
120	
121	

[Tabla 45]

Ej	Est.
122	

n.º 123	
124	
125	
126	
127	

[Tabla 46]

Ej	Est.
128	
129	

130	
n.º 131	
n.º 132	
n.º 133	

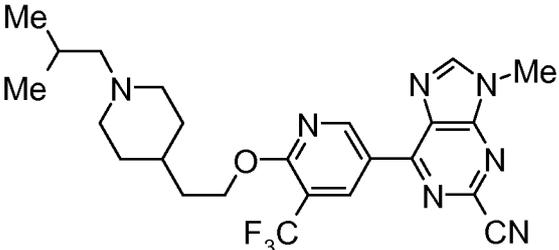
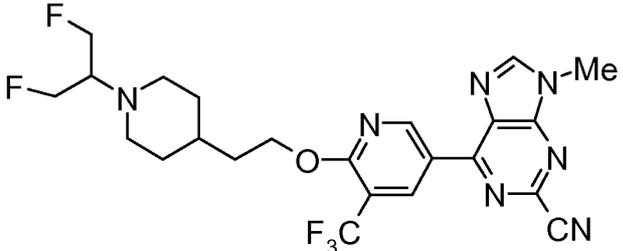
[Tabla 47]

Ej	Est.
134	
135	
136	

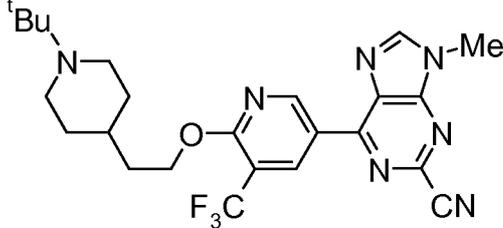
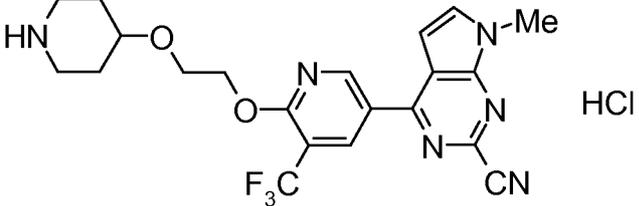
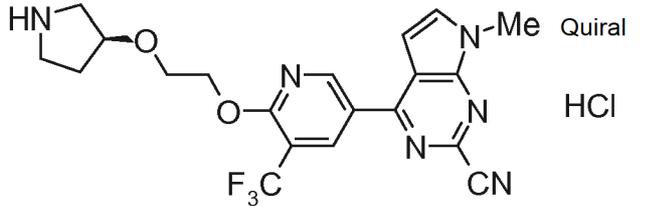
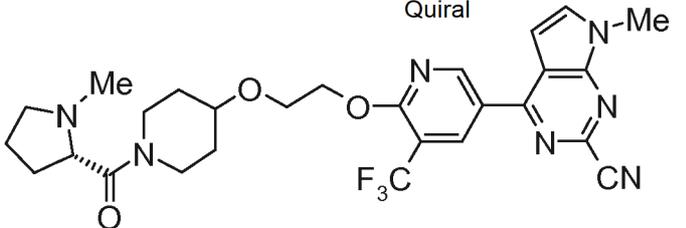
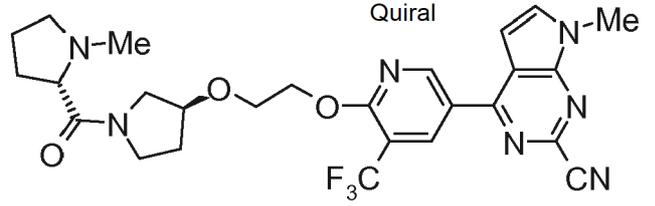
n.º 137	<p>Quiral</p>
138	<p>Quiral HCl</p>
139	

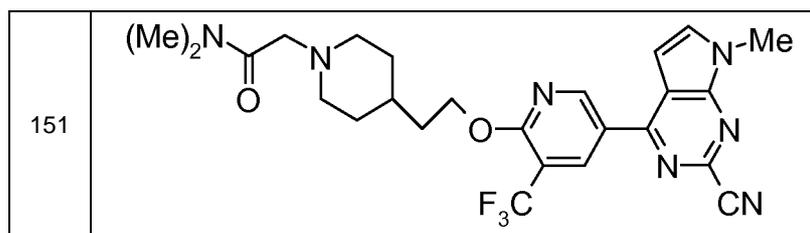
[Tabla 48]

Ej	Est.
140	<p>Quiral</p>
141	
142	
143	<p>Quiral Fum</p>

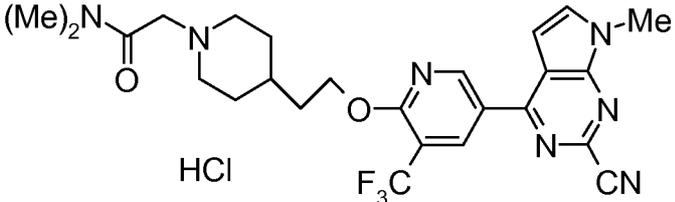
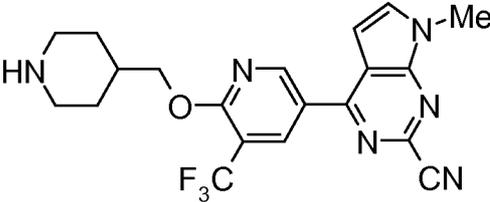
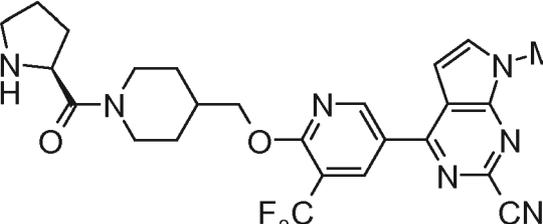
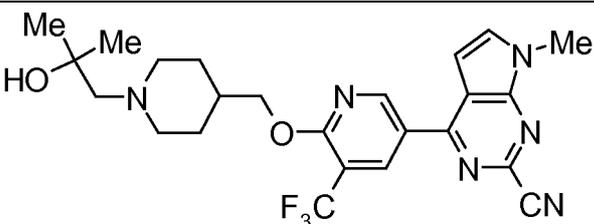
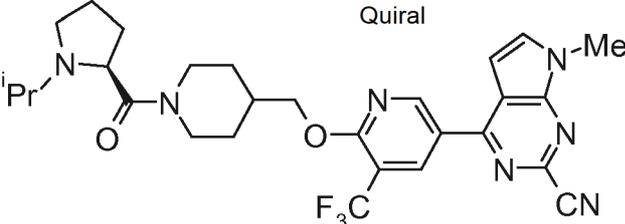
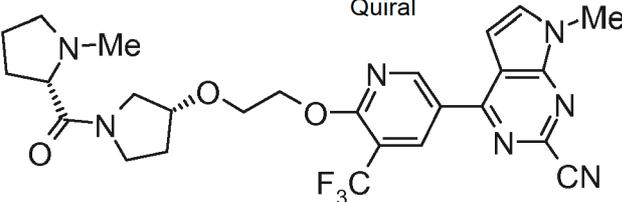
144	
145	

[Tabla 49]

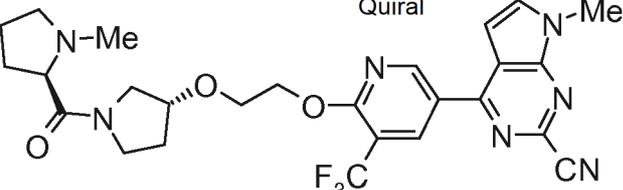
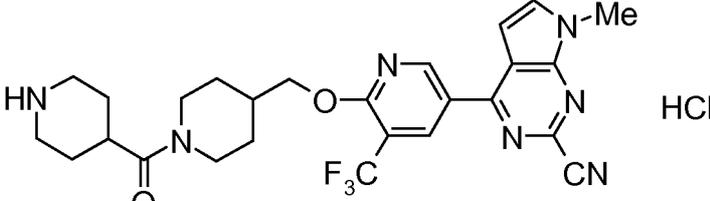
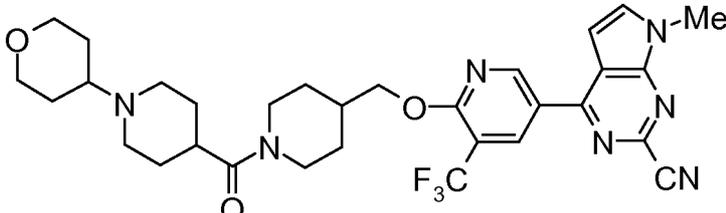
Ej	Est.
146	
147	
148	
149	
150	



[Tabla 50]

Ej	Est.
152	
153	
154	
155	
156	
157	

[Tabla 51]

Ej	Est.
158	<p data-bbox="906 331 976 358">Quiral</p>  <chem data-bbox="550 336 1173 526">CC1CC[C@@H](C(=O)N2CC[C@H]2)C1CCOC3CCOC4=CN=C(C=C4C5=NC(=N)N=C5N)C6=NC(=O)N=C6N</chem>
159	 <chem data-bbox="510 560 1220 761">CC1=CN2C(=NC=C2N1)C3=CC(=C(C=C3)C(F)(F)F)OC4CCOC(=O)C5CCNCC5</chem> HCl
n.º 160	 <chem data-bbox="502 795 1228 1008">CC1=CN2C(=NC=C2N1)C3=CC(=C(C=C3)C(F)(F)F)OC4CCOC(=O)C5CCN(C5)C6OCCO6</chem>

[Tabla 52]

Ej	Syn	DAT
n.º 1	1	RMN 1: 1,40 (3H, t, J=7,0 Hz), 3,92 (3H, s), 4,31 (2H, c, J=7,0 Hz), 7,11 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,48 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,04 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,38 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,47 (1H, dd, J=2,2,8,8 Hz); IEN+: 347
2	2	RMN 1: 1,33-1,49 (2H, m), 1,73-1,94 (5H, m), 2,77-2,90 (2H, m), 3,21-3,31 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,27-4,36 (2H, m), 7,11 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,50 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,06 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,39 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,48 (1H, dd, J=2,2,8,8 Hz), 8,56 (1H, a), 8,80 (1H, a); IEN+: 430
3	3	RMN 2: 1,32-1,45 (2H, m), 1,54-1,67 (1H, m), 1,69-1,78 (2H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 2,03-2,15 (2H, m), 2,89-2,93 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,15 (2H, s), 3,96 (3H, s), 4,17-4,24 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,16 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,47 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,36 (1H, dd, J=2,2,8,7 Hz), 8,41 (1H, d, J=2,2 Hz); IEN+: 515
n.º 4	4	RMN 2: 1,50 (3H, t, J=6,8 Hz), 4,22 (2H, c, J=6,8 Hz), 5,12 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,07-7,15 (1H, m), 7,45-7,54 (1H, m), 8,21-8,39 (2H, m); IEN+: 391
n.º 5	5	RMN 2: 1,51 (3H, t, J=6,8 Hz), 2,36 (3H, s), 2,45 (2H, t, J=4,8 Hz), 2,55 (2H, t, J=4,8 Hz), 3,64-3,71 (4H, m), 4,25 (2H, c, J=6,8 Hz), 5,18 (2H, s), 6,97 (1H, d, J=4 Hz), 7,17 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,59 (1H, d, J=4 Hz), 8,35 (1H, dd, J=2,4,8,8 Hz), 8,41 (1H, d, J=2,4 Hz); IEN+: 473
6	6	RMN 1: 0,97-1,22 (2H, m), 1,59-1,85 (8H, m), 1,97-2,04 (1H, m), 2,10-2,24 (4H, m), 2,44-2,60 (1H, m), 2,87-3,02 (2H, m), 3,02-3,17 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,10-4,46 (4H, m), 7,56 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,91 (1H, s), 9,05 (1H, dd, J=2,1,8,9 Hz), 9,16 (1H, d, J=2,1 Hz); IEN+: 542
7	7	RMN 1: 1,09-1,25 (2H, m), 1,60-1,81 (5H, m), 2,59-2,69 (2H, m), 2,71 (6H, s), 3,48-3,59 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,32 (2H, t, J=6,2 Hz), 7,57 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,92 (1H, s), 9,06 (1H, dd, J=2,2,8,9 Hz), 9,17 (1H, d, J=2,1 Hz); IEN+: 502
n.º 8	8	RMN 1: 1,20-1,31 (2H, m), 1,61-1,68 (2H, m), 1,72-1,82 (3H, m), 2,74-2,84 (2H, m), 2,94-3,71 (10H, m), 3,82-3,88 (2H, m), 4,09-4,46 (3H, m), 5,47 (2H, s a), 7,16 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,92 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,39 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,49 (1H, dd, J=2,4,8,8 Hz), 10,87 (1H, s a); IEN+: 557
n.º 9	9	RMN 1: 1,12-1,34 (3H, m), 1,49-1,57 (2H, m), 1,64-1,71 (2H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,70-2,77 (2H, m), 3,27-3,78 (2H, m), 6,15 (1H, t, J=6 Hz), 7,00 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,05 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,93 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,29-8,34 (2H, m), 12,81 (1H, s a); IEN+: 429
n.º 10	10	RMN 1: 1,33-1,48 (2H, m), 1,73-1,94 (5H, m), 2,75 (3H, s), 2,78-2,92 (2H, m), 3,22-3,37 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,26-4,35 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,37 (1H, a), 8,64 (1H, a), 9,08 (1H, dd, J=2,2,8,9 Hz), 9,11 (1H, d, J=2,2 Hz); IEN+: 445
n.º 11	11	RMN 2: 1,09 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,29-1,42 (2H, m), 1,55-1,68 (1H, m), 1,72-1,96 (6H, m), 2,40 (2H, c, J=7,2 Hz), 2,75 (3H, s), 2,92-3,00 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,21 (2H, t, J=6,3 Hz), 7,14 (1H, d, J=8,8 Hz), 9,04 (1H, dd, J=2,2,8,8 Hz), 9,16 (1H, d, J=2,2 Hz); IEN+: 473
12	12	RMN 1: 1,13-1,27 (4H, m), 1,64-1,92 (5H, m), 1,97-2,10 (1H, m), 2,57-2,69 (1H, m), 2,70-2,83 (1H, m), 2,99-3,13 (2H, m), 3,37-3,53 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,53-4,71 (2H, m), 7,23 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,09 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,73 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,25 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,58 (1H, a); IEN+: 459

[Tabla 53]

Ej	Syn	DAT
n.º 13	13	RMN 1: 1,23 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,44-1,59 (2H, m), 1,70-1,84 (2H, m), 1,88-2,01 (3H, m), 2,77-2,90 (2H, m), 3,02-3,11 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,43-3,52 (2H, m), 3,76 (2H, t, J=5,2 Hz), 4,29-4,36 (2H, m), 4,53 (2H, t, J=5,2 Hz), 7,12 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,07 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,39 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,48 (1H, dd, J=2,1,8,8 Hz), 9,68 (1H, a); IEN+: 502
14	14	RMN 1: 0,22-0,30 (2H, m), 0,35-0,42 (2H, m), 1,06-1,22 (2H, m), 1,44-1,60 (2H, m), 1,62-1,76 (4H, m), 2,04-2,16 (2H, m), 2,87-2,96 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,28 (2H, t, J=6,4 Hz), 7,11 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,50 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,04 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,38 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,46 (1H, dd, J=2,2,8,8 Hz); IEN+: 470
15	15	RMN 1: 1,06-1,34 (4H, m), 1,54-1,67 (1H, m), 1,72-2,16 (5H, m), 2,45-2,56 (4H, m), 2,65-2,83 (4H, m), 3,01-3,15 (2H, m), 3,54-3,73 (3H, m), 3,75-3,84 (1H, m), 4,20-4,66 (8H, m), 7,12 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,06 (1H, d, J=3,7 Hz), 8,39 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,48 (1H, dd, J=2,2,8,8 Hz), 9,43-9,60 (1H, a); IEN+: 611
16	16	RMN 1: 1,50-1,68 (3H, m), 1,71-2,05 (8H, m), 2,86-3,05 (8H, m), 3,43-3,54 (2H, m), 3,60-3,69 (1H, m), 3,75-3,83 (1H, m), 4,16-4,49 (7H, m), 7,12 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,06 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,39 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,49 (1H, dd, J=2,1,8,7 Hz), 9,31-9,48 (1H, a); IEN+: 585
n.º 17	17	RMN 1: 1,48-1,61 (1H, m), 1,63-1,78 (2H, m), 2,03-2,17 (1H, m), 2,23-2,37 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,85-3,02 (2H, m), 3,10-3,20 (1H, m), 3,27-3,38 (3H, m), 3,90 (3H, s), 6,26-6,33 (1H, m), 6,54 (2H, s), 7,01-7,06 (1H, m), 7,07 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,96 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,28-8,34 (2H, m); IEN+: 429
n.º 18	18	IEN+: 460
19	2	RMN 1: 1,33-1,48 (2H, m), 1,71-1,95 (5H, m), 2,76-2,91 (2H, m), 3,20-3,38 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,27-4,38 (2H, m), 7,56 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,49 (1H, a), 8,73 (1H, a), 8,92 (1H, s), 9,06 (1H, dd, J=2,2,9,0 Hz), 9,17 (1H, d, J=2,2 Hz); IEN+: 431
n.º 20	1	RMN 2: 1,51 (3H, t, J=7,0 Hz), 3,98 (3H, s), 4,25 (2H, c, J=7,0 Hz), 7,16 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,25 (1H, s), 9,06 (1H, dd, J=2,2,8,8 Hz), 9,21 (1H, d, J=2,2 Hz); IEN+: 348
n.º 21	3	RMN 2: 1,32-1,44 (2H, m), 1,52-1,67 (1H, m), 1,69-1,86 (4H, m), 2,04-2,14 (2H, m), 2,88-2,92 (2H, m), 2,94 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,15 (2H, s), 4,07 (2H, t, J=5,0 Hz), 4,20 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,51 (2H, t, J=5,0 Hz), 6,91 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,16 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,63 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,35 (1H, dd, J=2,2,8,8 Hz), 8,40 (1H, d, J=2,2 Hz); IEN+: 545
n.º 22	1	RMN 2: 1,50 (9H, s), 1,51 (3H, t, J=7,0 Hz), 4,25 (2H, c, J=7,0 Hz), 5,01 (2H, s), 6,96 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,17 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,53 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,35 (1H, dd, J=2,4,8,4 Hz), 8,41 (1H, d, J=2,4 Hz); IEN+: 447
23	10	RMN 1: 1,34-1,49 (2H, m), 1,59-1,69 (1H, m), 1,73-1,97 (6H, m), 2,78-2,93 (3H, m), 3,21-3,32 (2H, m), 3,49-3,55 (1H, m), 3,61-3,69 (2H, m), 3,79-3,86 (1H, m), 4,27-4,38 (4H, m), 7,14 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,50 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,16 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,38 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,40-8,56 (2H, m), 8,73 (1H, a); IEN+: 500
24	3	RMN 1: 1,16-1,30 (2H, m), 1,44-1,57 (1H, m), 1,64-1,76 (4H, m), 1,86-2,01 (2H, m), 2,31-2,42 (2H, m), 2,78-2,95 (2H, m), 3,44-3,52 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,24-4,39 (3H, m), 7,56 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,91 (1H, s), 9,05 (1H, dd, J=2,2,8,9 Hz), 9,17 (1H, d, J=2,1 Hz); IEN+: 475

[Tabla 54]

Ej	Syn	DAT
25	3	RMN 1: 1,14-1,31 (2H, m), 1,42-1,56 (1H, m), 1,64-1,79 (6H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 1,96-2,06 (2H, m), 2,79-2,89 (2H, m), 3,04 (2H, s), 3,23-3,33 (2H, m), 3,46 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,92 (3H, s), 4,30 (2H, t, J=6,5 Hz), 7,56 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,92 (1H, s), 9,05 (1H, dd, J=2,2,8,9 Hz), 9,17 (1H, d, J=2,2 Hz); IEN+: 542
26	11	RMN 1: 0,98 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,12-1,29 (2H, m), 1,42-1,58 (1H, m), 1,64-1,88 (6H, m), 2,28 (2H, c, J=7,2 Hz), 2,79-2,91 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,30 (2H, t, J=6,4 Hz), 7,56 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,91 (1H, s), 9,05 (1H, dd, J=2,2,8,9 Hz), 9,16 (1H, d, J=2,1 Hz); IEN+: 459
27	11	RMN 1: 0,99 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,13-1,31 (3H, m), 1,41-1,55 (1H, m), 1,63-1,96 (5H, m), 2,25-2,39 (2H, m), 2,81-2,94 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,59 (2H, t, J=6,5 Hz), 7,24 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,07 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,71 (1H, d, J=2,0 Hz), 9,23 (1H, d, J=2,0 Hz); IEN+: 459
28	28	RMN 1: 1,33-1,49 (2H, m), 1,69-1,83 (3H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 3,20-3,32 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,61 (2H, t, J=6,1 Hz), 8,53 (1H, a), 8,79 (1H, a), 8,97 (1H, s), 9,33 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,75 (1H, d, J=2,2 Hz); IEN+: 432
29	6	RMN 1: 0,95-1,21 (2H, m), 1,60-1,84 (8H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,15-2,24 (4H, m), 2,45-2,58 (1H, m), 2,88-3,02 (2H, m), 3,04-3,18 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,09-4,45 (4H, m), 7,56 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,91 (1H, s), 9,05 (1H, dd, J=2,2,8,9 Hz), 9,16 (1H, d, J=2,1 Hz); IEN+: 542
30	6	RMN 2: 1,10-1,33 (2H, m), 1,66-2,15 (11H, m), 2,17-2,29 (1H, m), 2,31-2,39 (3H, m), 2,53-2,66 (1H, m), 2,88-3,09 (3H, m), 3,13-3,21 (1H, m), 3,61-3,67 (1H, m), 3,75-3,84 (2H, m), 3,95-4,02 (1H, m), 4,07-4,43 (5H, m), 4,62-4,73 (1H, m), 6,91 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,18 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,50 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,37 (1H, dd, J=2,2,8,7 Hz), 8,41 (1H, d, J=2,2 Hz); IEN+: 611
31	3	RMN 1: 1,20-1,32 (2H, m), 1,43-1,58 (1H, m), 1,68-1,80 (4H, m), 2,07-2,18 (2H, m), 2,74-2,83 (2H, m), 3,69 (2H, s), 3,92 (3H, s), 4,31 (2H, t, J=6,4 Hz), 7,56 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,91 (1H, s), 9,05 (1H, dd, J=2,2,8,9 Hz), 9,17 (1H, d, J=2,1 Hz); IEN+: 470
32	3	RMN 1: 1,17-1,30 (2H, m), 1,42-1,55 (1H, m), 1,66-1,77 (4H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,79-2,86 (2H, m), 3,71 (2H, s), 3,92 (3H, s), 4,29 (2H, t, J=6,4 Hz), 7,55 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,91 (1H, s), 9,04 (1H, dd, J=2,2,8,9 Hz), 9,16 (1H, d, J=2,2 Hz); IEN+: 527
33	6	RMN 1: 1,00-1,26 (2H, m), 1,70-1,83 (5H, m), 2,53-2,68 (1H, m), 2,85-2,98 (1H, m), 3,60-3,73 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,01-4,13 (2H, m), 4,26-4,39 (3H, m), 4,42 (1H, t, J=5,4 Hz), 7,56 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,91 (1H, s), 9,05 (1H, dd, J=2,2,8,9 Hz), 9,16 (1H, d, J=2,2 Hz); IEN+: 489
34	2	RMN 1: 1,26-1,42 (2H, m), 1,57-1,81 (3H, m), 1,83-1,95 (2H, m), 2,76-2,94 (2H, m), 3,14-3,29 (4H, m), 3,94 (3H, s), 7,13 (1H, d, J=4 Hz), 7,84 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,08 (1H, d, J=4 Hz), 8,35-8,48 (3H, m), 8,62-8,8 (1H, a); IEN+: 446
35	2	RMN 1: 1,66-1,77 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,91-3,03 (2H, m), 3,06-3,18 (2H, m), 3,65-3,73 (1H, m), 3,80-3,87 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,36-4,43 (2H, m), 7,12 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,06 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,40 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,49 (1H, dd, J=2,2 Hz), 8,49 (1H, dd, J=2,2,8,8 Hz), 8,57 (1H, a), 8,66 (1H, a); IEN+: 446

[Tabla 55]

Ej	Syn	DAT
36	2	RMN 1: 3,02-3,26 (4H, m), 3,64-3,73 (4H, m), 3,93 (3H, s), 5,27 (2H, s), 7,44 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,93 (1H, s), 8,99 (1H, dd, J=2,2,9,0 Hz), 9,11 (2H, a), 9,18 (1H, d, J=2,2 Hz); IEN+: 446
37	2	RMN 1: 1,55-1,83 (4H, m), 1,89-2,25 (7H, m), 3,88-3,98 (5H, m), 4,24-4,36 (2H, m), 7,10-7,13 (1H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 8,04-8,07 (1H, m), 8,37-8,40 (1H, m), 8,46-8,52 (1H, m), 8,55-8,97 (2H, m); IEN+: 456
38	2	RMN 1: 1,63-2,04 (6H, m), 2,11-2,26 (3H, m), 2,81-2,97 (2H, m), 3,02-3,12 (1H, m), 3,13-3,24 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,25-4,41 (2H, m), 7,11 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,06 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,33-8,55 (3H, m), 8,92-9,03 (1H, m); IEN+: 456
39	39	RMN 1: 0,97 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,13-1,26 (2H, m), 1,38-1,1,53 (1H, m), 1,64-1,85 (6H, m), 2,27 (2H, c, J=7,2 Hz), 2,79-2,88 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,60 (2H, t, J=6,6 Hz), 8,96 (1H, s), 9,33 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,76 (1H, d, J=2,2 Hz); IEN+: 460
40	6	RMN 1: 0,96-1,21 (2H, m), 1,58-1,82 (8H, m), 1,97-2,08 (1H, m), 2,11-2,23 (4H, m), 2,48-2,59 (1H, m), 2,88-3,00 (2H, m), 3,03-3,16 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,10-4,27 (1H, m), 4,31-4,47 (1H, m), 4,57-4,65 (2H, m), 8,96 (1H, s), 9,31 (1H, d, J=2,1 Hz), 9,74 (1H, d, J=2,1 Hz); IEN+: 543
41	6	RMN 1: 0,96-1,23 (2H, m), 1,59-1,83 (8H, m), 1,97-2,08 (1H, m), 2,11-2,23 (4H, m), 2,45-2,59 (1H, m), 2,87-3,01 (2H, m), 3,02-3,15 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,11-4,26 (1H, m), 4,31-4,45 (1H, m), 4,60 (2H, t, J=6,1 Hz), 7,23 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,07 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,71 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,23 (1H, d, J=2,2 Hz); IEN+: 542
n.º 42	5	RMN 1: 1,40 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,46-1,52 (2H, m), 1,72-1,81 (2H, m), 1,91-2,26 (5H, m), 2,69-2,83 (2H, m), 3,48-3,61 (1H, m), 4,32 (2H, c, J=7,0 Hz), 5,03 (2H, s), 7,13 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,50 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,02 (1H, d, J=3,7 Hz), 8,34 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,39 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,48 (1H, dd, J=2,2,8,8 Hz); IEN+: 487
n.º 43	1	RMN 1: 1,20-1,31 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,61-1,67 (2H, m), 1,72-1,82 (3H, m), 3,24-3,33 (2H, m), 3,82-3,88 (2H, m), 4,31 (2H, t, J=6 Hz), 5,18 (2H, s), 7,16 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,05 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,39 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,48 (1H, dd, J=2,2,8,8 Hz); IEN+: 531
44	2	RMN 1: 1,16 (3H, s), 1,58-1,69 (2H, m), 1,74-1,85 (2H, m), 3,04-3,23 (4H, m), 3,93 (3H, s), 4,09 (2H, s), 7,11 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,06 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,39 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,49 (1H, dd, J=2,2,8,8 Hz), 8,55-8,80 (2H, m); IEN+: 430
45	11	RMN 1: 1,01 (3H, t, J=7,2 Hz), 2,29-2,45 (6H, m), 3,41-3,51 (4H, m), 3,92 (3H, s), 5,20 (2H, s), 7,39 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,92 (1H, s), 8,99 (1H, dd, J=2,1,9,0 Hz), 9,18 (1H, d, J=2,1 Hz); IEN+: 474
n.º 46	4	RMN 1: 1,20-1,31 (2H, m), 1,61-1,68 (2H, m), 1,71-1,82 (3H, m), 1,71-1,82 (3H, m), 3,12-3,49 (2H, m), 3,80-3,89 (2H, m), 4,31 (2H, t, J=6,0 Hz), 5,16 (2H, s), 7,15 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,05 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,38 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,48 (1H, dd, J=2,4,8,8 Hz), 13,37 (1H, a); IEN+: 475

[Tabla 56]

Ej	Syn	DAT
n.º 47	5	RMN 1: 1,20-1,31 (2H, m), 1,40-1,52 (2H, m), 1,60-1,67 (2H, m), 1,70-1,83 (5H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,66-2,73 (2H, m), 3,28 (2H, dt, J=1,6, 11,6 Hz), 3,46-3,57 (1H, m), 3,82-3,88 (2H, m), 4,31 (2H, t, J=6,0 Hz), 5,03 (2H, s), 7,12 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,02 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,32 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,38 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,47 (1H, dd, J=2,2, 8,8 Hz); IEN+: 571
n.º 48	2	RMN 1: 1,36-1,50 (2H, m), 1,81-2,01 (3H, m), 2,80-2,94 (2H, m), 3,22-3,31 (2H, m), 3,45 (2H, d, J=6,2 Hz), 3,95 (3H, s), 4,76 (2H, s), 7,15 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,95 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,10 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,40-8,54 (3H, m), 8,80 (1H, a); IEN+: 430
n.º 49	11	RMN 1: 0,98 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,16-1,29 (2H, m), 1,54-1,74 (3H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 2,29 (2H, c, J=7,2 Hz), 2,80-2,89 (2H, m), 3,41 (2H, d, J=6,3 Hz), 3,94 (3H, s), 4,73 (2H, s), 7,17 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,96 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,09 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,43 (1H, d, J=1,5 Hz), 8,51 (1H, dd, J=1,5, 8,1 Hz); IEN+: 458
50	2	RMN 1: 1,18-1,31 (1H, m), 1,54-2,01 (6H, m), 2,58-2,70 (1H, m), 2,70-2,83 (1H, m), 3,14-3,41 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,54-4,69 (2H, m), 7,23 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,09 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,60 (1H, a), 8,73 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,88 (1H, a), 9,24 (1H, d, J=2,2 Hz); IEN+: 431
51	2	RMN 1: 1,34-1,49 (2H, m), 1,59-1,69 (1H, m), 1,71-1,97 (6H, m), 2,76-2,93 (3H, m), 3,21-3,30 (2H, m), 3,49-3,55 (1H, m), 3,60-3,69 (2H, m), 3,79-3,86 (1H, m), 4,34-4,40 (2H, m), 4,57-4,64 (2H, m), 7,26 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,20 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,57 (1H, a), 8,72 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,80 (1H, a), 9,24 (1H, d, J=2,2 Hz); IEN+: 501
52	12	RMN 1: 1,22 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,41-1,55 (2H, m), 1,58-1,83 (3H, m), 1,87-2,00 (4H, m), 2,77-2,93 (3H, m), 3,01-3,12 (2H, m), 3,42-3,55 (3H, m), 3,60-3,69 (2H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 4,33-4,40 (2H, m), 4,62 (2H, t, J=6,0 Hz), 7,26 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,20 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,73 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,25 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,43 (1H, a); IEN+: 529
n.º 53	2	RMN 1: 1,32-1,49 (2H, m), 1,70-1,94 (6H, m), 1,97-2,23 (3H, m), 2,29-2,41 (2H, m), 2,78-2,94 (2H, m), 3,20-3,34 (2H, m), 3,56-3,80 (1H, m), 3,91 (3H, s), 4,13 (2H, t, J=6,1 Hz), 7,06 (1H, d, J=3,5 Hz), 7,15 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,96-8,01 (2H, m), 8,05 (1H, dd, J=2,3, 8,6 Hz), 8,39-8,54 (1H, a), 8,66-8,83 (1H, a); IEN+: 416
54	13	RMN 1: 1,24 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,46-1,69 (3H, m), 1,72-1,82 (3H, m), 1,88-2,01 (3H, m), 2,77-2,93 (3H, m), 3,01-3,10 (2H, m), 3,42-3,55 (3H, m), 3,57-3,68 (2H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 4,28-4,40 (4H, m), 7,14 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,16 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,39 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,49 (1H, dd, J=2,2, 8,8 Hz), 9,79 (1H, a); IEN+: 528
n.º 55	9	RMN 1: 1,12-1,36 (3H, m), 1,45-1,60 (2H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,74-1,86 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,69-2,77 (2H, m), 3,23-3,38 (2H, m), 3,89 (3H, s), 6,14-6,21 (1H, m), 7,00 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,09 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,96 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,27-8,35 (2H, m); IEN+: 443
n.º 56	2	RMN 1: 1,3-1,45 (2H, m), 1,75-1,94 (5H, m), 2,78-2,92 (2H, m), 3,20-3,40 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,6-4,67 (2H, m), 7,88-8,6 (2H, a), 9,23 (1H, d, J=2,4 Hz), 9,77 (1H, d, J=2,4 Hz); IEN+: 500
n.º 57	9	RMN 1: 1,53-1,67 (12H, m), 1,99-2,04 (3H, m), 2,78 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,20-3,26 (2H, m), 3,89 (3H, s), 6,31 (1H, t, J=4,8 Hz), 7,00 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,08 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,96 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,29-8,34 (3H, m); IEN+: 495

[Tabla 57]

Ej	Syn	DAT
58	2	RMN 1: 1,34-1,51 (2H, m), 1,55-1,67 (1H, m), 1,73-1,94 (7H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 2,76-2,91 (2H, m), 3,22-3,36 (2H, m), 3,60-3,68 (1H, m), 3,75-3,83 (1H, m), 4,20-4,49 (5H, m), 7,11 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,51 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,06 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,38 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,44-8,64 (2H, m), 8,71-8,87 (1H, a); IEN+: 500
n.º 59	9	RMN 1: 1,59-1,71 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,66-2,77 (2H, m), 3,48-3,61 (1H, m), 3,89 (3H, s), 5,30 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,06 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,09-7,13 (1H, m), 7,96 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,27-8,32 (2H, m); IEN+: 415
n.º 60	9	RMN 1: 1,14-1,30 (2H, m), 1,56-1,70 (3H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,72-2,79 (2H, m), 3,16-3,25 (2H, m), 3,89 (3H, s), 6,23-6,28 (1H, m), 7,00-7,05 (1H, m), 7,07 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,95 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,25-8,31 (2H, m); IEN+: 429
n.º 61	9	RMN 1: 1,68-1,77 (4H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 2,44-2,52 (4H, m), 2,56-2,63 (2H, m), 3,32-3,40 (2H, m), 3,89 (3H, s), 6,95-7,02 (1H, m), 7,07 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,15-7,22 (1H, m), 7,95 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,28-8,34 (2H, m); IEN+: 429
n.º 62	2	RMN 1: 1,30-1,48 (2H, m), 1,77-1,96 (5H, m), 2,78-2,90 (2H, m), 3,23-3,33 (3H, m), 3,36 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,32-4,42 (2H, m), 7,09 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,54 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,08 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,46-8,62 (2H, m), 8,67 (1H, d, J=2,3 Hz); IEN+: 440
n.º 63	9	RMN 1: 1,12 (6H, s), 1,63-1,75 (4H, m), 2,47-2,61 (4H, m), 3,10-3,16 (2H, m), 3,90 (3H, s), 6,02-6,11 (1H, a), 6,92-7,00 (1H, m), 7,08 (1H, d, J=3,5 Hz), 7,97 (1H, d, J=3,5 Hz), 8,28-8,35 (2H, m); IEN+: 443
n.º 64	9	RMN 1: 1,55-1,73 (3H, m), 1,74-1,97 (3H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,92-3,00 (1H, m), 3,25-3,40 (3H, m), 3,89 (3H, s), 6,93-6,99 (1H, m), 7,07 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,27-7,37 (1H, m), 7,95 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,25-8,36 (2H, m); IEN+: 429
65	13	RMN 1: 1,50-2,00 (8H, m), 2,81-3,00 (3H, m), 3,08-3,16 (2H, m), 3,19-3,26 (1H, m), 3,48-3,56 (3H, m), 3,61-3,69 (2H, m), 3,73-3,86 (3H, m), 4,26-4,44 (4H, m), 5,30 (1H, a), 7,14 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,17 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,39 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,49 (1H, dd, J=2,1, 8,8 Hz); IEN+: 544
66	13	RMN 1: 1,52-2,00 (7H, m), 2,81-3,06 (10H, m), 3,20-3,28 (1H, m), 3,36-3,55 (3H, m), 3,61-3,69 (2H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 4,21-4,41 (6H, m), 7,14 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,17 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,39 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,49 (1H, dd, J=2,1, 8,8 Hz), 9,46 (1H, a); IEN+: 585
n.º 67	9	RMN 1: 1,13-1,35 (3H, m), 1,49-1,72 (5H, m), 1,75-1,97 (3H, m), 2,13 (3H, s), 2,66-2,77 (2H, m), 2,80-2,91 (1H, m), 3,27-3,39 (2H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 3,59-3,68 (2H, m), 3,77-3,85 (1H, m), 4,25-4,37 (2H, m), 6,15-6,20 (1H, m), 7,00 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,11 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,06 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,27-8,33 (2H, m); IEN+: 513
n.º 68	2	RMN 1: 1,34-1,49 (2H, m), 1,73-1,93 (5H, m), 2,76-2,89 (2H, m), 3,22-3,30 (2H, m), 4,27-4,35 (2H, m), 7,08 (1H, dd, J=1,6, 3,6 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,03 (1H, dd, J=2,4, 3,6 Hz), 8,39 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,49 (1H, dd, J=2,2, 8,8 Hz), 8,57-8,71 (1H, m), 8,81-8,96 (1H, a), 13,03 (1H, s, a); IEN+: 416
n.º 69	9	RMN 1: 0,92-1,08 (1H, m), 1,35-1,51 (1H, m), 1,58-1,72 (2H, m), 1,72-1,83 (1H, m), 1,87-2,02 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,46-2,60 (1H, m), 2,61-2,72 (1H, m), 3,17-3,27 (2H, m), 3,89 (3H, s), 6,37-6,51 (1H, m), 7,00-7,05 (1H, m), 7,08 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,95 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,27-8,33 (2H, m); IEN+: 429

[Tabla 58]

Ej	Syn	DAT
70	11	RMN 1: 0,98 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,13-1,29 (2H, m), 1,42-1,56 (1H, m), 1,61-1,85 (7H, m), 1,90-2,03 (1H, m), 2,28 (2H, c, J=7,2 Hz), 2,80-2,96 (3H, m), 3,51-3,58 (1H, m), 3,59-3,72 (2H, m), 3,77-3,85 (1H, m), 4,24-4,39 (4H, m), 7,56 (1H, d, J=9,1 Hz), 9,03 (1H, s), 9,04 (1H, dd, J=2,0,9,1 Hz), 9,18 (1H, d, J=2,0 Hz); IEN+: 529
71	11	RMN 1: 0,97 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,13-1,27 (2H, m), 1,37-1,53 (1H, m), 1,60-1,85 (7H, m), 1,91-2,02 (1H, m), 2,27 (2H, c, J=7,1 Hz), 2,76-2,97 (3H, m), 3,51-3,58 (1H, m), 3,59-3,73 (2H, m), 3,77-3,86 (1H, m), 4,29-4,44 (2H, m), 4,54-4,64 (2H, m), 9,08 (1H, s), 9,32 (1H, d, J=2,1 Hz), 9,74 (1H, d, J=2,1 Hz); IEN+: 530
72	3	RMN 1: 1,19-1,31 (2H, m), 1,46-1,56 (1H, m), 1,66-1,77 (4H, m), 1,96-2,09 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,81-2,88 (2H, m), 3,01 (3H, s), 3,08-3,18 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,27-4,31 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,91 (1H, s), 9,04 (1H, dd, J=2,0,8,8 Hz), 9,15 (1H, d, J=2,0 Hz); IEN+: 516
73	14+13	RMN 1: 1,33 (9H, s), 1,48-1,62 (2H, m), 1,73-1,86 (3H, m), 1,94-2,04 (2H, m), 2,80-2,93 (2H, m), 3,48-3,56 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,29-4,36 (2H, m), 7,12 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,04 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,40 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,50 (1H, dd, J=2,2,8,7 Hz), 8,90 (1H, a); IEN+: 486
n.º 74	8	RMN 1: 1,20-1,32 (2H, m), 1,60-1,81 (5H, m), 2,72-2,90 (3H, m), 3,08-3,67 (13H, m), 3,82-3,88 (2H, m), 4,29-4,35 (2H, m), 5,38 (2H, s), 7,15 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,96 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,39 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,48 (1H, dd, J=2,0,8,9 Hz); IEN+: 571
n.º 75	8	RMN 1: 1,00-1,40 (2H, m), 1,52-2,10 (6H, m), 2,65-2,76 (1H, m), 2,95-3,43 (15H, m), 3,54-3,66 (3H, m), 3,81-3,90 (2H, m), 4,00-4,11 (1H, m), 4,25-4,38 (3H, m), 5,30-5,50 (2H, m), 7,14 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,96 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,39 (1H, d, J=1,6 Hz), 8,48 (1H, dd, J=1,6,8,8 Hz); IEN+: 625
76	10	RMN 1: 1,35-1,45 (5H, m), 1,74-1,93 (5H, m), 2,78-2,90 (2H, m), 3,23-3,41 (2H, m), 4,31 (2H, t, J=6 Hz), 4,39 (2H, c, J=7,2 Hz), 7,12 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,50 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,14 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,38 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,44-8,55 (2H, m), 8,69-8,80 (1H, a); IEN+: 444
77	6	RMN 1: 0,81-0,89 (1H, m), 0,97-1,32 (4H, m), 1,59-1,83 (7H, m), 1,90-2,07 (2H, m), 2,12-2,23 (4H, m), 2,83-3,01 (3H, m), 3,02-3,16 (1H, m), 3,51-3,58 (1H, m), 3,59-3,73 (2H, m), 3,76-3,86 (1H, m), 4,11-4,46 (6H, m), 7,56 (1H, d, J=9,0 Hz), 9,00-9,07 (2H, m), 9,15-9,19 (1H, m); IEN+: 612
n.º 78	2	RMN 1: 1,32-1,47 (2H, m), 1,74-1,85 (3H, m), 1,85-1,97 (4H, m), 2,11-2,25 (2H, m), 2,78-2,92 (2H, m), 3,22-3,38 (2H, m), 3,56-3,67 (2H, m), 3,98-4,08 (2H, m), 4,27-4,35 (2H, m), 4,97-5,08 (1H, m), 7,16 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,50 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,24-8,42 (3H, m), 8,48 (1H, dd, J=2,2,8,8 Hz), 8,56-8,68 (1H, a); IEN+: 500
79	6	RMN 1: 0,81-1,34 (5H, m), 1,58-1,86 (7H, m), 1,90-2,09 (2H, m), 2,11-2,25 (4H, m), 2,84-3,01 (3H, m), 3,03-3,18 (1H, m), 3,51-3,59 (1H, m), 3,59-3,73 (2H, m), 3,76-3,87 (1H, m), 4,10-4,26 (1H, m), 4,29-4,45 (3H, m), 4,55-4,67 (2H, m), 9,08 (1H, s), 9,32 (1H, d, J=1,7 Hz), 9,74 (1H, d, J=1,7 Hz); IEN+: 613
n.º 80	10	RMN 1: 1,21-1,50 (6H, m), 1,70-1,93 (5H, m), 2,09-2,25 (1H, m), 2,76-2,91 (2H, m), 3,17-3,31 (4H, m), 3,78-3,88 (2H, m), 4,05-4,43 (2H, m), 4,56-4,65 (2H, m), 7,25 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,13 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,54 (1H, a), 8,71 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,76 (1H, a), 9,24 (1H, d, J=2,2 Hz); IEN+: 515

[Tabla 59]

Ej	Syn	DAT
n.º 81	13	RMN 1: 1,19-1,59 (9H, m), 1,66-2,00 (5H, m), 2,10-2,24 (1H, m), 2,76-2,90 (2H, m), 3,00-3,29 (4H, m), 3,40-3,51 (2H, m), 3,79-3,88 (2H, m), 4,28 (2H, d, J=7,2 Hz), 4,61 (2H, t, J=6,0 Hz), 7,25 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,13 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,72 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,24 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,67 (1H, a); IEN+: 543
82	10	RMN 1: 3,25-3,41 (1H, m), 3,84-3,97 (5H, m), 3,99-4,12 (2H, m), 4,44 (2H, d, J=6,2 Hz), 7,13 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,07 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,41 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,52 (1H, dd, J=2,1,8,9 Hz), 8,77-9,11 (2H, m); IEN+: 388
83	10	RMN 1: 1,33-1,47 (1H, m), 1,62-1,77 (1H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 2,25-2,39 (1H, m), 2,72-2,86 (2H, m), 3,23-3,47 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,11-4,20 (1H, m), 4,22-4,30 (1H, m), 7,12 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,06 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,40 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,50 (1H, dd, J=2,0,8,8 Hz), 8,57-8,86 (2H, m); IEN+: 416
84	10	RMN 1: 1,57-1,70 (1H, m), 1,87-2,03 (2H, m), 2,07-2,19 (1H, m), 2,34-2,47 (1H, m), 2,77-2,88 (1H, m), 3,05-3,17 (1H, m), 3,19-3,52 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,26-4,36 (2H, m), 7,12 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,06 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,40 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,50 (1H, dd, J=2,0,8,8 Hz), 8,75-9,01 (2H, m); IEN+: 416
85	10	RMN 1: 1,38-1,52 (2H, m), 1,58-1,69 (1H, m), 1,77-1,98 (6H, m), 2,80-2,94 (3H, m), 3,22-3,32 (2H, m), 3,51 (1H, dd, J=5,3,8,7 Hz), 3,60-3,68 (2H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 4,28-4,41 (4H, m), 7,25 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,17 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,40-8,52 (2H, m), 8,52-8,90 (2H, m); IEN+: 457
86	10	RMN 1: 1,45-1,69 (3H, m), 1,88-2,00 (3H, m), 2,10-2,23 (1H, m), 2,81-3,00 (3H, m), 3,31-3,38 (2H, m), 3,53 (1H, dd, J=5,3,8,7 Hz), 3,60-3,68 (2H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 4,16 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,30-4,42 (2H, m), 7,13 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,16 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,39 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,46-8,51 (1H, m), 8,51-8,80 (2H, m); IEN+: 486
87	11	RMN 1: 0,98 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,16-1,30 (2H, m), 1,44-1,97 (9H, m), 2,29 (2H, c, J=7,2 Hz), 2,78-2,93 (3H, m), 3,51 (1H, dd, J=5,3,8,7 Hz), 3,60-3,69 (2H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 4,28-4,39 (4H, m), 7,25 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,49 (1H, d, J=9,3 Hz), 8,16 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,45-8,51 (2H, m); IEN+: 485
88	12	RMN 1: 1,23 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,40-1,67 (3H, m), 1,68-2,06 (8H, m), 2,76-2,92 (2H, m), 3,02-3,12 (2H, m), 3,42-3,52 (2H, m), 3,60-3,68 (1H, m), 3,75-3,83 (1H, m), 4,20-4,49 (5H, m), 7,12 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,06 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,39 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,49 (1H, dd, J=2,1,8,7 Hz), 9,33-9,60 (1H, a); IEN+: 528
89	11	RMN 1: 0,87 (3H, t, J=7,2 Hz), 2,41 (2H, c, J=7,2 Hz), 2,80-2,92 (1H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 3,25-3,33 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,34 (2H, d, J=6,1 Hz), 7,12 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,50 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,05 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,39 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,47 (1H, dd, J=2,1,8,9 Hz); IEN+: 416
90	11	RMN 1: 1,00 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,09-1,29 (1H, m), 1,43-1,57 (1H, m), 1,62-1,72 (1H, m), 1,72-1,81 (1H, m), 1,81-2,00 (2H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,23-2,41 (2H, m), 2,66-2,80 (1H, m), 2,86-2,99 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,05-4,21 (2H, m), 7,11 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,47 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,04 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,37 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,46 (1H, dd, J=2,0,8,8 Hz); IEN+: 444

[Tabla 60]

Ej	Syn	DAT
91	11	RMN 1: 1,01 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,36-1,49 (1H, m), 1,77-2,01 (3H, m), 2,10-2,17 (1H, m), 2,21-2,45 (4H, m), 2,48-2,58 (1H, m), 2,67-2,76 (1H, m), 3-92 (3H, s), 4,21-4,29 (21-1, m), 7,11 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,48 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,04 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,37 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,46 (1H, dd, J=2,0,8,8 Hz); IEN+: 444
92	11	RMN 1: 0,96 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,37-1,49 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 1,94-2,06 (2H, m), 2,26 (2H, c, J=7,2 Hz), 2,58-2,70 (2H, m), 3,34-3,45 (1H, m), 3,76-3,83 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,33-4,40 (2H, m), 7,11 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,04 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,38 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,46 (1H, dd, J=2,1,8,8 Hz); IEN+: 474
93	6	RMN 1: 1,64-1,83 (3H, m), 1,91-2,07 (1H, m), 2,09-2,19 (1H, m), 2,21-2,25 (3H, m), 2,73-2,83 (1H, m), 2,91-3,00 (1H, m), 3,04-3,17 (1H, m), 3,73-3,85 (1H, m), 3,87-4,03 (4H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 4,30-4,44 (3H, m), 7,12 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,05 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,29 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,49 (1H, dd, J=2,0,8,9 Hz); IEN+: 499
94	6	RMN 1: 1,31-1,52 (2H, m), 1,58-2,26 (11H, m), 2,59-2,77 (1H, m), 2,89-3,19 (3H, m), 3,93 (3H, s), 4,00-4,31 (4H, m), 7,11 (1H, d, J=3,5 Hz), 7,44-7,55 (1H, m), 8,05 (1H, d, J=3,5 Hz), 8,37-8,43 (1H, m), 8,44-8,53 (1H, m); IEN+: 527
95	6	RMN 1: 1,48-1,79 (4H, m), 1,86-2,42 (9H, m), 2,91-3,07 (2H, m), 3,11-3,85 (4H, m), 3,93 (3H, s), 4,27-4,36 (2H, m), 7,09-7,15 (1H, m), 7,47-7,55 (1H, m), 8,02-8,07 (1H, m), 8,36-8,41 (1H, m), 8,45-8,52 (1H, m); IEN+: 527
96	3	RMN 1: 1,12-1,29 (1H, m), 1,42-1,57 (1H, m), 1,60-1,80 (2H, m), 1,98-2,19 (3H, m), 2,58-2,88 (5H, m), 3,01 (3H, s), 3,03-3,19 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,08-4,20 (2H, m), 7,11 (1H, d, J=3,5 Hz), 7,47 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,04 (1H, d, J=3,5 Hz), 8,37 (1H, d, J=1,4 Hz), 8,46 (1H, dd, J=1,4,8,8 Hz); IEN+: 501
97	12	RMN 1: 1,08-1,30 (6H, m), 1,64-1,97 (4H, m), 2,99-3,20 (4H, m), 3,31-3,48 (2H, m), 3,93 (3H, s), 3,98-4,01 (1H, m), 4,24-4,29 (1H, m), 7,11 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,47-7,56 (1H, m), 8,06 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,38-8,42 (1H, m), 8,46-8,56 (1H, m), 9,59-9,89 (1H, m); IEN+: 458
n.º 98	9	RMN 1: 2,14 (6H, s), 2,40 (2H, t, J=5,8 Hz), 3,48 (2H, c, J=6,0 Hz), 3,53 (2H, t, J=5,8 Hz), 3,63 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,90 (3H, s), 5,93-5,99 (1H, m), 7,08 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,11 (1H, m), 7,97 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,28-8,34 (2H, m); IEN+: 433
n.º 99	9	RMN 1: 1,96-2,06 (2H, m), 2,25 (3H, s), 3,26-3,37 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,96 (2H, t, J=7,1 Hz), 6,25-6,35 (1H, m), 6,74 (1H, d, J=1,2 Hz), 6,96-7,01 (1H, m), 7,05-7,10 (2H, m), 7,96 (1H, d, J=3,5 Hz), 8,26-8,32 (2H, m); IEN+: 440
n.º 100	9	RMN 1: 1,86-1,96 (2H, m), 2,17-2,25 (2H, m), 3,38-3,49 (6H, m), 3,90 (3H, s), 6,25-6,31 (1H, a), 7,05-7,11 (2H, m), 7,97 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,27-8,36 (2H, m); IEN+: 429
101	2	RMN 1: 1,33-1,47 (2H, m), 1,74-1,94 (5H, m), 2,16-2,26 (1H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 2,77-2,90 (2H, m), 3,22-3,32 (2H, m), 3,83-3,92 (1H, m), 3,92-4,04 (2H, m), 4,10-4,19 (1H, m), 4,26-4,36 (2H, m), 5,54-5,62 (1H, m), 7,16 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,51 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,06 (1H, d, J=3,8 Hz), 8,38 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,40-8,52 (2H, m), 8,63-8,78 (1H, m); IEN+: 486

[Tabla 61]

Ej	Syn	DAT
n.º 102	PSyn 24 +11	RMN 1: 0,98 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,14-1,27 (2H, m), 1A5-1,55 (1H, m), 1,65-1,85 (6H, m), 2,28 (2H, c, J=7,2 Hz), 2,81-2,88 (2H, m), 4,29 (2H, t, J=6,8 Hz), 5,03 (2H, s), 7,12 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,35 (1H, s, a), 7,51 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,76 (1H, s, a), 8,02 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,38 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,47 (1H, dd, J=2,4,9,2 Hz); IEN+: 501
103	103	RMN 1: 1,08 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,29-1,40 (2H, m), 1,44 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,58-1,68 (1H, m), 1,72-1,84 (4H, m), 2,22-2,36 (2H, m), 2,60-2,69 (2H, m), 3,07-3,16 (2H, m), 4,30 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,39 (2H, c, J=7,2 Hz), 6,54 (2H, s), 7,13 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,50 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,13 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,38 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,47 (1H, dd, J=2,4,8,8 Hz); IEN+: 472
104	6	RMN 1: 1,00-1,25 (2H, m), 1,57-1,85 (9H, m), 1,86-1,97 (1H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,11-2,24 (4H, m), 2,50-2,62 (1H, m), 2,80-3,18 (4H, m), 3,51 (1H, dd, J=5,3,8,7 Hz), 3,60-3,69 (2H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 4,10-4,46 (6H, m), 7,25 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,50 (1H, d, J=9,3 Hz), 8,16 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,45-8,51 (2H, m); IEN+: 568
105	6	RMN 1: 1,11-1,40 (2H, m), 1,58-2,21 (10H, m), 2,21 (3H, s), 2,52-2,65 (1H, m), 2,80-3,21 (4H, m), 3,51 (1H, dd, J=5,3,8,7 Hz), 3,60-3,69 (2H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 7,14 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,48 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,15 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,38 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,47 (1H, dd, J=2,2,8,9 Hz); IEN+: 597
106	PSyn 26 + 103	RMN 1: 1,08 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,35-1,55 (2H, m), 1,59-1,68 (1H, m), 1,76-1,99 (4H, m), 2,20-2,35 (2H, m), 2,55-2,64 (2H, m), 2,80-2,93 (1H, m), 3,08-3,16 (2H, m), 3,51 (1H, dd, J=5,3,8,7 Hz), 3,60-3,69 (2H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 4,10-4,18 (2H, m), 4,30-4,41 (2H, m), 6,55 (2H, s), 7,13 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,15 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,38 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,47 (1H, dd, J=2,4,8,9 Hz); IEN+: 514
n.º 107	10	RMN 1: 1,32-1,47 (2H, m), 1,71-1,94 (5H, m), 2,77-2,91 (2H, m), 3,22-3,76 (10H, m), 4,57-4,66 (2H, m), 5,41 (2H, s), 7,25 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,99 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,38 (1H, a), 8,63 (1H, a), 8,74 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,26 (1H, d, J=2,2 Hz); IEN+: 544
108	16	RMN 1: 1,46-1,67 (2H, m), 1,70-1,86 (4H, m), 1,86-2,05 (4H, m), 2,86-3,00 (2H, m), 3,08-3,17 (2H, m), 3,19-3,35 (1H, m), 3,46-3,56 (2H, m), 3,60-3,69 (1H, m), 3,71-3,83 (3H, m), 4,20-4,49 (5H, m), 5,20-5,40 (1H, a), 7,12 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,49-7,55 (1H, m), 8,06 (1H, d, J=3,7 Hz), 8,39 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,49 (1H, dd, J=2,2,8,7 Hz), 9,31-9,54 (1H, a); IEN+: 544
n.º 109	13	RMN 1: 1,23 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,43-1,59 (2H, m), 1,66-2,01 (5H, m), 2,77-2,91 (2H, m), 3,00-3,24 (2H, m), 3,41-3,52 (4H, m), 3,57-3,77 (6H, m), 4,62 (2H, t, J=6,0 Hz), 5,42 (2H, s), 7,25 (1H, d, J=3,7 Hz), 8,00 (1H, d, J=3,7 Hz), 8,74 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,26 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,65 (1H, a); IEN+: 572
n.º 110	13	RMN 1: 1,24 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,45-1,61 (2H, m), 1,66-2,01 (5H, m), 2,76-2,90 (2H, m), 3,01-3,18 (2H, m), 3,42-3,52 (2H, m), 3,74-3,85 (2H, m), 4,28-4,36 (2H, m), 4,41 (2H, t, J=5,5 Hz), 5,00 (1H, a), 7,11 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,08 (1H, d, J=3,7 Hz), 8,39 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,49 (1H, dd, J=2,2,8,8 Hz), 9,83 (1H, a); IEN+: 488
111	11	RMN 1: 0,95 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,14-1,29 (2H, m), 1,42-1,56 (1H, m), 1,58-1,81 (5H, m), 1,86-1,97 (1H, m), 2,01-2,17 (2H, m), 2,59-2,93 (4H, m), 3,51 (1H, dd, J=5,3,8,7 Hz), 3,60-3,69 (2H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 4,27-4,40 (4H, m), 7,25 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,49 (1H, d, J=9,3 Hz), 8,16 (1H, d, J=3,7 Hz), 8,44-8,52 (2H, m); IEN+: 499

[Tabla 62]

Ej	Syn	DAT
112	11	RMN 1: 1,14-1,29 (2H, m), 1,45-1,80 (6H, m), 1,86-1,97 (1H, m), 2,37-2,46 (2H, m), 2,80-2,92 (3H, m), 2,93-3,11 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J=5,3,8,7 Hz), 3,58-3,69 (2H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 4,27-4,40 (4H, m), 4,50-4,55 (2H, m), 4,61-4,67 (2H, m), 7,25 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,49 (1H, d, J=9,3 Hz), 8,16 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,44-8,50 (2H, m); IEN+: 535
113	10	RMN 1: 1,32-1,49 (2H, m), 1,68-1,94 (5H, m), 2,75-2,92 (2H, m), 3,21-3,33 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,30-4,43 (2H, m), 8,40-8,62 (1H, a), 8,66-8,82 (1H, a), 8,86-8,94 (1H, m), 8,95-9,02 (2H, m); IEN+: 449
n.º 114	114	RMN 1: 1,08 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,27-1,41 (2H, m), 1,56-1,68 (1H, m), 1,71-1,84 (4H, m), 2,18-2,34 (2H, m), 2,56-2,68 (2H, m), 2,80-3,90 (2H, m), 4,26-4,36 (2H, m), 4,99-5,10 (4H, m), 5,98-6,08 (1H, m), 6,54 (2H, s), 7,26 (1H, d, J=3,8 Hz), 7,51 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,38 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,45-8,53 (2H, m); IEN+: 500
n.º 115	115	RMN 1: 0,99-1,29 (2H, m), 1,63-1,88 (8H, m), 2,10-2,24 (1H, m), 2,30-2,52 (4H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 2,77-3,86 (3H, m), 3,96-4,13 (1H, m), 4,26-4,44 (3H, m), 4,99-5,10 (4H, m), 5,99-6,08 (1H, m), 6,56 (2H, s), 7,26 (1H, d, J=3,8 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,38 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,45-8,53 (2H, m); IEN+: 583
116	10	RMN 1: 1,34-1,50 (2H, m), 1,72-1,96 (5H, m), 2,78-2,91 (2H, m), 3,21-3,32 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,56-4,65 (2H, m), 7,23 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,08 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,48 (1H, a), 8,66-8,79 (2H, m), 9,22-9,25 (1H, m); IEN+: 431
117	6	RMN 1: 0,96-1,26 (2H, m), 1,49-1,66 (1H, m), 1,66-1,84 (5H, m), 2,18 (3H, s), 2,21-2,40 (2H, m), 2,44-2,62 (1H, m), 2,78-3,19 (3H, m), 3,92 (3H, s), 4,10-4,22 (1H, m), 4,25-4,49 (4H, m), 4,75-4,87 (1H, m), 7,56 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,91 (1H, s), 9,05 (1H, dd, J=2,0,8,9 Hz), 9,17 (1H, d, J=2,0 Hz); IEN+: 558
118	6	RMN 1: 0,95-1,25 (2H, m), 1,67-1,83 (5H, m), 1,84-1,99 (2H, m), 2,18-2,23 (3H, m), 2,23-2,35 (1H, m), 2,36-2,45 (1H, m), 2,46-2,59 (2H, m), 2,64-2,78 (1H, m), 2,90-3,01 (1H, m), 3,14-3,25 (1H, m), 3,85-3,96 (4H, m), 4,24-4,42 (3H, m), 7,56 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,91 (1H, s), 9,05 (1H, dd, J=2,4,8,8 Hz), 9,16 (1H, d, J=2,4 Hz); IEN+: 542
119	6	RMN 1: 0,94-1,21 (2H, m), 1,46-1,65 (4H, m), 1,67-1,82 (5H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,42-2,58 (2H, m), 2,75 (2H, d, J=11,6 Hz), 2,98 (1H, t, J=11,6 Hz), 3,86-3,98 (4H, m), 4,27-4,35 (2H, m), 4,35-4,46 (1H, m), 7,56 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,92 (1H, s), 9,06 (1H, dd, J=2,1,9,0 Hz), 9,17 (1H, d, J=2,1 Hz); IEN+: 556
120	3	RMN 1: 1,13-1,29 (2H, m), 1,43-1,62 (2H, m), 1,63-1,77 (5H, m), 1,78-2,00 (4H, m), 2,73-2,84 (2H, m), 3,00-3,22 (4H, m), 3,32-3,42 (1H, m), 3,68-3,81 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,24-4,35 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,91 (1H, s), 9,04 (1H, dd, J=2,0,9,0 Hz), 9,16 (1H, d, J=2,0 Hz); IEN+: 581
121	3	RMN 1: 1,16-1,30 (2H, m), 1,42-1,56 (1H, m), 1,64-1,79 (4H, m), 1,94-2,07 (2H, m), 2,28-2,53 (2H, m), 2,75-2,87 (2H, m), 3,03-3,08 (1H, m), 3,09-3,13 (1H, m), 3,51 (1H, t, J=7,6 Hz), 3,69 (1H, t, J=13,2 Hz), 3,79 (1H, t, J=7,6 Hz), 3,92 (3H, s), 4,02 (1H, t, J=13,2 Hz), 4,30 (2H, t, J=6,4 Hz), 7,55 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,91 (1H, s), 9,05 (1H, dd, J=2,1,9,0 Hz), 9,16 (1H, d, J=2,1 Hz); IEN+: 578

[Tabla 63]

Ej	Syn	DAT
122	3	RMN 1: 1,14-1,30 (2H, m), 1,42-1,58 (1H, m), 1,62-1,79 (4H, m), 1,86-2,26 (4H, m), 2,77-2,91 (2H, m), 3,03-3,07 (1H, m), 3,07-3,12 (1H, m), 3,24-3,91 (4H, m), 3,92 (3H, s), 4,23-4,34 (2H, m), 5,17-5,49 (1H, m), 7,56 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,91 (1H, s), 9,05 (1H, dd, J=2,0,8,8 Hz), 9,17 (1H, d, J=2,0 Hz); IEN+: 560
n.º 123	PSyn3	IEN+: 502
124	PSyn26	IEN+: 528
125	3	IEN+: 585
126	3	IEN+: 544
127	PSyn24	IEN+: 501
128	PSyn24	IEN+: 502
129	PSyn26	IEN+: 543
130	PSyn26	IEN+: 472
n.º 131	PSyn26	IEN+: 572
n.º 132	PSyn24	IEN+: 460
n.º 133	PSyn26	IEN+: 488
134	134	RMN 1: 1,23 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,45-1,60 (2H, m), 1,65-1,84 (3H, m), 1,85-2,01 (2H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 2,99-3,24 (2H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,62 (2H, t, J=6,1 Hz), 8-97 (1H, s), 9,33 (1H, d, J=2,0 Hz), 9,70-9,96 (2H, m); IEN+: 460
135	135	RMN 2: 1,15 (6H, s), 1,24-1,41 (2H, m), 1,61-1,70 (2H, m), 1,80-2,03 (4H, m), 2,09-2,24 (1H, m), 2,31 (2H, s), 2,32-2,42 (2H, m), 2,44-2,54 (1H, m), 2,56-2,67 (1H, m), 2,92-3,03 (2H, m), 3,04-3,34 (1H, m), 3,93-4,06 (4H, m), 4,29-4,50 (2H, m), 4,66-4,78 (1H, m), 6,90 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,72 (1H, d, J=2,1 Hz), 9,10 (1H, d, J=2,1 Hz); IEN+: 600
136	136	RMN 1: 1,19-1,30 (2H, m), 1,40-1,52 (1H, m), 1,67-1,77 (4H, m), 1,84-1,99 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,77-2,85 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,60 (2H, t, J=6,6 Hz), 8,96 (1H, s), 9,32 (1H, d, J=2,1 Hz), 9,75 (1H, d, J=2,1 Hz); IEN+: 446
n.º 137	6	RMN 1: 0,96-1,20 (2H, m), 1,58-1,82 (8H, m), 1,96-2,08 (1H, m), 2,10-2,23 (4H, m), 2,43-2,59 (1H, m), 2,87-3,01 (2H, m), 3,02-3,15 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,10-4,26 (1H, m), 4,30-4,45 (1H, m), 4,62 (2H, t, J=6,1 Hz), 8,96 (1H, s), 9,33 (1H, d, J=2,1 Hz), 9,76 (1H, d, J=2,1 Hz); IEN+: 543
138	10	IEN+: 529
139	11	IEN+: 474
140	11	RMN 1: 0,81-1,30 (8H, m), 1,53-1,84 (9H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 2,41-2,54 (1H, m), 2,70-2,84 (1H, m), 2,87-3,00 (2H, m), 3,55-3,68 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,20-4,44 (2H, m), 4,62 (2H, t, J=6,1 Hz), 8,96 (1H, s), 9,32 (1H, d, J=2,1 Hz), 9,75 (1H, d, J=2,1 Hz); IEN+: 571
141	11	RMN 1: 1,10-1,25 (2H, m), 1,37-1,50 (1H, m), 1,53-1,80 (10H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,56-2,66 (1H, m), 2,70-2,80 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,59 (2H, t, J=6,5 Hz), 8,96 (1H, s), 9,3 (1H, d, J=2,1 Hz), 9,74 (1H, d, J=2,1 Hz); IEN+: 486
142	1	IEN+: 472

[Tabla 64]

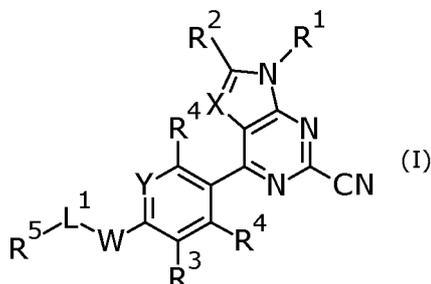
Ej	Syn	DAT
143	143	IEN+: 544
144	3	IEN+: 488
145	11	IEN+: 510
146	1	IEN+: 488
147	10	IEN+: 447
148	10	IEN+: 433
149	6	IEN+: 558
150	6	IEN+: 544
151	3	IEN+: 516
152	13	RMN 1: 1,53-2,00 (7H, m), 2,88-3,04 (8H, m), 3,19-3,54 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,20-4,31 (2H, m), 4,57-4,65 (2H, m), 7,23 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,09 (1H, d, J=3,6 Hz), 8,72 (1H, d, J=2,0 Hz), 9,24 (1H, d, J=2,0 Hz), 9,44-9,55 (1H, a); IEN+: 516
153	10	IEN+: 417
154	10	IEN+: 514
155	135	IEN+: 489
156	11	IEN+: 556
157	6	IEN+: 544
158	6	RMN 2: 1,71-2,29 (7H, m), 2,31-2,36 (3H, m), 2,91-3,02 (1H, m), 3,11-3,19 (1H, m), 3,51-3,78 (4H, m), 3,80-3,94 (2H, m), 3,98 (3H, s), 4,17-4,30 (1H, m), 4,62-4,73 (2H, m), 6,89-6,93 (1H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 8,73 (1H, s), 9,09-9,14 (1H, m); IEN+: 544
159	10	IEN+: 528
n.º 160	11	IEN+: 612

**Aplicabilidad industrial**

5 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo tiene un efecto inhibidor de la catepsina S y puede usarse como agente para prevenir y/o tratar enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, rechazo de injerto de un órgano, médula ósea o tejido, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica o similares.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo:



5

(En la fórmula,

- 10 X es CH o N;  
 Y es CH, C-halógeno o N;  
 W es -O- o -S-;  
 L<sup>1</sup> es un enlace, -alquileo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquileo C<sub>1-6</sub>-, -NH-alquileo C<sub>1-6</sub>- o -C(O)-alquileo C<sub>1-6</sub>-;  
 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> que puede sustituirse con tetrahidrofuranoilo; R<sup>2</sup> es H;  
 R<sup>3</sup> es un halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub> o -CN;  
 15 R<sup>4</sup> son los mismos o diferentes cada uno del otro y R<sup>4</sup> es H o halógeno;  
 R<sup>5</sup> es heterocicloalquilo que contiene nitrógeno que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado entre el grupo D2; en donde el grupo D2 es

- 20 (1) un halógeno,  
 (2) cicloalquilo,  
 (3) un heterociclo aromático que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (4) heterociclo no aromático,  
 (5) -OH,  
 (6) -CN,  
 25 (7) -C(O)-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>,  
 (8) -C(O)-alquileo C<sub>1-6</sub>-OH, y  
 (9) -C(O)-(heterociclo no aromático que puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, un halógeno, -OH y -CN) y  
 (10) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los sustituyentes de acuerdo con lo descrito anteriormente de (1) a (9).

30

2. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,

X es N;

W es -O- o -S-;

35 L<sup>1</sup> es -alquileo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquileo C<sub>1-6</sub>-, -NH-alquileo C<sub>1-6</sub>- o -C(O)-alquileo C<sub>1-6</sub>-;

R<sup>2</sup> es H;

R<sup>3</sup> es un halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub> o -CN;

R<sup>4</sup> es H;

R<sup>5</sup> es heterocicloalquilo que contiene nitrógeno que puede sustituirse con un sustituyente seleccionado del grupo D2.

40

3. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,

en el que W es -O-.

4. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 3,

45 en el que R<sup>5</sup> es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en

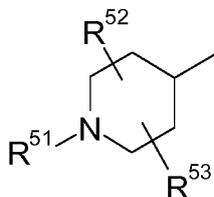
- (1) azetidino que puede sustituirse con un sustituyente o sustituyentes seleccionados del grupo D2,  
 (2) pirrolidino que puede sustituirse con un sustituyente o sustituyentes seleccionados del grupo D2,  
 (3) piperidino que puede sustituirse con un sustituyente o sustituyentes seleccionados del grupo D2, y (4)  
 50 octahidroindolizino que puede sustituirse con un sustituyente o sustituyentes seleccionados del grupo D2.

5. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 4,

en el que R<sup>5</sup> es piperidino que puede sustituirse con un sustituyente o sustituyentes seleccionados del grupo D2.

55 6. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 5,

en el que R<sup>5</sup> es



- 5 R<sup>51</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquileno C<sub>1-6</sub>-C(O)-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub> o -C(O)-(heterocicloalquilo que puede sustituirse con alquilo C<sub>1-6</sub>),  
R<sup>0</sup> son los mismos o diferentes cada uno del otro y R<sup>0</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>,  
R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> son H.
- 10 7. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R<sup>51</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.
8. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, en el que L<sup>1</sup> es -alquileno C<sub>1-6</sub>.
- 15 9. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R<sup>3</sup> es un trifluorometilo.
- 20 10. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el siguiente grupo que consiste en:
- 25 9-metil-6-{6-[2-(piperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}-9H-purin-2-carbonitrilo;  
6-{6-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}-9-metil-9H-purin-2-carbonitrilo;  
9-metil-6-[6-{2-[1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il]etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}-9H-purin-2-carbonitrilo;  
6-{4-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil}-9-(tetrahydrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-carbonitrilo; y  
6-[6-[2-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-9-metil-9H-purin-2-carbonitrilo;  
y  
4-{6-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo,  
o una sal de los mismos.
- 30 11. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es 6-{6-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}-9-metil-9H-purin-2-carbonitrilo o una sal del mismo.
- 35 12. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-{6-[2-(1-etilpiperidin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo o una sal del mismo.
13. Una composición farmacéutica, que comprende: el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, rechazo de injerto de un órgano, médula ósea o tejido, lupus eritematoso sistémico o nefritis lúpica.